

**DISRUPTORES ENDOCRINOS: EL  
DESCONOCIDO ENEMIGO PARA LA SALUD DE  
LA MUJER. PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN LA  
PREVENCIÓN Y ATENCIÓN**

---

**ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS: THE  
UNKNOWN ENEMY FOR WOMEN'S HEALTH.  
NURSING ROLE IN PREVENTION AND CARE**

*Autora:* Claudia Río García

*Directora:* M<sup>a</sup> Yolanda Martín Seco

**Grado en Enfermería**

**Curso académico: 2022-2023**

**Facultad de Enfermería, Universidad de Cantabria**

## **AVISO DE RESPONSABILIDAD UC**

*Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.*

*Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,*

*La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.*

## ÍNDICE:

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RESUMEN</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....   | <b>5</b>  |
| JUSTIFICACIÓN DE ELECCIÓN .....   | 7         |
| OBJETIVOS.....  | 7         |
| Objetivos generales.....  | 7         |
| Objetivos específicos.....  | 7         |
| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....  | 7         |
| DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS .....  | 8         |
| <b>CAPÍTULO 1: APROXIMACIÓN A LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA</b> .....                                   | <b>9</b>  |
| 1.1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS.....  | 10        |
| 1.1.1. Momento de exposición.....   | 10        |
| 1.1.2. Diferencia de efectos según la concentración .....   | 10        |
| 1.1.3. Dinámica dosis-respuesta no lineal.....  | 11        |
| 1.1.4. Periodo de latencia.....   | 11        |
| 1.1.5. Efecto cóctel .....  | 12        |
| 1.2 MÉTODOS DE ACCIÓN .....   | 12        |
| 1.3 PRINCIPALES VÍAS DE ENTRADA Y FUENTES DE EXPOSICIÓN .....                                     | 13        |
| 1.4 MARCO NORMATIVO DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS.....  | 14        |
| <b>CAPÍTULO 2: EFECTOS DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS EN SALUD DE LA MUJER</b> .....               | <b>15</b> |
| 2.1 GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO FEMENINO.....   | 15        |
| 2.1.1. Elementos principales: glándulas y hormonas.....   | 16        |
| 2.2 LA TOXICIDAD DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS .....  | 16        |
| 2.2.1. Salud reproductiva .....   | 16        |
| 2.2.2. Exposición intrauterina: feto, descendencia y epigenética.....                             | 20        |
| 2.2.3. Síndrome metabólico: obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares.....               | 22        |
| 2.2.4. Cánceres hormono-dependientes.....   | 23        |
| <b>CAPÍTULO 3: EL NUEVO PARADIGMA DE ACCIÓN</b> .....   | <b>24</b> |
| 3.1 EL PAPEL DE LA ENFERMERÍA RESPECTO A LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS.....                          | 25        |
| 3.1.1. Recomendaciones para la población.....   | 26        |
| 3.2 INVESTIGACIÓN Y MEDIDAS NORMATIVAS.....   | 28        |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....   | <b>30</b> |
| <b>GLOSARIO</b> .....   |           |
| <b>ANEXOS</b> .....   |           |
| ANEXO I: Clasificación y usos de los disruptores endocrinos más conocidos en nuestro entorno..... |           |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....   |           |

## RESUMEN

---

Durante la última década, las investigaciones científicas hacen eco de la presencia de contaminantes capaces de alterar la homeostasis endocrina de un organismo, generando efectos a corto y largo plazo sobre su salud y la de su prole; los cuales se agrupan bajo el nombre de “disruptores endocrinos” (EDCs). La gravedad de esta situación se explica por sus efectos a dosis bajas, consideradas como seguras, y por su presencia en múltiples productos de uso diario, lo que les convierte en un problema de Salud Pública.

La evidencia científica demuestra la existencia de múltiples patologías relacionadas con los disruptores endocrinos, haciendo especial hincapié en la salud reproductiva de la mujer, determinados cánceres hormono-dependientes y otras enfermedades crónicas como el síndrome metabólico. Ante esta problemática, sigue sin existir una normativa específica frente a los EDCs, especialmente necesaria en los colectivos de mayor vulnerabilidad (desarrollo fetal, infancia y mujer en edad reproductiva). En este contexto, el presente trabajo trata de asentar la figura de los profesionales de Enfermería como educadores en los distintos niveles asistenciales, favoreciendo la adquisición de conocimientos sobre EDCs, para, así, promover la protección de la salud poblacional y luchar por un futuro libre de tóxicos.

**PALABRAS CLAVE:** disruptores endocrinos, salud de la mujer, salud reproductiva, Enfermería, exposición a riesgos ambientales

## ABSTRACT

---

Over the past decade, scientific research has echoed the presence of pollutants capable of disrupting an organism's endocrine homeostasis, generating short and long-term effects on their health and that of their offspring; which are grouped under the name "endocrine disruptors" (EDCs). The gravity of this situation is explained by its effects at low doses, regarded as safe, and by their presence in multiple daily use products, making them a Public Health problem.

Scientific evidence proves the existence of multiple pathologies related to endocrine disruptors, with particular emphasis on women's reproductive health, certain hormone-dependent cancers, and other chronic diseases such as Metabolic Syndrome. Despite this problem, there is still no specific regulation against EDCs, especially necessary in the most vulnerable groups (fetal development, childhood and reproductive-aged women). In this context, the present project aims to establish the figure of Nursing professionals as educators at various healthcare levels, favouring the acquisition of knowledge about EDCs and thus promoting the protection of population health and fighting for a toxic-free future.

**KEY WORDS:** endocrine disruptors, women's health, reproductive health, Nursing, environmental exposure

## INTRODUCCIÓN

---

El mundo actual que conocemos es producto de años de evolución, en los que el ser humano ha trabajado para conseguir avances científicos, dando como resultado países industrializados con muchas mejoras tecnológicas, económicas y en la calidad de vida de la población. Sin embargo, como resultado adverso, el ser humano y el medio ambiente se enfrenta a una exposición, *in crescendo*, a miles de compuestos químicos sintéticos y naturales que afectan negativamente a nuestra salud. Dentro de este conjunto de sustancias químicas, en la última década, ha cobrado vital importancia en el ámbito de la investigación un grupo de compuestos que se conocen como “disruptores endocrinos”, los cuales son capaces de interferir en el funcionamiento del sistema hormonal, y con ello, generar efectos indeseados en la salud de un organismo o su prole. (1).

El término “disruptor endocrino”, proviene del inglés “Endocrine Disrupting Chemical (EDC)”, y se establece por primera vez en 1991, en la Conferencia de Wingspread, organizada por la Dra. Theo Colborn, miembro del World Wildlife Fund y de la W. Alton Jones Foundation (2). El objetivo de esta reunión fue analizar el posible efecto de los contaminantes ambientales sobre el sistema hormonal de animales salvajes. Uno de los resultados de esta conferencia fue la firma por parte de los participantes de un documento denominado: “La Declaración de Wingspread” (3), en el cual se sintetizan las diferentes áreas de preocupación o alarma respecto a los disruptores endocrinos que requieren una solución (4).

No obstante, ya en los años 40 se empezaba a conocer la capacidad endocrina de estas sustancias químicas, cuando se comenzó a prescribir a mujeres embarazadas el fármaco dietilestilbestrol (DES) – un estrógeno sintético no esteroideo – para la prevención de abortos espontáneos y partos prematuros. Su uso se extendió desde 1941 hasta finales de los años 70, cuando se abandonó su uso en mujeres embarazadas, al detectarse anomalías en el sistema reproductor de los hijos e hijas de las mujeres expuestas a este fármaco durante sus gestaciones, especialmente a nivel del sistema reproductor femenino, en el que se detectó un incremento de los casos de adenosis vaginal, adenocarcinoma de células claras de la vagina y el cuello del útero, aumento del riesgo de algunos tipos de cánceres hormono-dependientes, como el cáncer de mama, y anomalías uterinas como el útero en forma de T, llevando a problemas de infertilidad, resultados adversos del embarazo y menopausia precoz (5,6). Existen ya estudios que mencionan la posibilidad de que las alteraciones en la salud de la descendencia de las mujeres expuestas, se trasladen incluso a una tercera generación, lo que sugiere que la exposición a este fármaco provoca alteraciones epigenéticas en los ovocitos primarios, que serán transmitidas a las siguientes generaciones (5).

El punto de inicio de la adquisición de conciencia sobre los efectos de los EDCs podría establecerse al comienzo de la década de 1990. En este periodo se comenzaron a describir una serie de hechos en la fauna que podían explicarse por la exposición a estas sustancias disruptoras endocrinas. Estas alteraciones incluían la pérdida de capacidad reproductora o esterilidad en especies como el águila calva (*Haliaeetus leucocephalus*); mortandades abundantes, deformaciones en órganos reproductores, como en el caso de los caimanes machos que presentaban penes anormalmente pequeños y las hembras que mostraban deformaciones en los ovarios; cambios en los comportamientos sexuales, como disminución del interés por aparearse, o formación de parejas con otras hembras como se reportó en las gaviotas occidentales (*Larus occidentalis*); gestaciones que no llegan a término o muerte perinatal de las crías y alteraciones del sistema inmunológico, como la infección vírica por moquillo en los delfines (*Delphinus delphis*), los cuales mostraron concentraciones 2 a 3 veces superiores a las cuantificadas en animales sanos de bifenilos policlorados (PCBs) (2).

Los primeros estudios científicos, centrados en los efectos de la exposición a niveles altos de EDCs, fueron en gran parte rechazados al no poder demostrar un efecto significativo sobre el ser humano. Sin embargo, en los últimos años se ha conseguido demostrar, a través de estudios

epidemiológicos y estudios sobre animales y células humanas, que la exposición a niveles bajos de EDCs durante nuestro día a día, puede tener una repercusión importante sobre la salud humana (7). De hecho, estas sustancias han demostrado la particularidad de que, a dosis bajas, consideradas como “seguras” según la actual normativa de regulación, pueden generar efectos que no aparecen con niveles altos de exposición, lo que se conoce como “efecto a baja dosis” (8,9).

Es importante recalcar que existen periodos del desarrollo especialmente vulnerables a la disrupción endocrina, siendo los más estudiados el periodo prenatal y el desarrollo posnatal temprano (1). El contacto con estas sustancias durante el desarrollo intrauterino podría derivar a efectos irreversibles en la salud, los cuales podrían no manifestarse hasta la edad adulta, debido a que los disruptores endocrinos pueden tener largos periodos de latencia. De esta forma podemos afirmar que, dentro de nuestra población, las mujeres embarazadas y los niños son los grupos más vulnerables frente a los efectos de estas sustancias (10). Además, la evidencia disponible afirma que estas sustancias tienen una afectación en especial sobre el sistema reproductor femenino, relacionándose con alteraciones en la estructura del útero y la vagina, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), endometriosis, disminución de la capacidad reproductiva y problemas de fertilidad, entre otros.

Por otro lado, cada vez es mayor la evidencia científica que sugiere un aumento, a niveles epidémicos, de la incidencia de enfermedades crónicas, como son la obesidad, las alteraciones cardiovasculares, la diabetes mellitus y los cánceres hormono-dependientes. Todos estos estudios muestran indicios de que existe una posible relación positiva entre estas patologías y la exposición a productos contaminantes con capacidad disruptiva sobre nuestro sistema endocrino. Podría decirse que las enfermedades crónicas no transmisibles son la pandemia del siglo XXI, y que por tanto deberían tratarse como un problema de salud pública de vital importancia (11).

A pesar de la creciente evidencia disponible sobre los efectos perjudiciales que estas sustancias ocasionan en nuestro organismo y el entorno, aún quedan muchas preguntas por resolver e investigar acerca del mecanismo de acción de los disruptores endocrinos (10).

Es evidente que la legislación existente en cuanto a la producción de sustancias contaminantes no es suficiente para frenar la exposición de nuestra población a estas. Se precisa alcanzar una concienciación colectiva sobre los efectos perjudiciales de los disruptores endocrinos, y sobre cómo reducir el contacto con ellos. Si bien hoy en día existen múltiples fuentes de información a las que acceder, la población tiende a acudir a los profesionales sanitarios, los cuales actúan como educadores (12). Para ello, sería necesaria una formación actualizada y específica sobre estas sustancias para las enfermeras/os, de forma que puedan desarrollar intervenciones de Educación para la Salud a la población, especialmente a las mujeres embarazadas y en edad fértil, para mejorar su salud y evitar la transmisión epigenética a su descendencia.

Además, desde las estructuras sanitarias se debería asegurar un espacio seguro libre de tóxicos para los pacientes, ofreciendo alimentos orgánicos sin contaminantes en los menús que se proporcionan a los pacientes hospitalizados, como los pesticidas; evitando los envases y equipos con plásticos, como el uso del PVC en bolsas de almacenamiento de hemoderivados, equipos de infusión endovenosa y líneas de administración de nutrición artificial, en las cuales se han encontrado restos de ftalatos que entran al organismo de los pacientes (13); y utilizando productos de higiene libres de aromas, entre otros ejemplos. Actualmente, en España no se han promovido campañas de prevención para reducir la exposición a los EDCs dirigidas por parte del Ministerio de Sanidad, un acto notablemente necesario. Por último, situado en el escalón más alto de poder, el Gobierno debería comprometerse a incluir este problema de Salud Pública como una de sus prioridades políticas, para así luchar conjuntamente contra los disruptores endocrinos.

## JUSTIFICACIÓN DE ELECCIÓN

Los disruptores endocrinos han demostrado ser una fuente de efectos nocivos para la salud del ser humano, sin embargo, para una gran parte de la población es aún un tema ignoto. Diariamente estamos expuestos a estas sustancias, las cuales están omnipresentes en nuestro entorno y en multitud de productos de uso diario, como son los alimentos, los plásticos de botellas y envases, los útiles de higiene personal, los plaguicidas, etc.

Según el informe “State of Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012” (14), resultado de la colaboración entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA); “alrededor de 800 compuestos químicos son conocidos o sospechosos de interferir con la síntesis hormonal, sus receptores o sus mecanismos de acción”. Sin embargo, solo una ínfima parte de estas sustancias ha sido estudiada mediante test capaces de detectar efectos endocrinos en organismos sanos. Esto ocurre por la inexistencia de métodos analíticos adaptados a las particulares características de los disruptores endocrinos.

Por estos motivos mencionados, mientras se empiezan a desarrollar controles más exhaustivos de la producción industrial, será primordial educar y concienciar a la población para que sean capaces de reducir la exposición a los disruptores endocrinos en su vida diaria. En este punto es dónde debe entrar en acción la Enfermería, al ser la Educación para la Salud una actividad esencial de la profesión enfermera. Con ello, se conseguirá prevenir la aparición de enfermedades endocrinas y crónicas secundarias a la exposición a estas sustancias, mejorando así la calidad de vida de nuestra población, además de reducir el gasto sanitario público.

## OBJETIVOS

### Objetivos generales

- Evaluar la trascendencia del contacto con determinados productos (disruptores endocrinos), presentes en nuestro entorno, sobre la salud de la población femenina y su descendencia.
- Demostrar la importancia de la adquisición de conocimientos sobre “Salud Endocrina” por parte de los profesionales de Enfermería para ofrecer una práctica asistencial de calidad a la población.

### Objetivos específicos

- Describir el concepto de “disruptor endocrino” teniendo en cuenta los diferentes mecanismos de acción, las principales fuentes de exposición y las presentes medidas legislativas.
- Analizar la asociación entre la exposición a diferentes disruptores endocrinos y el desarrollo de enfermedades del sistema reproductor y endocrino de la mujer y su descendencia.
- Proponer un paradigma de acción frente a los disruptores endocrinos, en el cual se analice el papel de la Enfermería en las distintas estrategias de prevención frente a la exposición ambiental a dichas sustancias.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de fuentes bibliográficas se realiza durante los meses de noviembre a enero, mediante la búsqueda de documentos publicados entre 2017 y 2023, salvo ciertas excepciones de relevancia, y redactados en inglés y castellano indistintamente. Estos documentos han sido extraídos de las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed
- Scopus
- Web of Science
- SciELO
- Dialnet
- Google Académico

En la realización de la búsqueda se emplean los siguientes términos clave, previamente seleccionados según el vocabulario controlado: Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH); además de los operadores booleanos AND y OR, y truncamientos (""):

- Disruptores Endocrinos / *Endocrine Disruptors* OR [Endocrine Disrupting Chemicals; Disruptor Effect]
- Salud de la Mujer / *Women's Health*
- Salud reproductiva / *Reproductive Health*
- Exposición a Riesgos Ambientales / Environmental Exposure
- Enfermería / *Nursing*

Para finalizar, se ha completado la recogida de información a través de fuentes de conocimiento en páginas webs de organismos oficiales como:

- Organización Mundial de la Salud (OMS) <https://www.who.int/esv>
- Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) <https://www.seen.es/portal>
- Endocrine Society <https://www.endocrine.org/>
- Colegio de Enfermería de Cantabria <https://www.enfermeriacantabria.com>

## DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS

El presente trabajo se ha estructurado en tres capítulos en los cuales se ha seguido una continuidad entre ellos, yendo desde lo particular hacia lo general, con el objetivo final de mostrar la gravedad de la disrupción endocrina y la necesidad de formación de las enfermeras y otros profesionales sanitarios para mejorar la salud de la comunidad.

Con el fin de contextualizar el eje central de esta revisión, el primer capítulo se centra en la descripción del concepto de “disruptor endocrino”, exponiendo las diferentes definiciones propuestas por la comunidad científica, así como la clasificación de estas sustancias según su naturaleza y bioacumulación. Además, se explican sus peculiares características toxicológicas, los diferentes métodos de acción estudiados hasta la fecha, las principales vías y fuentes de exposición, y, por último, se da una pincelada de la legislación existente a nivel: mundial, europeo y nacional; encaminada a regular la producción y liberación de los disruptores endocrinos al medio ambiente.

En segundo lugar, el capítulo número dos nos sitúa en el sistema endocrino femenino y su regulación de forma sintetizada, para posteriormente adentrarse en la parte central de la investigación: mostrar la evidencia disponible sobre los efectos de los disruptores endocrinos en la salud de la mujer. Desde la función reproductiva, los efectos en la descendencia y la epigenética y los cánceres hormono dependientes, hasta patologías que conforman el síndrome metabólico.

Para finalizar, el último capítulo supone la parte más trascendental del trabajo para la Enfermería como disciplina, al poner de manifiesto la importancia de la adquisición de conocimientos sobre “Salud Endocrina” por parte de los profesionales sanitarios; explicar el rol de las enfermeras/os en el ámbito de los EDCs y sugerir recomendaciones e intervenciones para reducir la exposición de la población encaminadas por los profesionales de la ciencia del cuidado, la Enfermería.

## CAPÍTULO 1: APROXIMACIÓN A LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA

---

También conocidos como moduladores endocrinos, hormonas ambientales o compuestos activos hormonalmente (1), los disruptores endocrinos son sustancias químicas exógenas capaces de actuar como hormonas, alterando la homeostasis del sistema endocrino y provocando consecuencias a corto o largo plazo en la salud de un organismo o su progenie (7). De una manera más completa, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos explica que, un disruptor endocrino es “un agente que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, unión o eliminación de hormonas naturales presentes en el organismo que son responsables del mantenimiento de la homeostasis, la reproducción, el desarrollo y/o el comportamiento” (15).

En el año 2002 la OMS y el PNUMA definen por primera vez el concepto “potencial disruptor endocrino” como una sustancia o mezcla de estas que posee propiedades que podrían conducir a la disrupción endocrina en un organismo intacto, su progenie o en (sub)poblaciones (14). En resumen, los EDCs son sustancias tóxicas que están presentes de forma ubicua en nuestro entorno y que pueden generar efectos adversos en la salud del ser humano.

La lista de EDCs incluye un amplio espectro de sustancias heterogéneas, en la mayoría de los casos resultado de la actividad del ser humano, como pesticidas, plásticos y plastificantes, funguicidas, metales pesados e incluso agentes farmacéuticos (9). No obstante, existen también compuestos naturales que se pueden comportar como alteradores endocrinos, conocidos como fitoestrógenos. Se tratan de compuestos vegetales con estructura y/o función similar a los estrógenos, los cuales se dividen en tres grupos: las isoflavonas (se encuentran principalmente en la soja y otras legumbres), los lignanos (presentes en las semillas de lino) y los cumestranos (altamente concentrados en la alfalfa). Culturalmente estos compuestos están fuertemente aceptados, dado que los fitoestrógenos, como la soja, se han relacionado con efectos cardioprotectores al contribuir a reducir los niveles de colesterol LDL, controlar la tensión arterial e inhibir la agregación plaquetaria (16). Además, se han asociado con una disminución del riesgo de síntomas menopáusicos, como la osteoporosis y los sofocos (11).

Sin embargo, en contraste con estos efectos beneficiosos para la salud, su función estrogénica y antiestrogénica podría convertirlos en disruptores endocrinos, aumentando el riesgo de cáncer en los órganos sensibles y dependientes de los estrógenos en población sensible (p. ej. mama, endometrio y ovario) y generando problemas de infertilidad y obesidad (11). Es importante destacar que hay muchos factores que influyen en los resultados de la exposición a fitoestrógenos, como son la edad, el sexo, la etnia, los niveles de estrógenos basales y la concentración o duración del consumo (11). La bibliografía sugiere resultados ambiguos, ya que los beneficios no parecen superar los riesgos declarados en la población expuesta.

En función de su resistencia a la degradación y su grado de liposolubilidad, podremos clasificar estas sustancias según su vida media en el organismo, así se dividen en (vea Anexo I): persistentes y no persistentes (o de vida corta). Los primeros tienen la capacidad de acumularse en el tejido adiposo de animales y seres humanos, pudiendo durar décadas en el entorno. Los segundos, fisiológicamente se metabolizan y eliminan del cuerpo con celeridad, ya que son menos liposolubles que los Compuestos Orgánicos Persistentes (COPs), sin embargo, su exposición ininterrumpida supone el mismo peligro que el contacto intermitente con los bioacumulativos (17).

Dentro de los COPs se encuentran los plaguicidas orgánicos persistentes, un grupo de sustancias con especial impacto sobre la salud humana. De ellos, el más representativo es el DDT, un insecticida que fue ampliamente empleado a nivel mundial en la agricultura y para el control de vectores (insectos) de enfermedades infecciosas como la malaria y el tifo desde la segunda guerra mundial (18). Sus efectos estrogénicos y anti androgénicos, observados inicialmente en animales, provocaron que la fabricación y uso de la mayoría de los plaguicidas organoclorados

se prohibieran en gran parte del mundo (18, 19). Sin embargo, la exposición humana a estos contaminantes sigue siendo frecuente, ya que algunos de ellos se generan como subproductos indeseados en varios procesos industriales. Además, a nivel fisiológico se suman dos factores responsables de su vida útil larga en el organismo: su alta liposolubilidad que les permite almacenarse en los adipocitos y continuar estimulando los receptores hormonales, y su difícil metabolización debido a la gran cantidad de átomos de cloro en su estructura que permanecen sin conjugarse (19).

## 1.1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS

La dificultad que surge en la evaluación de los efectos de la exposición a los disruptores endocrinos sobre el organismo se explica por las particularidades toxicológicas que estas sustancias presentan, las cuales no se tienen en cuenta en los sistemas vigentes de evaluación de las sustancias químicas. Habitualmente se espera que las sustancias tóxicas supongan un mayor riesgo a mayor concentración de exposición, y por ende que exista un límite a partir del cual no se encuentra riesgo (2); sin embargo, no podemos acogernos a dicho precepto hablando de los disruptores endocrinos.

### 1.1.1. Momento de exposición

El periodo del ciclo vital en el que tenga lugar la exposición en el organismo es decisivo para determinar la gravedad de los posibles efectos. Así, las consecuencias de los disruptores serán diferentes sobre el embrión en desarrollo, el feto, el niño o el adulto (1). Estos momentos críticos, conocidos como “periodos de vulnerabilidad”, se definen como períodos particulares de la vida en los que hay una rápida diferenciación celular y desarrollo de órganos y sistemas, los cuales son muy sensibles a los cambios hormonales (1, 20). Así, la exposición intrauterina, en la niñez temprana y en la pubertad a estas sustancias químicas podría causar daños irreversibles sobre los sistemas metabólicos, cardiovascular, inmunológico, neurológico, reproductor y respiratorio (21). Sería una equivocación decir que los adultos están exentos de sufrir los efectos de los disruptores endocrinos dado que su organogénesis ha concluido, ya que las exposiciones ininterrumpidas a estas sustancias durante años podrían ser igual de perjudiciales, en especial para el desarrollo de obesidad, diabetes, cánceres hormono-dependientes y otros trastornos inmunitarios (18).

Además, los efectos de los disruptores endocrinos serán diferentes en cada individuo, ya que estos dependerán de factores como la edad, el sexo, la susceptibilidad del tejido u órganos, el estado de equilibrio hormonal del individuo y la concentración de la sustancia (22).

### 1.1.2. Diferencia de efectos según la concentración

Numerosos EDCs generan efectos negativos a dosis muy bajas de concentración, equivalentes a los niveles actuales de exposición de la población. El estudio realizado por Naguel SC et al. (23) en 1997, mostró por primera vez como la exposición materna durante la gestación de ratones a dosis de partes por billón de bisfenol A, las cuales entraban dentro del rango de consumo habitual del ser humano, podían alterar el sistema reproductivo de las crías durante su adultez.

Hay numerosos ejemplos de disruptores que tienen efectos diferentes según la dosis a la que se encuentren, podría decirse que son sustancias “camaleónicas” (1, 24). Por ejemplo, mientras que la exposición intrauterina a 100 partes por billón del fármaco estrogénico dietilestilbestrol (DES) da como resultado ratones adultos delgados, la exposición a una dosis mucho más baja (1 parte por billón) lleva a una obesidad marcada (25).

Estas sustancias pueden actuar a concentraciones bajas, y además de forma combinada con las hormonas endógenas del organismo, así es difícil establecer un nivel umbral de no efecto. En adición, dada la especial sensibilidad individual de los disruptores endocrinos y el papel que

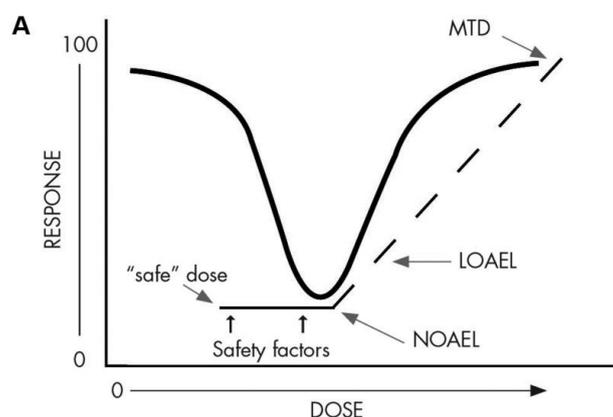
juega el momento de exposición debemos considerar que no existen niveles de exposición seguros para una población (1, 26).

### 1.1.3. Dinámica dosis-respuesta no lineal

Al hablar de la curva dosis-respuesta de una sustancia tóxica, nos referimos a la relación gráfica que existe entre la dosis de exposición a una sustancia determinada y el efecto medido en el organismo (respuesta).

En muchos de los tóxicos ambientales tradicionales, esta curva es lineal, es decir, el nivel de exposición a una sustancia y la respuesta que generan son directamente proporcionales. Sin embargo, la mayoría de ensayos con disruptores endocrinos obtienen curvas no monotónicas, lo que quiere decir que la respuesta no aumenta necesariamente en la misma proporción y/o dirección que la dosis de exposición (26). De esta forma, estas sustancias pueden generar efectos para la salud a dosis muy bajas, no generar efectos a dosis de exposición intermedias, y sí a dosis más altas, o viceversa, es decir, formando una curva en forma de “U” o “U invertida” (27).

Los ensayos de toxicidad estandarizados calculan las dosis de exposición segura a una sustancia mediante dosis decrecientes de esta, hasta encontrar el nivel al que no se observan efectos adversos (NOAEL, de sus siglas en inglés). A este nivel se le añade un factor de seguridad y se establece así el nivel de exposición seguro (**figura 1**) (1, 24). Como hemos explicado, al actuar a dosis muy bajas, y tener efectos diferentes según la concentración y otros factores individuales, los disruptores endocrinos con curvas dosis-respuesta no lineales no tienen niveles de exposición seguros.



**Figura 1.** Cálculo de niveles de exposición seguros en ensayos de toxicidad estandarizados. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), LOAEL (Low Observed Adverse Effects Level), MTD (Maximum Tolerated Dose). Fuente (28)

### 1.1.4. Periodo de latencia

Otra de las peculiaridades toxicológicas de estas sustancias es el tiempo que transcurre desde que un organismo sano entra en contacto con ellas hasta que aparecen efectos detectables en su salud, lo que se conoce como “periodo de latencia”. Con frecuencia, los efectos negativos de los EDCs se manifiestan muchos años después de que ocurre la exposición, incluso en ocasiones pueden hacerse evidentes en la descendencia en lugar de en los individuos expuestos (27, 29).

En caso de que la exposición se produzca durante el desarrollo embrionario, las consecuencias pueden aparecer en el nacimiento, o bien a lo largo de la infancia o la pubertad, aunque generalmente no son evidentes hasta que se alcanza el estadio adulto (29, 30). A modo de

ejemplo encontramos los problemas reproductivos que han manifestado las mujeres en edad adulta cuyas madres fueron tratadas con el fármaco DES durante la gestación.

La dilatación del periodo de latencia supone un obstáculo añadido para la investigación de los efectos a corto plazo de los disruptores endocrinos, lo que dificulta en gran medida el establecimiento de una asociación casual (26).

A esta característica se añade la capacidad de estos tóxicos para alterar la expresión genética, modificando diferentes mecanismos que participan en la actividad de programación genética, conocidos como “cambios epigenéticos” (20, 26, 27). De esta manera, los disruptores endocrinos son capaces de generar cambios hereditarios en la función genética, en ausencia de alteraciones de la secuencia de ADN (19), provocando una mayor susceptibilidad intergeneracional para desarrollar enfermedades a lo largo del ciclo vital (31).

### 1.1.5. Efecto cóctel

A causa del gran abanico de disruptores endocrinos presentes en nuestro entorno, la exposición exclusiva a una única sustancia resulta una utopía. El hábitat actual es un ambiente hostil, en cuanto a la presencia de tóxicos se refiere, por lo que la población está expuesta a un *cóctel* de sustancias disruptoras que pueden actuar de forma conjunta, provocando un efecto sinérgico, antagónico o simplemente aditivo (29). En este sentido, la evidencia muestra que la exposición a pequeñas dosis de una mezcla de EDCs podría provocar efectos nocivos, los cuales no resultarían con la exposición individual a cada una de las sustancias que componen la mezcla (2, 27, 32).

Volviendo a la omnipresencia de estas sustancias, los alteradores endocrinos se han detectado incluso en sangre de cordón umbilical, en orina de bebés y niños, en leche materna, en pelo, en sangre y grasa, etc. (27). Además, los estudios sobre las fuentes de exposición, demuestran niveles positivos de estas sustancias en alimentos, en el agua de consumo, en artículos de uso diario, en el aire y el polvo doméstico; y así una larga lista de elementos presentes en todos los hogares.

## 1.2 MÉTODOS DE ACCIÓN

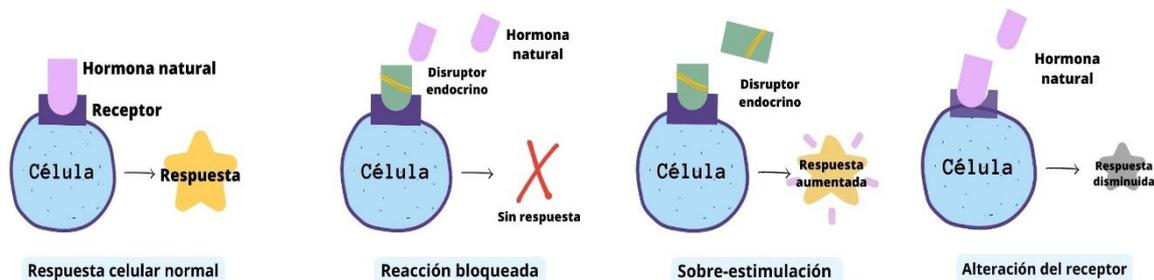
La comunidad científica tiene como prioridad la investigación de los diferentes mecanismos de acción de los disruptores endocrinos, para así poder comprender cómo, sustancias con diferentes estructuras, pueden producir efectos fisiológicos semejantes.

Así, se resumirán los cuatro mecanismos de acción conocidos hasta la fecha (**figura 2**), para entender como los EDCs afectan a los órganos endocrinos, y por ende a la fertilidad y la salud general (19, 33, 34).

- 1. Suplantación de las hormonas naturales:** los disruptores se unen a los receptores mimetizando la acción de las hormonas. A modo de ejemplo, existen disruptores que actúan como los estrógenos, llamados “estrógenos ambientales”, entre los que podemos encontrar los fitoestrógenos, bisfenol A, DDT y fenoles (19).
- 2. Antagonizar la acción de los ligandos naturales:** algunas sustancias anulan la unión hormona-receptor mediante la conexión, pero no activación, a este; evitando así el desarrollo de las respuestas celulares normales, por ejemplo, los anti-estrogénicos o anti-androgénicos. Un efecto similar al que producen los medicamentos antagonistas del estrógeno, como el Tamoxifeno, para la terapia de cáncer de mama hormono dependiente (35).
- 3. Alteración del patrón de síntesis y metabolismo de las hormonas endógenas:** esto ocurre en el caso de las hormonas tiroideas (HT) y la tirotropina (TSH), los EDCs interfieren en la señalización de la mayoría de vías necesarias para su síntesis. Provocando, de forma secundaria, alteraciones en la actividad de la enzima desyodasa (necesaria para la activación

y desactivación de las HT), y el bloqueo de la absorción de yodo por las células tiroideas, entre otros efectos.

- 4. Modulación de los niveles de los receptores hormonales:** estas sustancias pueden reducir o incrementar el número de receptores hormonales, aunque la acción hormonal final dependerá más del receptor que del ligando (27).



**Figura 2.** Principales mecanismos de acción de los disruptores endocrinos. Fuente: elaboración propia

En un principio se creía que los EDCs solo actuaban sobre los receptores nucleares hormonales, sin embargo, gracias a los avances científicos, se conoce su capacidad para actuar sobre receptores hormonales de membrana, receptores no esteroideos y vías enzimáticas relacionadas con los esteroides. Por ejemplo, los ftalatos inhiben la síntesis de la testosterona por inhibición de la enzima CPY17 (19).

De forma adicional a los “efectos clásicos”, se siguen investigando otros mecanismos de acción, como son la interacción con factores transcripcionales, coactivación de receptores nucleares o incluso efectos transgeneracionales (19).

### 1.3 PRINCIPALES VÍAS DE ENTRADA Y FUENTES DE EXPOSICIÓN

Como hemos explicado, los disruptores endocrinos tienen la capacidad de encontrarse simultáneamente en diversas fuentes, lo que se conoce como fenómeno de ubicuidad. No solo nos exponemos a estas sustancias a través de la industria, como se solía pensar, sino que estas se encuentran en productos de higiene diaria como desodorantes, latas de comida, juguetes infantiles e insecticidas de uso doméstico (36). De hecho, la presencia de estas sustancias en los hogares, es una de las principales fuentes de exposición de la población (27).

Existen diferentes vías de acceso de estos tóxicos ambientales al organismo, como puede ser la vía oral, la vía dérmica y la vía inhalatoria. De estas, la principal fuente de exposición es la ingesta de alimentos y agua contaminados, ya sea durante el proceso de crecimiento, como ocurre en los vegetales expuestos a pesticidas tóxicos, o en su propio embalaje, el cual está recubierto de ciertos plásticos, compuestos por bisfenol-A o ftalatos.

Por otro lado, a través del sistema respiratorio se introducen en nuestro organismo partículas libres en el aire, o gases generados durante la producción industrial o agrícola. Un estudio realizado en un grupo de mujeres jornaleras del valle de San Quintín (Baja California), analizó muestras de células epiteliales de la mucosa bucal de las trabajadoras, en busca de daños citotóxicos y genotóxicos, que pudieran ser consecuencia de la exposición a plaguicidas. Como resultado, se encontró una asociación significativa entre la exposición laboral y ambiental a plaguicidas, y los desórdenes menstruales, como sangrados intermenstruales y cambios en la longitud del ciclo menstrual (37).

Además de las fuentes mencionadas, se sabe que algunos disruptores endocrinos tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria, actuando directamente sobre el feto en desarrollo, y además pueden transferirse a través de la lactancia materna si la madre está o ha estado expuesta a ellos (27). Esto supone un gran peligro para el feto, al encontrarse en uno de

los periodos de mayor vulnerabilidad para el desarrollo de consecuencias permanentes en el sistema reproductivo, nervioso o endocrino (17, 21, 38). Estos EDCs se acumulan en el tejido adiposo y en otros órganos por largo tiempo y han sido encontrados en sangre, leche materna, cordón umbilical, placenta y orina, de madre y recién nacidos expuestos (39).

La gran diversidad de fuentes de exposición, así como la gran variedad de compuestos químicos con capacidad disruptora existentes, dificulta extraordinariamente la aplicación de medidas de prevención. Esta representación artística muestra la variedad de productos cotidianos con capacidad de alterar el funcionamiento de múltiples órganos y sistemas, como el Sistema Nervioso Central, el sistema reproductor y el sistema endocrino, entre otros.



Autora: Coco Dávez

#### 1.4 MARCO NORMATIVO DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

A medida que se ha ido profundizando en la investigación de los disruptores endocrinos y sus efectos sobre los ecosistemas, la fauna, y en última instancia, sobre los seres humanos, se ha puesto de manifiesto la necesidad de crear una línea de actuación centrada en evaluar el riesgo ambiental de las sustancias tóxicas creadas por el ser humano.

Alguna de las primeras líneas de actuación ha sido la creación de listas de estos compuestos según su persistencia medioambiental y los niveles de producción. Así, la Dirección General del Medio Ambiente de la Comisión Europea, a través de una serie de estudios sobre la evaluación del impacto de los EDCs, crea una base de datos en la que se recogen las sustancias con capacidad disruptora sobre el sistema endocrino, o con sospecha de ello. Según la última actualización de esta lista, “The Endocrine Disruption Exchange” (TEDX), en septiembre de 2018, el número de sustancias asciende a 1.482. Estos datos están disponibles en su página web para ser consultados por toda la población (40).

A nivel legislativo mundial, cabe destacar el Convenido de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes del PNUMA, firmado en mayo de 2001, y que entró en vigor el 17 de mayo de 2004. Este se encaminó a la prohibición del uso de COPs en la industria y el mundo laboral, debido a sus efectos tóxicos y su capacidad de bioacumulación. Supone una legislación que regula el tratamiento de los COPs, con el objetivo de proteger la salud humana y el medio ambiente. Entre las principales medidas propuestas destacan: eliminación de la producción y uso de una serie de sustancias químicas; restricción de importaciones y exportaciones que incluyan estas sustancias; y fomento de la sustitución de las sustancias químicas peligrosas por otras alternativas nada o menos peligrosas. En las siguientes actualizaciones, se han incorporado nuevos COPs a los 12 iniciales, datando la última conferencia en mayo de 2019 (41, 42).

A nivel europeo, surge en 1999 la primera legislación en referencia a los disruptores endocrinos a manos del Parlamento Europeo. Esta resolución, “Estrategia Comunitaria sobre Disruptores Endocrinos”, enumeró una serie de acciones a corto (1-2 años), medio (2-4 años) y largo (> 4 años) plazo, entre los que se incluyen la creación de listas, desarrollar programas de monitorización, proporcionar información para la población general, potenciar la investigación y armonizar criterios de validación de las sustancias tóxicas (43).

Más adelante, el 18 de diciembre de 2006 se publicó el reglamento CE 1907/2006 del Parlamento y Consejo Europeo por el cual se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA), cuyo objetivo es garantizar el uso seguro de las sustancias químicas (44). Este reglamento, conocido como REACH (de sus siglas en inglés “Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals”), merece una mención especial, ya que se aplica a todas las sustancias químicas, no solo a las utilizadas en procesos industriales, sino también en la vida cotidiana, por ejemplo, en productos de limpieza, pinturas y artículos como ropa,

mobiliario y aparatos eléctricos. Por ello, el reglamento afecta a la mayoría de las empresas de la UE (45). España forma parte del grupo REACH UP desde el año 2019 (46).

Posteriormente, en enero de 2011, la Comisión Europea prohibió el uso de BPA en la fabricación de biberones de policarbonato para lactantes (47). Mientras tanto, en Francia, donde ya se había prohibido el uso de BPA en cualquier envase destinado a menores de 3 años, se redacta una nueva normativa, la cual debe aplicarse antes de julio de 2015, en la que se prohíbe el uso de esta sustancia en cualquier envase alimentario.

Tras el Reglamento (UE) n.º 10/2011, en el resto de países de Europa se permite el uso de bisfenol A siempre que no supere un límite de migración específica de 0.05 mg de BPA por kg de alimento. No fue hasta febrero de 2018, cuando la UE introdujo límites más estrictos para el BPA en materiales en contacto con alimentos, y desde entonces se prohibió la migración de bisfenol A desde los barnices o revestimientos aplicados a materiales y objetos destinados específicamente a entrar en contacto con alimentos de lactantes y niños de corta edad (48).

A nivel nacional, encontramos la Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular, que menciona como actividad preventiva prohibir la utilización de ftalatos y bisfenol A en envases, siguiendo las recomendaciones del reglamento REACH (49).

Adicionalmente, tras la modificación del anexo XVII del reglamento REACH, España se vio obligada a prohibir la comercialización de tickets en papel térmico con una concentración de bisfenol A igual o superior al 0,02 % en peso, medida implantada a partir del 2 de enero de 2020 (50).

Cabe destacar que en la actualidad no se ha encontrado ninguna ley europea o española específica para los disruptores endocrinos. A pesar de ello, la Unión Europea está comenzando a tomar cartas en el asunto. Así se puede observar esta iniciativa dentro de la Agenda de 2030, donde se incluye la “Estrategia de Desarrollo Sostenible”, siendo uno de sus objetivos “reducir sustancialmente el número de muertes y enfermedades producidas por productos químicos peligrosos y la contaminación del aire, el agua y el suelo” (51).

## CAPÍTULO 2: EFECTOS DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS EN SALUD DE LA MUJER

---

### 2.1 GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO FEMENINO

El sistema hormonal o endocrino es un complejo sistema de comunicaciones, que se encarga de coordinar el funcionamiento de los diferentes órganos y aparatos, a través de hormonas. Estas sustancias químicas se secretan al torrente sanguíneo desde las células endocrinas, ubicadas en diferentes lugares anatómicos, para activar a células diana o tejidos interactuando con receptores específicos (52).

Una de las funciones del sistema hormonal es regular el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, distribuyendo el aporte energético según las necesidades de cada tejido (11). Además, el sistema endocrino mantiene una estrecha relación con el sistema nervioso, dónde se encuentran el hipotálamo y la hipófisis, dos piezas fundamentales para el control de la actividad del resto de órganos endocrinos periféricos. También, las neuronas secretan neurotransmisores, un tipo de hormonas, que pueden actuar sobre células diana fuera del sistema nervioso. Ambos sistemas, endocrino y nervioso, se relacionan a su vez con el sistema inmune, a través de las citoquinas, hormonas de origen peptídico, y mantienen al organismo en equilibrio. Por ello, muchos autores hablan de un sistema global, llamado sistema neuro-inmuno-endocrino (53).

El equilibrio hormonal se trata de una cualidad individual, es decir, el número de las diferentes hormonas presentes en la sangre es diferente en cada persona, y difiere con el sexo, la edad, el momento del ciclo reproductor y vital o el estado de salud (1).

El correcto funcionamiento del sistema endocrino es esencial para mantener la homeostasis del organismo. Las hormonas coordinan el crecimiento del sistema nervioso e inmunitario del embrión, y programan el crecimiento y funcionamiento de órganos y tejidos. Para conseguir un desarrollo normal, es preciso que el organismo reciba los estímulos químicos adecuados, en el momento, lugar y dosis exactos (1). De esta manera, la acción de los disruptores endocrinos podría alterar este delicado engranaje y generar graves consecuencias, especialmente en periodos críticos, como lo es el desarrollo embrionario.

### **2.1.1. Elementos principales: glándulas y hormonas**

Para comprender la organización del sistema endocrino, debemos partir del “conmutador central”, el hipotálamo. Se trata de una pequeña sección del cerebro que se encarga de regular la secreción hormonal mediante la estimulación de la glándula pituitaria o hipófisis, alojada en la silla turca del esfenoides. A su vez, la hipófisis se encarga de secretar hormonas hipofisarias que viajan a través del torrente sanguíneo y activan glándulas endocrinas periféricas.

El eje hipotálamo-hipofisario se autorregula mediante un sistema de retroalimentación, cuando el hipotálamo detecta cambios en las concentraciones circulantes de hormonas, este aumenta o disminuye la estimulación de la hipófisis, manteniendo así la homeostasis (52). La regulación de este sistema puede basarse, por un lado, en el eje hipotálamo-hipófisis (por ejemplo, el control de las hormonas sexuales o tiroideas), o ser independiente y regularse según la presencia de determinados metabolitos en el torrente sanguíneo y su acción sobre órganos diana (como es el caso de la insulina o la parathormona, secretadas por el páncreas y las glándulas paratiroides respectivamente).

Aparte de las dos estructuras mencionadas, hipotálamo e hipófisis, el resto de glándulas endocrinas que forman parte del sistema endocrino femenino son: la glándula pineal, la glándula tiroidea y las paratiroides, el timo, las glándulas suprarrenales, el páncreas, los ovarios y la placenta, presente únicamente durante la gestación, periodo en el que actúa como glándula endocrina entre otras funciones. (52).

Las otras protagonistas de este sistema, las hormonas o “mensajeros químicos”, pueden pertenecer a tres tipos principales de moléculas: esteroides (derivados del colesterol), péptidos pequeños (vasopresina, encefalina) o proteínas (insulina, hormona del crecimiento) y derivados de aminoácidos (noradrenalina, tiroxina, adrenalina) (1,52).

La regulación del sistema hormonal femenino está sujeta a un control muy estricto, en el que algunas hormonas se liberan siguiendo ciclos, por ejemplo, el cortisol, que sigue el ritmo circadiano, o la actividad de los estrógenos y la progesterona, que varía según la fase del ciclo menstrual. Este complejo sistema puede verse perturbado por muchos factores, como el estrés, la alimentación, las enfermedades agudas o crónicas, las infecciones y los disruptores endocrinos.

A continuación, se expondrán las principales patologías que se han relacionado con la exposición a disruptores endocrinos en la población femenina y su descendencia, siguiendo las diferentes etapas del ciclo vital.

## **2.2 LA TOXICIDAD DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS**

### **2.2.1. Salud reproductiva**

El sistema reproductor femenino es una de las principales dianas de los disruptores endocrinos. Estos se han relacionado con problemas de infertilidad y subfertilidad, síndrome del

ovario poliquístico, alteraciones del ciclo menstrual, endometriosis y fibromas uterinos (54). Las sustancias que más se han nombrado en los recientes estudios sobre los disruptores endocrinos y la salud reproductiva son el bisfenol A, los parabenos, los ftalatos y los pesticidas. La toxicidad reproductiva de estas sustancias es causada principalmente a través de los receptores estrogénicos y androgénicos (34).

El bisfenol A (BPA) es un compuesto químico ampliamente empleado para la fabricación de plásticos de policarbonato, papel térmico y resinas epoxídicas, que podemos encontrar en productos de uso diario, como recipientes de alimentación, botellas de agua y latas de comida. Esta sustancia puede migrar a los alimentos y entrar al organismo a través de la vía oral, cutánea e inhalatoria (36). Aunque se trata de una sustancia con una vida media corta, la exposición crónica a ella explica sus efectos indeseados en el organismo. Se han detectado niveles de BPA en suero, orina y leche materna, así como en el cordón umbilical y en la orina de los recién nacidos (38, 39).

Por otro lado, los ftalatos, que a menudo se llaman plastificantes, son un grupo de productos químicos utilizados para hacer los plásticos más flexibles y difíciles de romper. Los ftalatos de bajo peso molecular se pueden encontrar en productos cosméticos principalmente, al igual que los parabenos. Los de alto peso molecular suelen emplearse como plastificantes del PVC, uno de los plásticos más utilizados en el mercado de los productos sanitarios (55).

#### 2.2.1.1. Alteraciones del ciclo menstrual

El ciclo menstrual constituye uno de los procesos más importantes del organismo femenino, el cual se regula mediante la liberación sincronizada de hormonas entre el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. Las hormonas gonadotrópicas, liberadas por la hipófisis, actúan sobre los ovarios, estimulando el ciclo ovárico (desde la maduración de los ovocitos hasta su liberación). A su vez, los ovarios producen estrógenos y progesterona, hormonas que preparan el útero y las mamas para una posible fecundación (37).

Algunos compuestos perfluorados y pesticidas, como la Atrazina, se han relacionado con un aumento en la irregularidad del ciclo menstrual (19). Un estudio realizado en una muestra de 221 mujeres sanas, mostró que los niveles de metabolitos de BPA en orina estaban relacionados con una disminución de la fase lútea del ciclo, en la cual el folículo roto tras la liberación del óvulo forma el cuerpo lúteo, que segrega progesterona para preparar el endometrio (56). Además, se ha observado que la presencia de bisfenol A en la orina puede estar relacionada también con niveles aumentados de estradiol (E2), factor que puede alterar el correcto funcionamiento del ciclo menstrual (57).

Por otro lado, algunos estudios muestran como la exposición al ftalato di(2-etilhexilo) (DEHP) en ratones, disminuye los niveles de estrógenos y progesterona, además de prolongar el ciclo menstrual, y en algunos casos incluso impedir la ovulación (anovulación) (54). No obstante, aún se desconocen los potenciales efectos de los ftalatos sobre el ciclo menstrual del ser humano.

Durante los últimos siglos se ha observado un adelanto progresivo de la edad de la menarquia o primera menstruación, desde los 17 años en el siglo XIX hasta los 13 años a mediados del siglo XX. La pubertad precoz se define como el inicio de cambios puberales a una edad inferior de 8 años en las niñas y antes de los 9 en los varones (58). En el caso de las niñas, el inicio de la pubertad viene marcado por la aparición del botón mamario, lo que se conoce como telarca. La aparición de este hito parece haber ocurrido cada vez de forma más temprana durante las dos últimas décadas (58). Los disruptores endocrinos, como los ftalatos y los fitoestrógenos, la obesidad y los hábitos alimenticios están íntimamente relacionados con esta tendencia. Se trata de un hecho preocupante, dado que se ha observado una asociación positiva entre la menarquia precoz y el riesgo de padecer: neoplasias malignas dependientes de estrógeno, como el cáncer

de mama, al prolongarse la exposición de los estrógenos durante la vida de la mujer (59); obesidad, deceleración del crecimiento, diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial (60).

La capacidad de los disruptores endocrinos de dañar los óvulos e interferir sobre el ciclo menstrual, puede dar como resultado una disminución de la fecundidad, la cual se define como la capacidad biológica de un ser vivo de concebir y reproducirse, pudiendo entenderse esta como el antónimo de la esterilidad.

### 2.2.1.2. Problemas de fertilidad y fecundidad

A lo largo de las últimas décadas, han aumentado notablemente las consultas médicas por infertilidad (34). Según la Sociedad Española de Fertilidad, alrededor de 800.000 parejas (una de cada seis en edad reproductiva) tienen problemas de fertilidad en nuestro país, y en al menos el 5% de ellas se desconoce la causa. Según la OMS (66), la infertilidad se trata de “una enfermedad del sistema reproductivo masculino o femenino consistente en la imposibilidad de conseguir un embarazo después de mantener relaciones sexuales habituales sin protección, durante 12 meses o más”. Aunque son muchos los factores del entorno que pueden afectar a la fertilidad y fecundidad de las parejas durante el periodo preconcepcional, existen altas sospechas alrededor del uso, cada vez más común, de productos químicos fabricados por el hombre (62).

Según la evidencia científica disponible, algunas de las sustancias con mayor capacidad de alterar la fertilidad y fecundidad de las especies son el bisfenol A, los pesticidas organoclorados, los ftalatos, las dioxinas y los bifenilos policlorados, todos ellos ampliamente empleados en la industria, agricultura y vida diaria (62, 63)

Los disruptores endocrinos aumentan el riesgo de infertilidad tanto en las mujeres como en los hombres. En un grupo de trabajadores expuestos al BPA, se ha observado una relación positiva entre el nivel de bisfenol A en orina y el número de casos de disfunción sexual y reducción de la calidad del semen (concentración, cantidad, movilidad y vitalidad disminuida de los espermatozoides) (62, 64, 65). Por otro lado, diferentes tipos de polibromodifenil éteres (PBDE) se han relacionado, en las mujeres, con tasas más bajas de embriones de alta calidad, fallos de implantación y mayor riesgo de abortos y nacimientos prematuros (62). Un caso especial es el de las mujeres durante el proceso de *fertilización in vitro*, en el cual la exposición a parabenos y a compuestos perfluorados se ha relacionado con una disminución de la probabilidad de nacido vivo y con una afectación de los embriones transferidos, respectivamente (19).

Un aspecto importante a destacar es que, en la mayoría de mamíferos, incluido el ser humano, las hembras nacen con un número finito de ovocitos, los cuales se producen durante el desarrollo embrionario. Por ello, la exposición a disruptores endocrinos durante cualquier etapa del ciclo vital podría provocar alteraciones en los ovocitos, y esto degenerar en problemas de infertilidad durante la edad fértil (66).

A pesar de los resultados individuales mencionados, es sabido que los efectos de los disruptores endocrinos sobre la salud reproductiva son más la suma de la exposición a una mezcla de químicos a dosis bajas, que el resultado de un único compuesto, de ahí la dificultad de establecer con claridad los mecanismos involucrados en los efectos nocivos sobre la fertilidad y la fecundidad (67).

### 2.2.1.3. Síndrome del Ovario Poliquístico

El Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP) se trata de la endocrinopatía con más prevalencia entre las mujeres en edad fértil (generalmente entre los 18 y 44 años). La presentación clásica de esta patología se corresponde con la presencia de quistes ováricos, oligo-ovulación e hiperandrogenismo, aunque en algunos fenotipos no se observa esta triada (68). En general, las mujeres con SOP padecen irregularidades menstruales o amenorrea, hirsutismo o crecimiento excesivo de vello (secundario al exceso de andrógenos), y, en un 30-75% de los casos, sobrepeso

u obesidad. Además, este síndrome aumenta la probabilidad de padecer diabetes, por un aumento de la resistencia a la insulina, e infertilidad y abortos espontáneos (69).

El SOP se trata de una afección de la cual se desconoce la causa exacta, aunque se considera que una suma de factores genéticos, inmunológicos, metabólicos y ambientales influyen en su aparición y en el empeoramiento de sus síntomas y signos (70). Como factores ambientales, comúnmente se han identificado la obesidad y el estilo de vida. Adicionalmente, estos factores se han relacionado en la última década con la exposición a disruptores endocrinos, especialmente con el bisfenol A, que tendría propiedades obesogénicas, alterando la actividad metabólica normal y haciendo a las personas más propensas a padecer obesidad (71).

Recientes estudios investigan la posible relación existente entre la exposición a disruptores endocrinos y el riesgo de padecer Síndrome de Ovario Poliquístico. Sustancias como el bisfenol A, los ftalatos y los bifenilos perfluorados se sitúan en el punto de mira. Por ejemplo, se ha demostrado que niveles séricos elevados de dos compuestos perfluorados (PFOA y PFOS) suponen un riesgo entre cinco a seis veces mayor de desarrollar Síndrome de Ovario Poliquístico. Lo mismo ocurre con varios congéneres de bifenilos policlorados (PCBs) (39, 72).

Aunque algunos estudios de casos y controles han probado que los niveles de BPA son más elevados en mujeres con SOP, no existe ningún estudio longitudinal que pueda revelar una relación de causalidad entre estas dos variables (71). Además, el índice de masa corporal podría actuar como factor de confusión en estos estudios, ya que niveles elevados de disruptores endocrinos se pueden observar tanto en población obesa como en mujeres con SOP, y además la obesidad está relacionada con la enfermedad a estudiar (71).

Un estudio realizado en Turquía, el cual tomó un grupo de mujeres con SOP (casos) y otro de mujeres sanas (controles), mediante emparejamiento de muestras o *matching*, mostró como en las adolescentes que padecían Síndrome de Ovario Poliquístico, el hecho de tener niveles más elevados de ftalatos se asociaba a mayor riesgo de dislipemia y resistencia a la insulina, siendo aún mayor la relación en las mujeres obesas (73). Esto demuestra como los tóxicos ambientales pueden empeorar la sintomatología y el curso de la enfermedad.

#### 2.2.1.4. Endometriosis

La endometriosis es un síndrome reproductivo complejo caracterizado por una reacción inflamatoria crónica de los tejidos pélvicos, en los que se incluyen los ovarios. Consiste en la aparición de tejido endometrial (mucosa interna del útero) fuera de la cavidad uterina, que generalmente se produce por un flujo retrógrado de menstruación y células endometriales hacia el abdomen (74, 66). Aproximadamente un 10% de las mujeres en edad reproductiva padecen esta patología (75). Entre sus principales síntomas se encuentran el dolor pélvico crónico, menstruaciones dolorosas (dismenorrea), dolor al mantener relaciones sexuales con penetración (dispareunia) y la infertilidad, presente en un 30-50% de las mujeres con endometriosis (66). Además, esta patología puede tener un gran impacto a nivel psicológico y emocional, tanto por el dolor incapacitante y continuo que genera, y su repercusión a nivel laboral y social; como por las consecuencias que puede tener, siendo la infertilidad la más prevalente (74). Se trata de una enfermedad infradiagnosticada, entre otros muchos factores, por ser un diagnóstico de exclusión; reconocida en muchos medios periodísticos como “la enfermedad silenciosa”, para la cual, a día de hoy, no existe un tratamiento curativo, siendo en la mayoría de los casos dirigido a reducir la sintomatología o quirúrgico, en caso de que las lesiones estén localizadas y accesibles (74).

Es considerada una enfermedad inflamatoria dependiente de estrógenos, con numerosos disruptores endocrinos capaces de afectar sobre el tejido endometrial ectópico (6). Entre ellos, la exposición adulta a ciertas dioxinas como la TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-dioxina) podría inducir el desarrollo de endometriosis peritoneal en mujeres (6, 63). Esta acción

proliferativa se ha demostrado también en mujeres con estadios avanzados de endometriosis pélvica, las cuales presentaban niveles séricos elevados de DEHP y MEHP, dos tipos de ftalatos (6). Xue et. al (76) realizó un estudio experimental con ratonas que fueron expuestas a bisfenol A, con dosis similares a las de exposición humana; los resultados mostraron que el BPA provoca un aumento de los receptores estrogénicos  $\beta$  (ER $\beta$ ) en el tejido endometrial eutópico de las ratonas, además de promover el crecimiento de lesiones. La sobreexpresión de ER $\beta$  en el endometrio contribuye al desarrollo patológico de endometriosis.

Por último, algunos estudios sugieren que existe alguna relación entre la endometriosis y algún cáncer ginecológico, principalmente el cáncer de ovario (77), como el tumor de células germinativas del ovario (78). Por lo tanto, el impacto de los disruptores endocrinos sobre el tejido endometrial ectópico podría aumentar la probabilidad de degenerar en un tejido neoplásico.

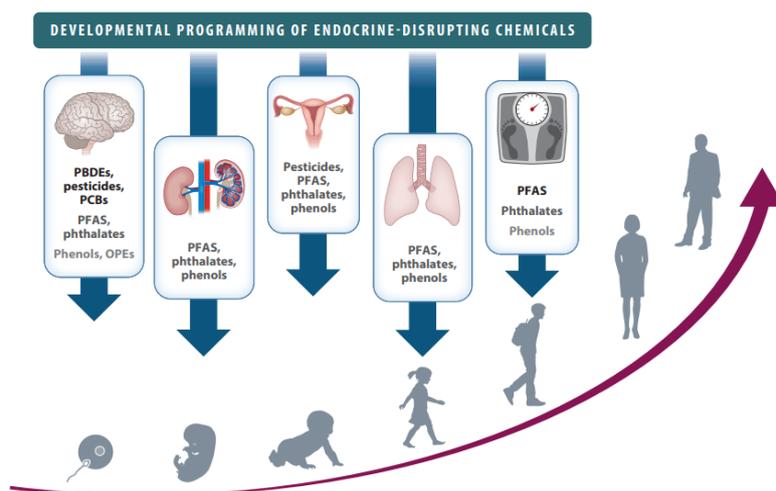
### **2.2.2. Exposición intrauterina: feto, descendencia y epigenética**

Como se ha comentado con anterioridad, el desarrollo fetal e infantil son algunos de los momentos de mayor vulnerabilidad para la exposición a los disruptores endocrinos, dada la alta plasticidad del organismo durante estas etapas. La exposición del binomio materno-fetal a estas sustancias llevará, no solo a efectos adversos durante la gestación, sino también a efectos a largo plazo sobre la descendencia, como son las enfermedades no transmisibles (79, 80).

Algunas de estas sustancias lipofílicas son capaces de atravesar la barrera placentaria durante la gestación, actuar sobre ella, al contar con abundantes receptores hormonales y perjudicar directamente al feto en desarrollo (80). La cuantificación de metabolitos urinarios en las gestantes, por ejemplo, del bisfenol A (81) o de los ftalatos (21), es uno de los métodos empleados para determinar el nivel de exposición intrauterina a estos tóxicos ambientales.

Los nacimientos prematuros, el crecimiento intrauterino restringido, las alteraciones del peso al nacer (82, 83) y las anomalías congénitas son algunos de los ejemplos que pueden resultar en el feto tras la exposición a estos tóxicos ambientales durante la gestación (80). Además, la prevalencia de complicaciones gestacionales, como son la hipertensión gestacional, la preeclampsia y la hemorragia postparto, ha aumentado consistentemente durante las últimas décadas, y la exposición a los disruptores endocrinos podría ser un factor contribuyente (84).

La exposición a los EDCs durante periodo prenatal y la infancia se ha asociado con alteraciones en el desarrollo neurológico, sexual y metabólico (85), alteraciones tiroideas (85, 86, 87), problemas respiratorios, como asma y alergias (87), y sobrepeso en la etapa adolescente, entre otros (88) (**figura 3**).



**Figura 3. Evidencias epidemiológicas sobre los resultados de salud infantil tras la exposición a sustancias químicas disruptoras endocrinas.** El texto resaltado en negrita representa la evidencia más fuerte. Fuente (88).

Como ejemplos de efectos adversos en el desarrollo sexual del recién nacido, un estudio realizado en Gran Canaria (2012-2015) mostró una relación estadísticamente significativa entre la exposición regular materna y paterna a pesticidas y el riesgo de hipospadias en la descendencia (30). De forma similar, el fármaco dietilestilbestrol (DES) provocó alteraciones en el aparato reproductor de la descendencia femenina de mujeres expuestas a este fármaco durante su embarazo (31). Ambos casos podrían influir negativamente en la fertilidad y reproducción de la descendencia.

Múltiples estudios establecen que las sustancias PCBs son capaces de alterar la función tiroidea mediante diferentes métodos de acción (87). Al ser las hormonas tiroideas esenciales para el desarrollo del crecimiento fetal, la maduración de varios órganos y el neurodesarrollo, el impacto de los disruptores endocrinos sobre la glándula tiroidea puede resultar en una gran variedad de patologías en la infancia (85).

Durante las últimas décadas, las investigaciones se han centrado en analizar el genoma humano para detectar las causas genéticas de las enfermedades (87). Sin embargo, es ampliamente conocido que las alteraciones genéticas no constituyen la causa exclusiva de las enfermedades, sino que, existen otros aspectos a tener en cuenta, entre los que destacan los factores ambientales (31). Por ello, los últimos estudios se centran en la investigación del epigenoma, como el prefijo epi- indica, “aquello que está por encima o sobre el genoma”. Esta sección externa del ADN está formada por el conjunto de compuestos químicos que, a través de diferentes mecanismos, modifican o marcan el genoma, y regulan su actividad. Las recientes investigaciones sugieren como hipótesis que la exposición a tóxicos ambientales o disruptores endocrinos podría provocar cambios en el epigenoma, y determinar el desarrollo, o no, de futuras enfermedades. Además, estos efectos negativos se pueden trasladar a futuras generaciones, sin necesidad de una exposición directa a dichas sustancias (22).

La *epigenética*, por tanto, es la ciencia que estudia el conjunto de modificaciones químicas que se desarrollan alrededor de la molécula de ADN y que regulan la expresión génica, sin modificar la secuencia de este (31, 89). A través de diversos mecanismos, los compuestos químicos pueden adherirse a genes individuales, provocando cambios epigenéticos. Estos permanecen unidos a la secuencia del ADN durante las diferentes divisiones celulares, y, cabe la posibilidad de que se hereden de generación en generación (90). Se ha demostrado que los disruptores endocrinos son capaces de alterar la expresión génica a través de varios mecanismos epigenéticos, por

ejemplo, alterando la metilación del ADN, o modificando las histonas, proteínas que ayudan a empaquetar y organizar el ADN nuclear (31).

Entre los factores del ambiente que pueden promover alteraciones epigenéticas se encuentra: la nutrición, el estrés, los fármacos, los químicos sintéticos y los disruptores endocrinos (31). La epigenética, al igual que el campo de los disruptores endocrinos, constituye un área de conocimiento aún en desarrollo y constante evolución. Sugiere que estos cambios no son necesariamente permanentes, por lo que podemos influir en nuestra propia salud realizando modificaciones de nuestro estilo de vida. De esta forma, el estudio conjunto de los EDCs y la epigenética permitirá comprender la manera en la que estas sustancias pueden alterar el ADN, y así tomar medidas para reducir la exposición a estas sustancias, prevenir la aparición de enfermedades y promover un ambiente saludable.

### **2.2.3. Síndrome metabólico: obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares**

La incidencia de las enfermedades no transmisibles está aumentando exponencialmente a nivel mundial; aunque especialmente ocurren en la edad adulta, cada vez aparecen más casos durante la infancia y adolescencia. Suponen un 74% de las muertes a nivel mundial, lo que equivale a 41 millones de personas al año (91). Entre ellas se encuentran la obesidad, la hipertensión y las alteraciones del metabolismo de lípidos y glucosa, lo que conjuntamente se conoce como Síndrome Metabólico (92). Este grupo de afecciones constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, además del sedentarismo, el tabaquismo y alcoholismo y la mala alimentación, que son a su vez factores de riesgo para el Síndrome Metabólico.

A raíz del aumento de la concienciación sobre la exposición a los químicos ambientales y sus efectos sobre la salud, son múltiples los estudios que tratan de establecer si existe una asociación entre los disruptores endocrinos y el desarrollo de trastornos metabólicos.

Por un lado, encontramos los *obesógenos*, sustancias químicas con capacidad de interferir en la homeostasis del tejido adiposo, un órgano altamente susceptible (18). Por ejemplo, los ftalatos y parabenos aumentan el número y tamaño de los adipocitos, alterando así el metabolismo lipídico (11). Por otro lado, se ha visto como los fitoestrógenos, como la genisteína, al actuar sobre receptores esteroideos en mujeres posmenopáusicas, pueden favorecer la acumulación de grasa (11). La obesidad a su vez aumenta la predisposición de padecer diabetes mellitus, hipertensión, síndrome metabólico, patologías cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, y se asocia también con un aumento de mortalidad; en resumen, se trata de un problema de Salud Pública que podría verse potenciado por los disruptores endocrinos obesógenos (18).

Además, la exposición intrauterina a bisfenol A y otros obesógenos (18) (plaguicidas organoclorados, metales pesados, tributilestano), se ha asociado con un mayor riesgo de padecer obesidad infantil; y la exposición a estos durante el desarrollo y la adolescencia, aumenta la susceptibilidad de resistencia a la insulina (93), obesidad, dislipemia e hipertensión (92).

En cuanto a la resistencia a la insulina, además de aparecer secundaria a la obesidad, un estudio de cohortes demostró que la exposición al PFOA a través de la dieta en mujeres supone un riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2; sin embargo, no demostró resultados estadísticamente significativos en cuanto a la exposición al PFOS (94). A pesar de que no existen demasiados estudios que demuestren una asociación entre los disruptores endocrinos y la diabetes mellitus tipo 1, hay evidencia experimental de que los disruptores endocrinos afectan al sistema inmune, y con ello al desarrollo de la autoinmunidad, además de incidir sobre la función y la supervivencia de las células  $\beta$  pancreáticas (95).

#### 2.2.4. Cánceres hormono-dependientes

Dado que los cánceres hormono-dependientes son resultado de la suma de una predisposición genética y el medio ambiente, la exposición a disruptores endocrinos como el BPA, los ftalatos y los pesticidas (27), está siendo estudiada como una posible causa o factor predisponente para este tipo de tumores tanto en hombres como en mujeres. En el caso del hombre, la exposición a algunos compuestos medioambientales, como los pesticidas, los PCBs y algunos metales pesados, se ha relacionado con el riesgo de cáncer de próstata, uno de los más frecuentes en el hombre europeo (24).

Por otro lado, la exposición crónica a dosis bajas de EDCs en la mujer podría causar cánceres hormono-dependientes, como son el cáncer de ovario, de endometrio, de mama; todos ellos relacionados con los estrógenos y otras hormonas esteroideas. La capacidad de algunos disruptores endocrinos de mimetizar la acción de los estrógenos endógenos, podría ser la explicación más acertada (96). Además de los mecanismos estrogénicos de algunos EDCs, otra de las hipótesis a estudio son los “cambios epigenéticos”, como la metilación del ADN o la modificación de histonas, los cuales se han relacionado con alteraciones mamarias y el riesgo de desarrollo de un tumor de mama (20).

Adicionalmente, los EDCs pueden actuar de forma indirecta sobre el riesgo de desarrollo de tumores dependientes de estrógenos. Por ejemplo, es sabido que la menarquia precoz y la menopausia tardía son factores que aumentan el riesgo de este tipo de cánceres, al prolongar la exposición a los estrógenos a lo largo del ciclo vital de la mujer. Por ello, aquellas sustancias capaces de influir en alguno de estos eventos, estarán, de forma indirecta, afectando sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama y útero, entre otros (97). Lo mismo ocurre con aquellos disruptores con propiedades obesogénicas, al ser la obesidad un estado que supone un gran impacto sobre el riesgo de padecer estos tipos de tumores, especialmente durante la postmenopausia (18, 97, 98).

En cuanto al cáncer de mama (99), su incidencia ha aumentado considerablemente durante las últimas décadas, especialmente a partir de la incorporación de la mujer en las industrias, lo cual sugiere que podría haber una relación entre los disruptores endocrinos y este cáncer (100). Por ejemplo, un estudio de cohortes demostró como las mujeres expuestas al insecticida organofosforado Clorpirifós, en el medio agrícola, tenían tres veces más riesgo de padecer cáncer de mama que las mujeres no expuestas (101). Además, recientes estudios hablan sobre como la exposición a disruptores endocrinos durante la pubertad, como el bisfenol A (97), podría aumentar la predisposición a padecer cáncer de mama en la edad adulta mediante dos vías: interfiriendo sobre la proliferación de células estromales del tejido mamario y, secundamente, a través de mecanismos epigenéticos (102). A pesar de que ciertos componentes de los desodorantes o antitranspirantes, como las fragancias (103) o las sales de aluminio (104), fueron estudiados por sus posibles efectos estrogénicos; la evidencia actual concluye que no hay ninguna prueba clara que relacione el uso de desodorantes o antitranspirantes con un riesgo aumentado de cáncer de seno (104, 105).

Otro de los carcinomas dependiente de estrógenos con más incidencia es el cáncer de endometrio. Como principal factor de riesgo se encuentra la exposición prolongada a estrógenos, ya sea por nuliparidad, menarquia precoz, menopausia tardía, anovulación; o por la exposición a xenoestrógenos ambientales (96). Yaguchi (106), a través de su estudio, demostró como el bisfenol A actúa como promotor de la proliferación celular de las células endometriales cancerígenas.

A pesar de los estudios existentes, los resultados obtenidos aún son inconsistentes, ya que diferentes variables interfieren en las relaciones de causalidad planteadas, como el tiempo de exposición, los periodos de vulnerabilidad, el efecto sinérgico de los EDCs, el efecto dual estrogénico y anti-estrogénico de algunos disruptores endocrinos y la predisposición genética,

entre otros factores. Estos aspectos merecen una mayor investigación, especialmente a través de estudios en vivo capaces de representar la exposición real del ser humano a los disruptores endocrinos (96).

### CAPÍTULO 3: EL NUEVO PARADIGMA DE ACCIÓN

Diversos estudios han demostrado el importante riesgo para la salud que supone la exposición a los disruptores endocrinos, especialmente durante las etapas más vulnerables del ciclo vital. Entre los efectos nocivos, se recoge una disminución de la fertilidad, problemas reproductivos, aumento de la incidencia y/o el pronóstico de ciertos cánceres hormono-dependientes, enfermedades crónicas como la obesidad y la diabetes, y los efectos transgeneracionales que se observan en el feto o adulto no expuesto, a través de las modificaciones epigenéticas. Si bien, en ocasiones, la evidencia disponible ofrece resultados contradictorios o inconsistentes, derivados de las limitaciones existentes y la necesidad de desarrollar métodos analíticos más específicos, ya es evidente que estas sustancias tienen cierto impacto en la salud ambiental, y que, por lo tanto, deben ser tenidas en cuenta como un problema de Salud Pública.

Como se recoge en el “Plan Estratégico de Salud y Medioambiente 2022-2026” del Ministerio de Sanidad (107), la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que un 23% de la mortalidad a nivel mundial es atribuible a factores medioambientales, además de un 24% de la carga mundial de morbilidad (108). Entre estos factores se encuentra la contaminación del aire, el cambio climático, los agentes químicos, la insalubridad del agua, y los alteradores endocrinos, entre otros.

Como ya se ha mencionado, la exposición a estas sustancias se produce a través de diferentes vías, siendo la vía oral la más frecuente; y podemos encontrarlas en una gran variedad de fuentes, como los alimentos y el agua, los productos de limpieza, cosméticos, plásticos e insecticidas, todos ellos utilizados en el día a día por el ser humano. De forma sintética, la tabla 1 recoge los disruptores endocrinos más frecuentes en nuestro entorno y dónde encontrarlos.

| TIPO DE DISRUPTOR ENDOCRINO                         | LOCALIZACIÓN  |
|---|---|
| <b>Bisfenol A (BPA)</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envases de plástico de comida y bebidas (p. ej. táper, botellas)</li> <li>• Resinas epoxi: interior de latas de conserva</li> <li>• Papel térmico para recibos de compra</li> <li>• Policarbonato</li> </ul> |
| <b>Ftalatos</b>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plastificantes y suavizadores de plásticos (PVC)</li> <li>• Juguetes de plástico blando</li> <li>• Detergentes</li> <li>• Dispositivos médicos</li> <li>• Cosméticos: esmalte de uñas</li> </ul>             |
| <b>Parabenos</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Champús</li> <li>• Cremas hidratantes</li> <li>• Esmalte de uñas</li> <li>• Maquillaje</li> <li>• Otros productos de higiene</li> </ul>  |
| <b>Alquilfenoles (Nonilfenol, Octilfenol, etc.)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detergentes y jabones</li> <li>• Ropa</li> <li>• Resinas</li> <li>• Pesticidas</li> </ul>  |

|   |   |
|---|---|
| <b>Sustancias perfluoradas (PFOS, PFOA)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impermeabilizantes y antiadherentes</li> <li>• Sartenes con teflón</li> <li>• Utensilios de cocina antiadherentes</li> <li>• Tejidos</li> <li>• Alimentos</li> </ul> |
| <b>Filtros UV (Benzofenonas)</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cremas solares</li> </ul>  |
| <b>Plaguicidas</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentos</li> <li>• Insecticidas de uso cotidiano</li> <li>• Medio agrario</li> </ul>   |
| <b>Disolventes</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pinturas</li> <li>• Barnices</li> <li>• Productos de limpieza en seco</li> <li>• Pegamentos</li> </ul>   |
| <b>Metales (plomo, mercurio, cadmio)</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baterías</li> <li>• Pinturas</li> <li>• Artículos de PVC</li> <li>• Consumo de pescado y marisco</li> </ul>  |

**Tabla 1. Ubicación de los EDCs más frecuentes en nuestro entorno.** Fuente: elaboración propia

Debido a la ubicuidad de estas sustancias en el entorno y sus especiales características, los métodos existentes de evaluación del riesgo no son adecuados, no consiguiendo proteger a la población y al medio ambiente frente a los EDCs. Por ello, es necesario la creación de un nuevo paradigma de actuación compuesto por diferentes sistemas, basado en el principio de precaución, con el objetivo final de eliminar o disminuir la exposición a los disruptores endocrinos, especialmente en la infancia y en mujeres gestantes o en edad reproductiva (27).

### 3.1 EL PAPEL DE LA ENFERMERÍA RESPECTO A LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Es evidente que los disruptores endocrinos representan una amenaza global para la salud del ser humano y del entorno, al afectar directamente sobre la calidad de vida de la población. Su reciente relación con diversas patologías, aumento de la morbilidad y la mortalidad, sumado con los gastos sanitarios asociados, han puesto de manifiesto la necesidad de actuación desde los servicios de Atención Sanitaria, donde la Enfermería tendrá un papel fundamental.

Dentro de las funciones fundamentales de los profesionales de enfermería, encontramos la participación activa en la Promoción de la Salud de la población, la cual se define en la Carta de Ottawa (1986), elaborada por la OMS durante la Primera Conferencia Internacional para la Promoción de la Salud; como “un proceso político y social global que abarca acciones dirigidas a modificar las condiciones sociales, ambientales y económicas, con el fin de favorecer su impacto positivo en la salud individual y colectiva” (109). Además, constituye el conjunto de estrategias que permite a las personas incrementar el control sobre su salud para mejorarla. Uno de los instrumentos a través del cual la enfermera puede potenciar la promoción de la salud es la Educación para la Salud (OMS, 2021), entendida como “las diferentes experiencias de aprendizaje diseñadas para ayudar a las personas y las comunidades a mejorar su salud, aumentando el conocimiento, influyendo en su motivación y mejorando la alfabetización en salud” (110).

La Enfermería tiene un papel crucial en la educación de la población en materia de disruptores endocrinos, al trabajar mano a mano con el paciente, especialmente a nivel de Atención Primaria, dónde la prevención es la protagonista. Adicionalmente, el colectivo de matronas, al encargarse de los cuidados de la población femenina y el recién nacido, población más vulnerable frente a los EDCs; deberá conocer el impacto de estas sustancias para alertar a sus

pacientes sobre los efectos perjudiciales sobre ellas mismas y su descendencia. Recientemente, un estudio francés demostró que solo un 17% de los profesionales sanitarios se sentía capaz de dar respuestas adecuadas sobre los ftalatos a las mujeres embarazadas que les consultaban (111). Para alcanzar esta meta, es necesaria la formación de los profesionales sanitarios en esta materia, incluyéndolo en las asignaturas del Grado Universitario, y a través de la formación continuada de los trabajadores.

Existen diferentes tipos de intervenciones de promoción y educación para la salud que la enfermera puede llevar a cabo, como el consejo breve, que consiste en aprovechar una oportunidad en la consulta para aportar información y una propuesta motivadora de cambio; sesiones de Educación para la Salud (EpS) individuales o grupales, a través de talleres, cursos o sesiones; medios de información y comunicación como folletos, carteles y/o aparición en la prensa, televisión o redes sociales; y colaborar con las organizaciones de salud para promover políticas en relación con el uso de disruptores endocrinos en la industria.

Por ejemplo, una estrategia de EpS grupal podría ser la impartición de talleres de “lectura de etiquetas”, tanto de alimentos como de productos de limpieza e higiene, en los cuales se ha demostrado la presencia ciertos disruptores endocrinos. De esta manera, la población podrá identificar aquellos productos libres de tóxicos, y realizar en la medida de lo posible una compra más segura y saludable. Sin embargo, en algunas ocasiones los fabricantes no están obligados a recoger los “aditivos” de los productos, por ejemplo, los parabenos o ftalatos, por lo que estos químicos no aparecerán en las etiquetas (112).

Un estudio realizado en mujeres francesas tras la gestación demostró que solo un 7-40% recibió información por parte de profesionales sanitarios sobre los agentes tóxicos para la reproducción presentes en productos de uso diario (113), y solo algunas evitaron su uso (114). De esta forma se hace evidente la necesidad de educación en materia de disruptores endocrinos, singularmente en la atención preconcepcional, una oportunidad única para identificar, en aquellas parejas con deseo reproductivo, su exposición a disruptores endocrinos y prevenir así posibles problemas reproductivos y/o en su descendencia. Una herramienta para estos debates es hablar de “riesgos” y asociarlo a “soluciones para reducir la exposición”, empleando así un discurso positivo (115). Además, se deberá evitar una actitud paternalista o moralista, realizar juicios o generar sentimientos de culpabilidad en las gestantes, ya que será un obstáculo para alcanzar resultados óptimos con nuestras intervenciones (116).

### **3.1.1. Recomendaciones para la población**

Actualmente, en España no existe un documento de recomendaciones ni campañas de prevención de exposición a los disruptores endocrinos lideradas por el Ministerio de Sanidad. Aunque, por suerte, algunas asociaciones nacionales, las cuales forman parte de la coalición *EDC-Free Europe*, sugieren una lista de recomendaciones para eliminar o reducir la exposición a disruptores endocrinos.

Por su parte, *Ecologistas en Acción* ha desarrollado una guía de alimentos con residuos de disruptores endocrinos, además de enumerar una serie de recomendaciones para la población (117):

- Elegir alimentos sin plaguicidas ni fertilizantes químicos, de temporada y locales.
- Optar por los alimentos con menos plaguicidas.
- Lavar y pelar bien las frutas y hortalizas antes de consumirlas.
- Alimentar a los bebés con productos naturales sin plaguicidas, intentando evitar las frutas y verduras provenientes de la agricultura industrial.
- Alimentación responsable: procurar que lo comemos sea lo más ecológico posible, y adoptar estilos de vida, consumo y alimentación responsable con el planeta.

Otras recomendaciones sugeridas por las principales autoridades en las áreas de salud ambiental y ocupacional, se recogen en el documento “Cuestiones de Salud: Cómo proteger a nuestra familia de las sustancias tóxicas” (118) elaborado por la Universidad de California, entre las que se recomiendan:

- Limpiar la casa con productos de limpieza naturales: jabón de rosa, vinagre, limón, bicarbonato.
- Limpiar los suelos con trapos húmedos para evitar levantar el polvo.
- Quítese los zapatos al entrar en casa, o límpielos bien con un felpudo antes de entrar.
- Lavar la ropa nueva antes de usarla, evitar la ropa con plastificados y no utilizar lavado en seco.
- Evite la entrada de insectos y roedores en su casa, guardando los alimentos en recipientes bien cerrados, eliminando la basura, sellando las ventanas, etc.
- Utilice cebos y trampas en vez de aerosoles, polvos y bombas de veneno.
- Prepare sus propios productos de limpieza libres de tóxicos, por ejemplo, con vinagre y bicarbonato de sodio.
- Evitar alimentos y bebidas enlatadas.
- Usar alternativas al plástico cuando sea posible.
- No ponga comidas o bebidas calientes en recipientes de plástico. Utilice vidrio o cerámica para calentar en el microondas.
- Evitar la exposición de botellas de plástico al sol.
- Evite los productos hechos de PVC, que es el plástico número 3.
- Utilizar pinturas en las que se indiquen “base acuosa” o “VOC-free” (libre de compuestos orgánicos volátiles).
- Evite proyectos de remodelación si está embarazada.
- Evitar la exposición solar de niños de temprana edad, en horarios de alta incidencia de rayos UV, y evitar así el sobreuso de protectores solares a altas concentraciones.
- Elija pescados menos contaminados con mercurio.
- Reemplace su termómetro de mercurio con uno digital.
- Utiliza para tus hijos solo biberones, tetinas y chupetes que especifiquen “libres de bisfenol A”. En Europa están prohibidos desde el año 2011, pero aquellos importados de otros países con menos controles o ajenos a la Unión Europea podrían suponer un peligro.

Por último, en el ámbito de la cosmética existen diferentes entidades certificadoras que evalúan los procesos de producción a través de estándares. Es conocido por ello el “grupo ECOCERT”, el cual otorga la certificación COSMOS (“Cosméticos orgánicos y naturales”) a aquellos productos cosméticos que utilizan procedimientos de producción ecológicos y saludables para los consumidores, libres de Organismos Genéticamente Modificados (OGM), con envases reciclables y con ausencia de ingredientes petroquímicos (119). Sin embargo, contar con esta certificación no garantiza al 100% que los productos sean libres de tóxicos, por lo que, sí existe la oportunidad, será más beneficioso la creación propia de productos de higiene con ingredientes naturales.

A pesar de que las decisiones individuales respecto a la identificación y elección de productos libres de EDCs es una manera muy relevante para disminuir la exposición, muchas fuentes de exposición están fuera del control individual. En este aspecto, se deben tener en cuenta los determinantes sociales de la salud, ya que, por ejemplo, en los países de ingresos medianos-bajos, la población no tiene las mismas facilidades para acceder a la educación y a los recursos a la hora de escoger los alimentos. Teniendo en cuenta estas consideraciones, las políticas gubernamentales deberían atribuir la responsabilidad a las industrias alimentarias y de productos de uso diario, para garantizar así un suministro seguro y saludable (120).

## 3.2 INVESTIGACIÓN Y MEDIDAS NORMATIVAS

Otro de los pilares fundamentales para alcanzar la meta común del paradigma es potenciar las investigaciones de alta calidad en materia de disruptores endocrinos y la prevención de sus patologías asociadas. Es cierto que la comunidad científica ha mostrado una gran preocupación en los últimos años, lo cual se hace plausible en el volumen de trabajos publicados. Principalmente se tratan de estudios *in vitro* o en animales, aunque cada vez son más numerosos los estudios epidemiológicos realizados en humanos. A pesar de ello, las particulares características de los disruptores endocrinos, como su largo periodo de latencia, y las dificultades para su monitorización, suponen un obstáculo para el establecimiento de relaciones de causalidad.

Además, los sistemas actuales de evaluación han demostrado no ser lo suficientemente específicos para tratar este tipo de sustancias. Por ello, es necesario desarrollar nuevos sistemas de detección e incluir modelos analíticos fiables con capacidad para predecir como responde el organismo frente a las mezclas de varios disruptores endocrinos (24).

La Sociedad de Endocrinología, una organización formada por más de 1800 investigadores de más de 100 países, publicó en el año 2015 la segunda edición de la “Declaración Científica de los EDCs”, bajo el nombre “EDC-2”. En este documento se establecen una serie de recomendaciones para los próximos 5 años en lo referente a la investigación en esta materia, entre las que se encuentran (121):

- Investigar los efectos de los EDCs en las enzimas involucradas en la esteroidogénesis, el metabolismo hormonal y el procesamiento de proteínas en humanos y modelos animales.
- Potenciar la investigación de otros periodos vulnerables, aparte del prenatal y posnatal temprano, como por ejemplo la adolescencia.
- Realizar estudios longitudinales y multigeneracionales en animales y humanos.
- Desarrollar estudios que consideren las diferencias de sexo en las respuestas a EDCs.
- En humanos, considerar la diversidad genética y las diferencias de exposición en la población. Se deberían incluir variables como la raza, etnia, nivel socioeconómico y variables geográficas.
- Ampliar la investigación de los EDCs emergentes y las mezclas de dosis bajas de disruptores endocrinos.

Dentro del mundo de la investigación de los disruptores endocrinos y sus efectos nocivos sobre el ser humano y el medio ambiente, cabe destacar la figura del Dr. Nicolás Olea, catedrático de Medicina por la Universidad de Granada, y un experto en EDCs. Durante las últimas décadas ha dedicado sus esfuerzos a la investigación y divulgación de esta problemática social tan desconocida. En noviembre de 2019, participó en la gala “Enfermer@s y Ciudadanos juntos contra el cáncer” (122), organizada por el *Colegio Oficial de Enfermeras y Enfermeros de Cantabria*, dónde pronunció una conferencia en la que destacó la importancia de la adquisición de conocimientos por parte del personal sanitario sobre los disruptores endocrinos para realizar educación sanitaria y asegurar un ambiente libre de tóxicos en sus unidades de trabajo. Esto surge en respuesta a su investigación realizada en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, dónde tras analizar 52 productos médicos en contacto con los neonatos, detectaron la presencia de BPA (en un 59.6%) y de parabenos (86.5%). Algunos de esos objetos presentaban actividad estrogénica y androgénica, siendo más acusado en los chupetes, las llaves de tres vías y los apósitos transparentes (123). En definitiva, el Dr. Nicolás Olea alienta a seguir investigando la presencia de estas sustancias en nuestro entorno habitual, y, especialmente, reivindica la necesidad de aplicar medidas urgentes por parte de las industrias y organizaciones gubernamentales.

A nivel legislativo, como se ha expuesto en el primer capítulo, actualmente solo existen regulaciones específicas para disruptores endocrinos en productos concretos. Aunque la tendencia es ir incluyendo esta problemática en las prioridades políticas, el “lobby industrial” sigue teniendo una gran influencia en la sociedad. Es necesaria la aplicación de normativas más contundentes y la búsqueda de alternativas más seguras para asegurar un entorno saludable para la población.

En definitiva, la investigación y la regulación de los disruptores endocrinos deben ir de la mano, ya que es importante que los cambios normativos se basen en la evidencia y el consenso científicos. Tanto los Gobiernos, como las empresas individualmente, deben aceptar su responsabilidad en el ámbito de los disruptores endocrinos, y emprender medidas consistentes para reducir al máximo la producción de estas sustancias, situando de esta forma la salud poblacional en el centro del debate político.

## CONCLUSIONES

---

Tal como se ha expuesto a lo largo de esta revisión, los disruptores endocrinos suponen una gran amenaza para la salud y el medio ambiente. Los efectos resultantes de su exposición son diversos, y dependen de múltiples factores como la edad, el momento específico de desarrollo del tejido, efectos sinérgicos y aditivos, el posible periodo de latencia y la exposición simultánea a más de un compuesto. El fenómeno de ubicuidad de estas sustancias, presentes en productos de uso diario, explica por qué la exposición general a estos compuestos se ha convertido en un problema de Salud Pública. Su impacto sobre diversas alteraciones del sistema reproductor femenino y endocrino está ampliamente sustentado por la evidencia científica, sin embargo, en cuanto a su relación con los cánceres hormono-dependientes, se precisa continuar investigando para abordar las lagunas del conocimiento actual sobre el tema.

Como expone el Dr. Nicolás Olea en sus conferencias, en el ámbito de los disruptores endocrinos “la única salida es el empoderamiento ciudadano”. Desde las empresas, los gobiernos y los Servicios Sanitarios es preciso fomentar la conciencia pública sobre los riesgos asociados al consumo de productos que contengan estas sustancias, ofreciendo información clara y accesible; y apoyando iniciativas que promuevan alternativas más saludables y seguras. En este sentido, la concienciación en pro de la “salud endocrina”, será un esfuerzo colectivo y constante que busque aportar las herramientas necesarias para reducir la exposición a estas sustancias.

Desde el papel de la Enfermería, figura que actúa como educadora a lo largo del ciclo vital, la aplicación de intervenciones encaminadas a la Educación para la Salud de la población, en materia de disruptores endocrinos, será fundamental. Al ser la profesión enfermera una disciplina que evoluciona con los cambios sociales, la integración de la *e-Salud* o Salud Digital en la práctica asistencial, permitiría incorporar herramientas innovadoras de comunicación y educación, consiguiendo así conectar más fácilmente con la población, especialmente con los adolescentes y adultos. Un ejemplo podría ser la publicación de infografías, trípticos o videos en las redes sociales o páginas web oficiales dirigidas por la Consejería de Sanidad, como “La Escuela Cantabra de Salud”, donde hoy en día no encontramos ninguna información en lo que se refiere a los disruptores endocrinos (124). Estas intervenciones deberán potenciarse aún más por las enfermeras especializadas en obstetricia, al tener la oportunidad de sensibilizar a la mujer gestante para reducir la exposición intrauterina a los EDCs, al ser este el periodo de mayor vulnerabilidad.

Dentro de las propuestas de mejora para garantizar una correcta formación de los profesionales sanitarios, en este caso particular de las enfermeras y enfermeros, encontramos tener una mayor presencia de la “Salud Medioambiental” durante el grado, empleando información actualizada y basada en la evidencia científica. Además, desde las Gerencias de Servicios de Salud se debería tener en cuenta a estos tóxicos ambientales, especialmente a la hora de seleccionar los recursos que entrarán en contacto con los pacientes. Por otro lado, se hace necesario incorporar recomendaciones en materia de EDCs en las guías de cuidados y las Guías de Práctica Clínica para el personal sanitario.

Por último, la regulación actual parece inconsistente, por lo que es necesario establecer un nuevo marco regulatorio y político, que tenga en cuenta a la mayor cantidad de EDCs posibles, para eliminar o reducir su presencia, especialmente en los productos de consumo común.

Como futura línea de investigación, la epigenética es un campo prometedor para comprender cómo los cambios en el ambiente y el estilo de vida pueden influir en la expresión de enfermedades y la salud general. Además, supone un haz de esperanza, al existir la posibilidad de corregir estas modificaciones epigenéticas, y desarrollar nuevas terapias y tratamientos para diversas enfermedades, mejorando así significativamente la calidad de vida de las personas.

## **GLOSARIO**

---

### **COMPUESTOS QUÍMICOS**

BPA: Bisfenol A

COP: Contaminantes Orgánicos Persistentes / Compuestos Orgánicos Persistentes

DDT: Diclorodifeniltricloroetano

DEHP: Di(2-etilhexil)ftalato

DES: Dietilestilbestrol

EDCs: Endocrine Disrupting Chemicals (*Disruptores Endocrinos*)

IOP: Insecticidas Organofosforados

MEHP: Mono(2-etilhexil) ftalato

PBBs: Polibromobifenoles

PBDE: Polibromodifeniléteres

PCBs: Policlorobifenilos / Bifenilos policlorados

PCDDs: Dioxinas policloradas

PFOA: Ácido perfluorooctanoico

PFOS: Sulfonatos de perfluorooctano

### **PATOLOGÍAS**

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

### **ENTIDADES**

ECHA: Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PNUMA: Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente

UE: Unión Europea

## ANEXOS

### ANEXO I: Clasificación y usos de los disruptores endocrinos más conocidos en nuestro entorno

| Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) (36)  | Contaminantes de vida corta   | Productos cosméticos y de higiene   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difícil degradación</li> <li>• Persisten en el medio ambiente</li> <li>• Se acumulan en tejido adiposo</li> <li>• Su uso se encuentra prohibido desde hace décadas</li> </ul> | A pesar de tener una vida corta, son ubicuos, es decir, están presentes en muchos lugares, provocando una exposición persistente. | <b>PARABENOS</b><br>Conservantes utilizados en productos cosméticos, farmacéuticos y de higiene.  |
| <b>PCBs (Bifenilos policlorados)</b>   | <b>FTALATOS (BBP, DBP, DEHP)</b><br>Plastificantes de PVC   | <b>TRICLOSÁN</b><br>Agente antimicrobiano   |
| <b>PCDDs (Dioxinas policloradas)</b>   | <b>BISFENOL – A</b><br>Materia prima en la fabricación de plásticos y pinturas  | <b>ALIMIZCLES</b><br>Fragancia  |
| <b>Retardantes de llama: PBBs y PBDE*</b>  | <b>ALQUILFENOLES</b><br>Materia prima en fabricación de detergentes; aditivo en lubricantes y espumas contraceptivas.             | <b>FILTROS UV</b><br>Cremas solares   |
| <b>Plaguicidas organoclorados: DDT* y Hexaclorobenceno</b>   |   |   |
| <b>Sustancias perfluoradas PFOS y PFOA</b>   |   |   |
| Metales y metaloides (125)   | Productos de uso industrial   | Plaguicidas, biocidas y herbicidas  |
| <b>PLOMO</b><br>Artículos de PVC duros (persianas), baterías, pescado, pinturas, etc.  | <b>DISOLVENTES</b><br>Presentes en pinturas, lacas, pagamentos, productos de limpieza, etc.                                       | <b>INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS (IOP)</b><br>Uso extendido en agricultura, a nivel doméstico (insecticida habitual) y en procesos de desinfección. |
| <b>CADMIO</b><br>Baterías de níquel-cadmio (pilas), pigmentos, revestimientos de metal y plásticos.  | <b>RESORCINOL</b><br>Producción de adhesivos; Tintes y productos farmacéuticos para la piel.                                      | <b>TRIBUTILESTAÑO</b><br>Moluscocida y biocida; Se aplica como agente antiincrustante en barcos, boyas y muelles.                                   |
| <b>NÍQUEL</b><br>Aleaciones (monedas y joyas), catalizadores, baterías recargables, acero inoxidable, prótesis articulares, etc.   | <b>ESTIRENO</b><br>Fabricación de poliestireno; Pinturas y barnices; Industria del papel.   |   |
| <b>MERCURIO</b><br>Amalgamas dentales, bombillas fluorescentes, termómetros de vidrio, pescado y marisco, cloroaústicas, etc.  | <b>PARAFINAS CLORADAS</b><br>Aceites de corte en la fabricación de metales; Piorretardantes; Fluidos eléctricos.                  |   |
| <b>ARSÉNICO</b><br>Preservante de madera; Insecticidas y herbicidas; Semiconductores, diodos y LED; Alimentos (marisco, arroz, hongos y aves de corral).   |   |   |

Siglas: PBBs (polibromobifenoles); PBDE (polibromodifeniléteres); DDT (diclorodifeniltricloroetano). Fuente: elaboración propia a partir de (1)

## BIBLIOGRAFÍA

---

- (1) Romano D, autor. Disruptores endocrinos: nuevas respuestas para nuevos retos [monografía en Internet]. Madrid: Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud; octubre 2012 [citado el 22 de enero de 2023]. 60 p. Disponible en: <https://www.saludlaboralymedioambiente.ccooaragon.com/publicaciones/edc-istas12.pdf>
- (2) Brito JJ, Marie JC, Ortiz J. Los disruptores endocrinos: nuevas actualizaciones en legislación europea. *M+ A, Rev electrónica medioambiente*. Junio 2020;21(1):1–17.
- (3) Colborn T, Clement C. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton Scientific Publishing; 1992; Princeton. p. 1-8. Disponible en: [https://endocrinedisruption.org/assets/media/documents/wingspread\\_consensus\\_statement.pdf](https://endocrinedisruption.org/assets/media/documents/wingspread_consensus_statement.pdf)
- (4) Soto AM, Sonnenschein C. Disruptores endocrinos: una historia muy personal y con múltiples personalidades. *Gac Sanit [Internet]*. Mayo 2022 [citado el 22 de enero de 2023]; 16(3): 209-211. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112002000300002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112002000300002&lng=es)
- (5) Conlon JL. Diethylstilbestrol: Potential health risks for women exposed in utero and their offspring. *JAAPA*. Febrero 2017; 30(2): 49-52. doi: 10.1097/01.JAA.0000511800.91372.34.
- (6) Piazza MJ, Urnanez AA. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive health. *JBRA Assist Reprod*. Abril 2019; 23(2): 154-164. doi: 10.5935/1518-0557.20190016.
- (7) Hall JM, Korach KS, Hall JE, autores. Endocrine-disrupting chemicals [monografía en Internet]. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2020 [citado el 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/endocrine-disrupting-chemicals#>
- (8) Del Mazo J. The conversation [Internet]. 26 febrero 2020 [citado el 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://theconversation.com/la-contaminacion-silenciosa-que-nos-esta-robando-la-fertilidad-131070>
- (9) Lee DH. Evidence of the possible harm of Endocrine-Disrupting Chemicals in humans: ongoing debates and key issues. *Endocrinol Metab (Seoul)*. Marzo 2018;33(1):44-52. doi: 10.3803/EnM.2018.33.1.44.
- (10) Monneret C. What is an endocrine disruptor? *C. R. Biologies*. Septiembre 2017; 340(9-10): 403-405. doi: 10.1016/j.crv.2017.07.004.
- (11) Sánchez P, Zanabria M, Latorre S et al. Disruptores endocrinos y su camino hacia el desequilibrio metabólico. *Rev Soc Colomb Endocrinol*. Marzo 2020; 7(1): 38-42. doi: 10.53853/encr.7.1.567.
- (12) Rouillon S, El Ouazzani H, Hardouin JB, et al. How to Educate Pregnant Women about Endocrine Disruptors?. *Int J Environ Res Public Health*. Marzo 2020; 17(6):2156. doi:10.3390/ijerph17062156.
- (13) Badia-Tahull M, Leiva-Badosa E, Colls-González M, Llop-Talaverón J. Disruptores endocrinos en nutrición artificial. *Nutr. Hosp*. Abril 2018; 35(2): 469-473. doi: 10.20960/nh.1833.
- (14) Bergman Å, Heindel J, Jobling S et al. State of Science of Endocrine Disrupting Chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health

Organization. 2013; 260 p. ISBN: 978-92-807-3274-0. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505031>

- (15) Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, et al. Research needs for the assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 1996;104:715-740. doi: 10.1289/ehp.96104s4715.
- (16) Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2017, mayo;13(5):278-288. doi:10.1038/nrendo.2016.210.
- (17) Nelson W, Liu DY, Yang Y, Zhong ZH, Wang YX, Ding YB. In utero exposure to persistent and nonpersistent endocrine-disrupting chemicals and anogenital distance. A systematic review of epidemiological studies. *Biol Reprod.* 2020;102(2):276-291. doi:10.1093/biolre/ioz200.
- (18) Ardura P. Relación entre obesidad y disruptores endocrinos. *Npunto.* Septiembre 2019 [Internet];2(18):44-71. Disponible en: <https://www.npunto.es/revista/18/relacion-entre-obesidad-y-disruptores-endocrinos>
- (19) Gomez G, Mordeca V. Disruptores endocrinos en reproducción. *Rev. Col de menopausia.* 2020; 26(1):7-19. Disponible en: <https://www.asomenopausia.com/index.php/revista-asomenopausia>
- (20) Grande Altable C. Influencia de los disruptores endocrinos en la aparición de cáncer de mama. Revisión bibliográfica [trabajo fin de grado en Internet]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2019 [citado el 19 febrero 2023]. 41 p. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/36728/TFG-H1537.pdf?sequence=1>
- (21) Gómez-Mercado CA, Escobar N, González MC, Lince M, Vásquez MC, Arango-Alzate CM, et al. Exposición intrauterina a disruptores endocrinos (ftalatos): fuentes de exposición y cuantificación de metabolitos urinarios. *Univ. Salud.* 2022; 24(3):235-247. doi: 10.22267/rus.222403.278.
- (22) Campaña Casal VM. ¿Cuánto sabe la matrona sobre el efecto de los disruptores endocrinos en la mujer y su descendencia? Un proyecto de investigación [trabajo fin de grado en Internet]. La Coruña: Universidade Da Coruña; 2022 [citado el 19 febrero de 2023]. 68 p. Disponible en: [https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/31617/CampanaCasal\\_VeronicaMaria\\_TFG\\_2022.pdf?sequence=2](https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/31617/CampanaCasal_VeronicaMaria_TFG_2022.pdf?sequence=2)
- (23) Nagel SC, Vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect.* 1997;105(1):70-76. doi: 10.1289/ehp.9710570.
- (24) Díaz González L. Consecuencias de la exposición materno-infantil a disruptores endocrinos: Impacto en el ámbito de los trastornos reproductivos [trabajo fin de grado Internet]. Santander: Universidad de Cantabria; 2018 [citado el 19 de febrero de 2023]. 60 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10902/14318>
- (25) Myers P, Hesler W, Hessler W. Does 'the dose make the poison? Extensive results challenge a core assumption in toxicology. *Environmental Health News.* Abril 2007. 6 p. Disponible en: [https://endocrinedisruption.org/assets/media/documents/2007-04-30\\_does\\_the\\_dose\\_make\\_the\\_poison.pdf](https://endocrinedisruption.org/assets/media/documents/2007-04-30_does_the_dose_make_the_poison.pdf)
- (26) Iribarne Durán LM. Caracterización de la exposición a disruptores endocrinos no persistentes en madres lactantes y neonatos ingresados en la UCIN [tesis doctoral

Internet]. Granada: Universidad de Granada; 2022. 312 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/75962>

- (27) Azaretsky M, Ponzo OJ, Viale ML et al. Disruptores endocrinos: Guía de reconocimiento, acciones y recomendaciones para el manejo médico. *Rev. argent. endocrinol. metab.* [Internet]. Junio 2018; 55 (2): 21-30. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-30342018000200021&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342018000200021&lng=es).
- (28) Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH et al. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr Rev.* 2012;33(3):378-455. doi: 10.1210/er.2011-1050.
- (29) Estor Sastre B. Exposición a disruptores endocrinos y otros factores paternos en la etiología del hipospadias y la criptorquidia [tesis doctoral Internet]. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2018. 165 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/665571>
- (30) Germani M, Fiuza Pérez MD, Sánchis Solera L et al. Disruptores endocrinos e hipospadias en Gran Canaria (2012-2015). *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet]. 2018;92. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272018000100214&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100214&lng=es)
- (31) Skinner MK. Endocrine disruptor induction of epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Mol Cell Endocrinol.* Diciembre 2014; 398(1-2): 4–12. doi: 10.1016/j.mce.2014.07.019.
- (32) Salamanca Fernández E. Exposición histórica a disruptores endocrinos no persistentes y marcadores de Síndrome Metabólico, en la cohorte epic-granada [tesis doctoral Internet]. Granada: Universidad de Granada; 2020. 187 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/65409>
- (33) Kiyama R, Wada-Kiyama Y. Estrogenic endocrine disruptors: molecular mechanisms of action. *Environ Int.* Octubre 2015;83: 11-40. doi: 10.1016/j.envint.2015.05.012.
- (34) Wedel Herrera K. Disruptores endocrinos: un riesgo para la salud reproductiva. *Rev.méd.sinerg.* Junio 2019; 4(6):24 - 30. doi: 10.31434/rms.v4i6.242.
- (35) Affairs C. Requested by the PETI committee Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. [Internet]. 2019 [citado el 15 de abril de 2019]. Recuperado a partir de: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL\\_STU\(2019\)608866\\_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf)
- (36) Marconetto A, Babini A, Ñañez M et al. Principales disruptores endocrinos vinculados con salud reproductiva femenina: bases biológicas de su asociación. *Medicina (B.Aires).* 2022; 82(3):428-438
- (37) Arellano García ME, Von Glascoe C, Camarena Ojigal ML et al. Alteraciones del ciclo menstrual y estabilidad citogenética en mujeres jornaleras del valle de San Quintín. En: Universidad Pedagógica Nacional, editor. *Salud Reproductiva, Medio Ambiente y género.* UPN: Ciudad de México; 2018; p. 149-178. Disponible en: <http://200.23.113.59:8080/handle123456789/1313>
- (38) Mendonca K, Hauser R, Calafat, AM, Arbuckle TE, Duty SM. Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014; 87: 13-20. doi: 10.1007/s00420-012-0834-9.

- (39) Lee J, Choi K, Park J et al. Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother-neonate pairs. *Sci Total Environ*. Junio 2018;626:1494-1501. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.042.
- (40) The endocrine disruption exchange (TEDX). [Internet]. 2018 [citado el 05 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>
- (41) Decisión 2006/507/CE del Consejo, de 14 de octubre de 2004, relativa a la celebración, en nombre de la Comunidad Europea, del Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes. *Diario Oficial de la Unión Europea L209*, de 31 de Julio de 2006.
- (42) Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico [Internet]. Madrid. Principales medidas del Convenio de Estocolmo sobre COP; [citado el 05 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/productos-quimicos/contaminantes-organicos-persistentes-cop/obligaciones\\_Estocolmo\\_2.aspx](https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/productos-quimicos/contaminantes-organicos-persistentes-cop/obligaciones_Estocolmo_2.aspx)
- (43) European Commission (1999). Communication on a Community strategy for endocrine disrupter- A range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Brussels: European Commission, COM 706. (COM 262 final, 2001).
- (44) Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) [Internet]. European Union. [citado el 23 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/echa\\_es](https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/echa_es)
- (45) REACH regulation [Internet]. Environment. [citado el 23 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://environment.ec.europa.eu/topics/chemicals/reach-regulation\\_en](https://environment.ec.europa.eu/topics/chemicals/reach-regulation_en)
- (46) España respalda la Estrategia europea de Químicos para la Sostenibilidad para reducir de forma efectiva la exposición de los seres humanos y el medio ambiente a químicos peligrosos [Internet]. Gob.es. [citado el 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/prensa/ultimas-noticias/espa%C3%B1a-respalda-la-estrategia-europea-de-qu%C3%ADmicos-para-la-sostenibilidad-para-reducir-de-forma-efectiva-la-exposici%C3%B3n-de-los-seres-humanos-y-el-/tcm:30-514535>
- (47) Reglamento (UE) n.º 10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011, sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos. *Diario Oficial de la Unión Europea L n.º 12/1*, de 15 de enero de 2011.
- (48) Reglamento (UE) n.º 2018/213 de la Comisión, de 12 de febrero de 2018, sobre el uso de bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos y por el que se modifica el Reglamento (UE) n.º 10/2011 por lo que respecta al uso de dicha sustancia en materiales plásticos en contacto con los alimentos. *Diario Oficial de la Unión Europea L n.º 41/6*, de 14 de febrero de 2018.
- (49) Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular. *Boletín Oficial del Estado*, 85, de 9 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2022/04/08/7/con>
- (50) Reglamento (UE) n.º 2016/2235 de la Comisión, de 12 de diciembre de 2016, que modifica, por lo que respecta al bisfenol A, 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). *Diario Oficial de la Unión Europea L n.º 337/3*, de 13 de febrero de 2016.

- (51) Agenda 2030 [Internet]. Gob.es. [citado el 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.mdsocialesa2030.gob.es/agenda2030/index.htm>
- (52) Manuales MSD [Internet]. Saint Louis University School of Medicine: William FJ; última revisión abril 2022 [fecha de acceso: 13 de marzo de 2023]. Generalidades sobre el sistema endocrino. Disponible en: [https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/principios-de-endocrinolog%C3%ADa/generalidades-sobre-el-sistema-endocrino#:~:text=El%20sistema%20endocrino%20coordina%20el,endocrinas%20\(carentes%20de%20conductos\)](https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/principios-de-endocrinolog%C3%ADa/generalidades-sobre-el-sistema-endocrino#:~:text=El%20sistema%20endocrino%20coordina%20el,endocrinas%20(carentes%20de%20conductos))
- (53) Hernández-Cervantes R, Sánchez-Acosta AG, Ramírez-Nieto R, Morales-Montor J. Regulación neuroendocrinológica de la función inmunitaria: el papel de la hipófisis y los esteroides sexuales. *TIP*. 2010;13(2):103–12.
- (54) Cho YJ, Yun JH, Kim SJ, Kwon HY. Nonpersistent endocrine disrupting chemicals and reproductive health of women. *Obstet Gynecol Sci*. Enero 2020;63(1):1-12. doi: 10.5468/ogs.2020.63.1.1.
- (55) Badia Tahull MB, Leiva Badosa E, Colls González M, Llop Talaverón J. Disruptores endocrinos en nutrición artificial. *Nutr Hosp*. 2018;35:469-473. doi: 10.20960/nh.1833.
- (56) Jukic AM, Calafat AM, McConaughy DR, Longnecker MP, Hoppin JA, Weinberg CR, Wilcox AJ, Baird DD. Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites and Bisphenol A and Associations with Follicular-Phase Length, Luteal-Phase Length, Fecundability, and Early Pregnancy Loss. *Environ Health Perspect*. Marzo 2016;124(3):321-8. doi: 10.1289/ehp.1408164.
- (57) Pollack AZ, Mumford SL, Krall JR, Carmichael AE, Sjaarda LA, Perkins NJ, Kannan K, Schisterman EF. Exposure to bisphenol A, chlorophenols, benzophenones, and parabens in relation to reproductive hormones in healthy women: A chemical mixture approach. *Environ Int*. Noviembre 2018;120:137-144. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.028.
- (58) Geniuk N, Suárez Mozo MJ, Pose MN, Vidaurreta S. Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2023;e202202840. doi: 10.5546/aap.2022-02840.
- (59) Rachoń D. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: Informing the patients. *Rev Endocr Metab Disord*. Diciembre 2015;16(4):359-64. doi: 10.1007/s11154-016-9332-9.
- (60) Sakali AK, Bargiota A, Fatouros IG, Jamurtas A, Macut D, Mastorakos G, Papagianni M. Effects on Puberty of Nutrition-Mediated Endocrine Disruptors Employed in Agriculture. *Nutrients*. Noviembre 2021 22;13(11):4184. doi: 10.3390/nu13114184.
- (61) Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. 2021 [fecha de acceso: 12 de marzo de 2023]. Infertilidad. Disponible en: [https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab_1)
- (62) Green MP, Harvey AJ, Finger BJ, Tarulli GA. Endocrine disrupting chemicals: Impacts on human fertility and fecundity during the peri-conception period. *Environ Res*. 2021;194:110694. doi: 10.1016/j.envres.2020.110694.
- (63) Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol*. Junio 2017;233(3):109-129. doi: 10.1530/JOE-17-0023.
- (64) Li, D.; Zhou, Z.; Qing, D.; He, Y.; Wu, T.; Miao, M.; Wang, J.; Weng, X.; Ferber, J.R.; Herrinton, L.J.; Zhu, Q.; Gao, E.; Checkoway, H.; Yuan, W. (2010). Occupational exposure to bisphenol-

- A (BPA) and the risk of Self-Reported Male Sexual Dysfunction. *Human Reproduction*, 25(2), 519–527. doi:10.1093/humrep/dep381.
- (65) Li, D.-K.; Zhou, Z.; Miao, M.; He, Y.; Qing, D.; Wu, T.; Wang, J.; Weng, X.; Ferber, J.; Herrinton, L. J.; Zhu, Q.; Gao, E.; Yuan, W. (2010). Relationship Between Urine Bisphenol-A Level and Declining Male Sexual Function. *Journal of Andrology*, 31(5), 500–506. doi:10.2164/jandrol.110.010413.
- (66) Laws MJ, Neff AM, Brehm E, Warner GR, Flaws JA. Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models. *Adv Pharmacol*. 2021;92:151-190. doi: 10.1016/bs.apha.2021.03.008.
- (67) Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ. Female exposure to endocrine disrupting chemicals and fecundity: a review: A review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(4):202–11. doi: 10.1097/gco.0000000000000373.
- (68) Costa EMF, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TASS. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):153–61. doi: 10.1590/0004-2730000003031.
- (69) Pokorska-Niewiada K, Brodowska A, Brodowski J, Szczuko M. Levels of Trace Elements in Erythrocytes as Endocrine Disruptors in Obese and Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 16 de enero de 2022;19(2):976. doi: 10.3390/ijerph19020976.
- (70) Shamsi M, Ghazavi A, Saeedifar AM, Mosayebi G, Pour SK, Ganji A. The immune system's role in PCOS. *Mol Biol Rep*. Noviembre 2022;49(11):10689-10702. doi: 10.1007/s11033-022-07695-5.
- (71) Barrett ES, Sobolewski M. Polycystic ovary syndrome: do endocrine-disrupting chemicals play a role? *Semin Reprod Med*. Mayo 2014;32(3):166-76. doi: 10.1055/s-0034-1371088.
- (72) Gracia Sáenz L. Efectos nocivos en la salud de los disruptores endocrinos: revisión bibliográfica [trabajo fin de grado en Internet]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2021 [citada 11 de marzo de 2023]. 62 p. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111290/files/TAZ-TFG-2021-649.pdf>
- (73) Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Elmalı F. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome: Phthalates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. Noviembre 2020;12(4):393-400. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0037.
- (74) Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048–1079. doi: 10.1210/er.2018-00242.
- (75) Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Marzo 2023 [fecha de acceso: 25 de marzo de 2023]. Endometriosis. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
- (76) Xue W, Yao X, Ting G, Ling J, Huimin L, Yuan Q, et al. BPA modulates the WDR5/TET2 complex to regulate ER $\beta$  expression in eutopic endometrium and drives the development of endometriosis. *Environ Pollut*. Enero 2021;268(Pt B):115748. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115748.
- (77) Caserta D, De Marco MP, Besharat AR, Costanzi F. Endocrine Disruptors and Endometrial Cancer: Molecular Mechanisms of Action and Clinical Implications, a Systematic Review. *Int J Mol Sci*. Marzo 2022;23(6):2956. doi: 10.3390/ijms23062956.

- (78) Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigeshi N, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. Febrero 2021;27(2):393-420. doi: 10.1093/humupd/dmaa045.
- (79) Padmanabhan V, Moeller J, Puttabyatappa M. Impact of gestational exposure to endocrine disrupting chemicals on pregnancy and birth outcomes. *Adv Pharmacol*. 2021;92:279-346. doi: 10.1016/bs.apha.2021.04.004.
- (80) Padmanabhan V, Song W, Puttabyatappa M. Praegnatio Perturbatio-Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. Mayo 2021;42(3):295-353. doi: 10.1210/endrev/bnaa035.
- (81) Ferloni A, Pereiro N, Cruz M, Aragone S, Kandel Gambarte P, et al. Exposición fetal a bisfenol A: Presencia de bisfenol A en orina de mujeres gestantes asistidas en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires. Año 2013. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. Junio 2019;76(2):86-91. doi: 10.31053/1853.0605.v76.n2.22806.
- (82) Zhou Z, Lei Y, Wei W, Zhao Y, Jiang Y, Wang N, Li X, Chen X. Association between prenatal exposure to bisphenol a and birth outcomes: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Noviembre 2019;98(44):e17672. doi: 10.1097/MD.00000000000017672.
- (83) Ghazipura M, McGowan R, Arslan A, Hossain T. Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies. *Reprod Toxicol*. Octubre 2017;73:175-183. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.08.015.
- (84) Gingrich J, Ticiani E, Veiga-Lopez A. Placenta Disrupted: Endocrine Disrupting Chemicals and Pregnancy. *Trends Endocrinol Metab*. Julio 2020;31(7):508-524. doi: 10.1016/j.tem.2020.03.003.
- (85) Nidens N, Vogel M, Körner A, Kiess W. Prenatal exposure to phthalate esters and its impact on child development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Septiembre 2021;35(5):101478. doi: 10.1016/j.beem.2020.101478.
- (86) Müller Ruda V. Disruptores endocrinos y desórdenes tiroideos: identificación y análisis de los principales disruptores dietarios y no dietarios [trabajo fin de grado en Internet]. Islas Baleares: Universitat de les Illes Balears; 2020 [citado el 13 de marzo de 2023]. 34 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11201/154478>
- (87) Kiess W, Häussler G, Vogel M. Endocrine-disrupting chemicals and child health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(5):101516. doi: 10.1016/j.beem.2021.101516.
- (88) Ghassabian A, Vandenberg L, Kannan K, Trasande L. Endocrine-Disrupting Chemicals and Child Health. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. Enero 2022;62:573-594. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-021921-093352.
- (89) Esteller M, Barco Á, Fernández M, Ferrer J. Informe Anticipando Epigenómica. Madrid: Fundación Instituto Roche; 2021. ISBN: 978-84-09-35180-0.
- (90) MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.). ¿Qué es la epigenética?; [actualizado 11 agosto 2021; consulta 11 abril 2023]; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/comofuncionangenes/epigenetica/>
- (91) Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Septiembre 2022 [fecha de acceso: 25 de marzo de 2023]. Enfermedades no transmisibles. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

- (92) Haverinen E, Fernandez MF, Mustieles V, Tolonen H. Metabolic Syndrome and Endocrine Disrupting Chemicals: An Overview of Exposure and Health Effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Diciembre 2021;18(24):13047. doi: 10.3390/ijerph182413047.
- (93) Lind PM, Lind L. Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia*. Julio 2018;61(7):1495-1502. doi: 10.1007/s00125-018-4621-3.
- (94) Mancini FR, Rajaobelina K, Praud D, Dow C, Antignac JP, Kvaskoff M, et al. Nonlinear associations between dietary exposures to perfluorooctanoic acid (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS) and type 2 diabetes risk in women: Findings from the E3N cohort study. *Int J Hyg Environ Health*. Agosto 2018;221(7):1054-1060. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.07.007.
- (95) Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, Ciancia S, Madeo SF, Lucaccioni L, Iughetti L. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. Abril 2020;21(8):2937. doi: 10.3390/ijms21082937.
- (96) Dogan S, Simsek T. Possible relationship between endocrine disrupting chemicals and hormone dependent gynecologic cancers. *Med Hypotheses*. Julio 2016;92:84-7. doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.041.
- (97) Rachoń D. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: Informing the patients. *Rev Endocr Metab Disord*. Diciembre 2015;16(4):359-64. doi: 10.1007/s11154-016-9332-9.
- (98) Wang X, Simpson ER, Brown KA. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;153:35-44. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.07.008.
- (99) Wan MLY, Co VA, El-Nezami H. Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(24):6549-6576. doi: 10.1080/10408398.2021.1903382.
- (100) Goldman RH, Wylie BJ, autores. Occupational and environmental risks to reproduction in females: Specific exposures and impact [Internet]. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2021 [fecha de acceso: 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/occupational-and-environmental-risks-to-reproduction-in-females-specific-exposures-and-impact>
- (101) Tayour C, Ritz B, Langholz B, Mills PK, Wu A, Wilson JP, Shahabi K, Cockburn M. A case-control study of breast cancer risk and ambient exposure to pesticides. *Environ Epidemiol*. Octubre 2019;3(5):e070. doi: 10.1097/EE9.000000000000070.
- (102) Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertoncelli N, Predieri B, Lugli L, Berardi A, Iughetti L. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty: A Review of Current Evidence. *Int J Mol Sci*. Marzo 2020;21(6):2078. doi: 10.3390/ijms21062078.
- (103) Lange C, Kuch B, Metzger JW. Estrogenic activity of constituents of underarm deodorants determined by E-Screen assay. *Chemosphere*. Agosto 2014;108:101-6. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.082.
- (104) Martini MC. Déodorants et antitranspirants [Deodorants and antiperspirants]. *Ann Dermatol Venereol*. Mayo 2020;147(5):387-395. doi: 10.1016/j.annder.2020.01.003.
- (105) Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhati N, Wisniewski TM, Arnold IM, Momoli F, Krewski D. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum

oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol*. Octubre 2014; 44(Suppl 4): 1–80. doi: 10.3109/10408444.2014.934439.

- (106) Yaguchi T. The endocrine disruptor bisphenol A promotes nuclear ER $\alpha$  translocation, facilitating cell proliferation of Grade I endometrial cancer cells via EGF-dependent and EGF-independent pathways. *Mol Cell Biochem*. Febrero 2019;452(1-2):41-50. doi: 10.1007/s11010-018-3410-0.
- (107) Plan Estratégico de Salud y Medioambiente [Internet]. Gob.es. [citado el 27 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/medioAmbiente/PESMA.htm>
- (108) Impacto del medio ambiente en la salud ¿Cuál es el panorama general? [Infografía]. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2019. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/infografia-cual-es-panorama-general-ingles>
- (109) Carta de Ottawa para la Promoción de la Salud. Conferencia Internacional auspiciada por la OMS y la Asociación Canadiense de Salud Pública. Toronto, Canadá: Organización Mundial de la Salud;1986.
- (110) Organización Mundial de la Salud (OMS). Health promotion glossary of terms 2021. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350161>.
- (111) Marie C, Lémery D, Vendittelli F, Sauvart-Rochat MP. Phthalate Exposure in Pregnant Women: Risk Perception and Preventive Advice of Perinatal Health Professionals. *Matern Child Health J*. Marzo 2019;23(3):335-345. doi: 10.1007/s10995-018-2668-x.
- (112) Zota AR, Shamasunder B. The environmental injustice of beauty: framing chemical exposures from beauty products as a health disparities concern. *Am J Obstet Gynecol*. Octubre 2017;217(4):418.e1-418.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.020.
- (113) Chabert MC, Perrin J, Berbis J, Bretelle F, Adnot S, Courbiere B. Lack of information received by a French female cohort regarding prevention against exposure to reprotoxic agents during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Octubre 2016; 205:15-20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.504.
- (114) Marie C, Lémery D, Vendittelli F, Sauvart-Rochat MP. Perception of Environmental Risks and Health Promotion Attitudes of French Perinatal Health Professionals. *Int J Environ Res Public Health*. Diciembre 2016;13(12):1255. doi: 10.3390/ijerph13121255.
- (115) Albouy-Llaty M, Rouillon S, El Ouazzani H et al. Environmental Health Knowledge, Attitudes, and Practices of French Prenatal Professionals Working with a Socially Underprivileged Population: A Qualitative Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16:2544. doi: 10.3390/ijerph16142544.
- (116) Rouillon S, El Ouazzani H, Hardouin JB, Enjalbert L, Rabouan S, Migeot V, Albouy-Llaty M. How to Educate Pregnant Women about Endocrine Disruptors? *Int J Environ Res Public Health*. Marzo 2020;17(6):2156. doi: 10.3390/ijerph17062156.
- (117) García K, Hernández K, Romano D. Directo a tus hormonas. Guía de alimentos disruptores. Residuos de plaguicidas con capacidad de alterar el sistema endocrino en los alimentos españoles. *Ecologistas en Acción*; 2020.
- (118) Programa de Salud Reproductiva y Medio Ambiente, autor. Cuestiones de salud: cómo proteger a nuestra familia de las sustancias tóxicas [folleto]. California, San Francisco: Universidad de California en San Francisco. Mayo 2016. Disponible en: [https://prhe.ucsf.edu/sites/g/files/tkssra341/f/wysiwyg/TM\\_sp2018.pdf](https://prhe.ucsf.edu/sites/g/files/tkssra341/f/wysiwyg/TM_sp2018.pdf)

- (119) COSMOS-standard AISBL. COSMOS Standard V4.0. Bruselas. 2023; 55 p. Disponible en: [https://media.cosmos-standard.org/filer\\_public/3c/a2/3ca2af5a-20d1-44d4-969e-99171abcca1a/cosmos-standard\\_v4\\_es.pdf](https://media.cosmos-standard.org/filer_public/3c/a2/3ca2af5a-20d1-44d4-969e-99171abcca1a/cosmos-standard_v4_es.pdf)
- (120) Corbett G, Lee S, Woodruff T et al. Nutritional interventions to ameliorate the effect of endocrine disruptors on human reproductive health: A semi-structured review from FIGO. *Int J Gynecol Obstet*. Febrero 2022; 157(3): 489– 501. doi: 10.1002/ijgo.14126.
- (121) Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. Diciembre 2015;36(6):E1-E150. doi: 10.1210/er.2015-1010.
- (122) Nuevos vídeos en la Web TV del Colegio: Gala "Enfermer@s y Ciudadanos juntos contra el cáncer", conferencia "Líbrate de tóxicos" de Nicolás Olea y charla "Cómo liberarnos de tóxicos en nuestro hogar" [Internet]. Colegio Oficial de Enfermeras y Enfermeros de Cantabria. 2020 [citado 26 abril 2023]. Disponible en: [https://www.enfermeriacantabria.com/enfermeriacantabria/web/noticias/141/11464?n\\_total=8&pag=&t=1](https://www.enfermeriacantabria.com/enfermeriacantabria/web/noticias/141/11464?n_total=8&pag=&t=1)
- (123) Iribarne-Durán LM, Artacho-Cordón F, Peña-Caballero M, Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, Serrano L, Hurtado JA, Fernández MF, Freire C, Olea N. Presence of Bisphenol A and Parabens in a Neonatal Intensive Care Unit: An Exploratory Study of Potential Sources of Exposure. *Environ Health Perspect*. Noviembre 2019;127(11):117004. doi: 10.1289/EHP5564.
- (124) Escuela Cántabra de Salud - cantabria.es [Internet]. Escuela Cántabra de Salud. [fecha de acceso: 28 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.escuelacantabradesalud.es/>
- (125) Agencias para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ASTDR) [Internet]. Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., Servicio de Salud Pública; [citado el 16 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/es/index.html>