



# Índice

---

Resumen.....	1
Abstract .....	1
1. Introducción.....	2
1.1. ¿Qué son los disruptores endocrinos? .....	2
1.2. Exposición humana a los disruptores .....	3
1.3. Problemática actual .....	3
2. Objetivos .....	4
2.1. Objetivos específicos.....	4
3. Metodología.....	5
4. Características de los disruptores endocrinos.....	5
4.1. Tipos de disruptores endocrinos según su composición.....	5
4.2. Factores que influyen en el efecto sobre el organismo.....	9
4.2.1. <i>Diversidad de mecanismos de acción de los EDCs</i> .....	9
4.2.2. <i>Dosis</i> .....	11
4.2.3. <i>Efecto combinado</i> .....	12
4.2.4. <i>Vulnerabilidad del objetivo</i> .....	13
4.2.5. <i>Etapa de exposición del individuo</i> .....	13
4.2.6. <i>Efectos a largo plazo</i> .....	14
5. Efectos de los disruptores endocrinos sobre ejes neuroendocrinos.....	15
5.1. Eje tiroideo .....	15
5.2. Eje gonadal.....	16
5.2.1. <i>Modificaciones de la función reproductiva masculina</i> .....	16
5.2.2. <i>Modificaciones de la función reproductiva femenina</i> .....	18
6. Impacto en el desarrollo .....	20
6.1. <i>Efectos sobre el desarrollo neurológico, aprendizaje y memoria</i> .....	21
7. Obesidad y diabetes.....	22
8. Evaluación de riesgo y estrategias de prevención .....	24
9. Conclusiones: .....	25
Conclusions: .....	26
10. Bibliografía.....	27
Agradecimientos.....	31

## *Abreviaturas*

**AChE:** acetilcolinesterasa

**BSID:** Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley

**BPA:** bisfenol A

**CPF:** clorpirifos OP

**DBP:** ftalato de dibutilo

**DDE:** tetrayodotironina

**DDT:** diclorodifeniltricloroetano

**DEHP:** di-2-etilhexil ftalato

**DES:** dietilestilbestrol

**DHEA-S:** sulfato de dehidroepiandrosterona

**DHT:** dihidrotestosterona

**DMP:** ftalato de dimetilo

**E2:** estradiol; 17  $\beta$ -estradiol

**EDCs:** compuestos disruptores endocrinos

**EE2:** 17  $\beta$ -etinilestradiol

**EFSA:** European Food Safety

**EPA:** Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos

**ER:** receptor de estrógeno

**ERA:** elemento de respuesta a los andrógenos

**ERE:** elemento de respuesta a los estrógenos

**FAO:** Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

**FSH:** hormona folículo estimulante

**GnRH:** hormona liberadora de gonadotropina

**H1:** histamina 1

**HSPs:** proteínas de choque térmico

**HT:** hormona tiroidea

**IDA:** ingesta diaria admisible

**LH:** hormona luteinizante

**MCF-7:** Michigan Cancer Foundation-7; línea celular de cáncer de mama

**MPW:** ventana de programación de masculinización

**OP:** insecticidas organofosforados

**PCB:** bifenilos policlorados

**PPAR:** receptores activados por proliferadores peroxisómicos

**T:** testosterona

**T4:** tiroxina; tetrayodotironina

**TDAH:** trastorno por déficit de atención con hiperactividad

**TDS:** síndrome de disgenesia testicular

**TRH:** hormona liberadora de tirotrófina

**TSH:** hormona estimulante de la tiroides

**TPO:** peroxidasa tiroidea

## *Resumen*

Los productos químicos disruptores endocrinos (EDCs, por sus siglas en inglés) son moléculas de diversa naturaleza que desestabilizan la homeostasis del sistema endocrino generando efectos negativos sobre la salud humana. Estos compuestos van desde pesticidas, insecticidas, plastificantes, metales pesados hasta compuestos naturales como los fitoestrógenos. Su modo principal de actuación es a través de receptores nucleares, siendo su efecto amplificado o no dependiendo de la dosis, de la vulnerabilidad del objetivo, su estado de desarrollo e incluso de la asociación de varios disruptores, entre otros factores. Dicho efecto negativo puede ocurrir de manera inmediata, a lo largo de la vida del individuo e incluso ser transmitido a la descendencia. Al interferir con el sistema endocrino, los EDCs pueden actuar sobre este directamente o repercutir en problemas tales como alteraciones reproductivas, del desarrollo neurológico e incluso llegar a influir en la obesidad y la diabetes. En esta revisión expondremos los datos más recientes sobre los disruptores endocrinos, sus principales características y sus efectos en diferentes patologías, así como, posibles estrategias de gestión de cara al futuro.

## *Abstract*

Endocrine disrupting chemicals (EDCs) are molecules of a diverse nature that destabilize the homeostasis of the endocrine system generating negative effects on human health. These compounds range from pesticides, insecticides, plasticizers, heavy metals to natural compounds such as phytoestrogens. Its main mode of action is through nuclear receptors, its effect being amplified or not depending on the dose, the vulnerability of the target, its state of development and even the association of several disruptors, among other factors. This negative effect can happen immediately, throughout the life of the individual and even be transmitted to offspring. By interfering with the endocrine system, EDCs can act on it directly or affect problems such as reproductive disorders, neurological development and even influence obesity and diabetes. In this review we will expose the most recent data on endocrine disruptors, their main characteristics, and their effects on different pathologies, as well as possible management strategies for the future.

## 1. Introducción

### 1.1. ¿Qué son los disruptores endocrinos?

La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) en 1996 definió los EDCs, como “un agente exógeno que interfiere con la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión, acción o eliminación de hormonas naturales en el cuerpo, responsable del mantenimiento de la homeostasis y la regulación de los procesos de desarrollo”. Esta definición sigue siendo la más aceptada hasta el momento (Muñoz Llancao & Parker Wichelhaus, 2017; Quilaqueo & Villegas, 2022; Yilmaz *et al.*, 2019) aunque también han sido definidos como “una sustancia o mezcla exógena que posee propiedades que se espera que conduzcan a una alteración endocrina en organismos intactos, o en la progenie, o subpoblaciones” según el Programa Internacional de Seguridad Química. (Quilaqueo & Villegas, 2022)

Se denomina por tanto a los EDCs como moléculas exógenas con la capacidad de alterar la función del sistema endocrino (Sabir *et al.*, 2019) pudiendo modificar los niveles normales de hormonas, además de interferir en numerosas vías de señalización celular e incluso llegando a causar efectos negativos en la salud de los seres humanos. Estas sustancias están presentes en el medio ambiente, pudiendo ser su origen natural o sintético. (Barouki, 2017; Quilaqueo & Villegas, 2022)

A lo largo de las últimas 3 décadas se han llevado a cabo diferentes métodos, con estudios *in vitro* e *in vivo* para determinar qué sustancias pueden ser EDCs, entre los productos más utilizados por la población, pero cada vez es mayor la implicación de la epidemiología, que estudia los efectos de los EDCs sobre la salud humana (Ho *et al.*, 2022).

Se han llegado a descubrir alrededor de 1.500 tipos de productos químicos considerados EDCs. La mayoría de estas sustancias se encuentran comúnmente en productos como insecticidas, herbicidas, plásticos (sobre todo para el almacenamiento de comida, etc), subproductos industriales, metales (latas de conservas de alimentos, etc), resinas epoxi (recubrimiento del interior de las latas de metal), productos para el cuidado personal, fármacos (píldoras anticonceptivas, etc), detergentes, retardantes de llama, juguetes, textiles entre otros muchos (Frye *et al.*, 2012; Ho *et al.*, 2022; Quilaqueo & Villegas, 2022; Sabir *et al.*, 2019; Yilmaz *et al.*, 2019), también podemos estar expuestos a este tipo de sustancias cuando nos sometemos a intervenciones dentales (metacrilato de diglicidilo) o dietéticas (fitoestrógenos) (Frye *et al.*, 2012).

Estos productos químicos son de una naturaleza muy heterogénea y ejercen su mecanismo en diferentes sistemas, actuando sobre los receptores de hormonas nucleares, (receptores de estrógenos, andrógenos, progesterona, tiroides y retinoides), receptores de hormonas esteroideas no nucleares (receptores de estrógeno de membrana), receptores no esteroideos (receptor de serotonina, dopamina y norepinefrina) e incluso pueden actuar sobre receptores huérfanos (hidrocarburos de arilo). Es por tanto que tienen un gran alcance en el organismo (Luzeena Raja *et al.*, 2022).

### ***1.2.Exposición humana a los disruptores***

Aunque en numerosos países se han prohibido algunos de estos productos, muchos otros como fármacos sin prescripción médica son ingeridos y desechados de manera inadecuada pudiendo llegar al medio ambiente y por consiguiente a la cadena alimentaria. Por su mal uso, los EDCs están muy extendidos por todo el mundo, expuestos a ser inhalados mediante el aire, consumidos mediante el agua contaminada e incluso a través de la piel por la vida silvestre además de por los humanos (Muñoz Llancao & Parker Wichelhaus, 2017; Sabir *et al.*, 2019), siendo la ingesta de alimentos la fuente principal de exposición del ser humano (Gálvez-Ontiveros *et al.*, 2020).

Además de las fuentes nombradas, los animales de granja también pueden actuar como contaminantes, ya que producen y liberan al suelo, agua y aire, esteroides como pueden ser el estradiol (E2), la progesterona y la testosterona (T) que estarían dentro de los EDCs (Muñoz Llancao & Parker Wichelhaus, 2017).

Los EDCs pueden entrar en el organismo mediante una variedad de rutas, siendo las principales fuentes nombradas las más frecuentes en adultos, mientras que en el caso de bebés o embriones la contaminación se puede llevar a cabo mediante la lactancia materna, el contacto con productos para bebés, la inhalación de aire contaminado o incluso por transferencia biológica de la placenta. (Muñoz Llancao & Parker Wichelhaus, 2017)

### ***1.3.Problemática actual***

La disrupción endocrina es un problema de gran importancia a nivel de salud pública y ambiental, debido a las numerosas enfermedades que puede llegar a causar y las altas concentraciones en las que se encuentran en el medio (Yilmaz *et al.*, 2019). Consecuentemente, se ha demostrado que existe una relación entre la exposición a EDCs y una mayor incidencia

en enfermedades como tumores dependientes de hormonas, neurotoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, deterioro de los sistemas reproductivos, riesgo de problemas en el desarrollo prenatal y posnatal, desarrollo de anomalías cardiovasculares, tiroides, alteración en el metabolismo óseo e incluso diabetes y obesidad (H. Luque & Muñoz-De-Toro, 2020; Sabir *et al.*, 2019; Yilmaz *et al.*, 2019).

Debido a todo esto la Organización Mundial de la Salud ha incluido los EDCs entre las investigaciones de alta prioridad en 2010 (Sabir *et al.*, 2019).

Este problema engloba a la población a nivel mundial, de la cual la mayoría desconoce su existencia y en menor medida sus efectos negativos, de ahí su uso inadecuado y despreocupado, convirtiendo la exposición a los EDCs en omnipresente e inevitable. Es por ello que existe una preocupación creciente de que la vivencia continua con esta exposición pueda contribuir cada vez más a tendencias de salud adversas.

## 2. *Objetivos*

En base a lo anteriormente expuesto, se ha propuesto como objetivo general del presente trabajo realizar una revisión bibliográfica del estado actual de la investigación de estos productos, así como dar a conocer la problemática de estas sustancias en nuestro día a día y la importancia de un manejo sostenible. Además, se hará una revisión de estas moléculas como precursoras de enfermedades tales como el cáncer, problemas reproductivos e incluso la obesidad y la diabetes, entre otras.

### 2.1. *Objetivos específicos*

Para la consecución del mismo, se abordarán como objetivos específicos los siguientes:

1. Hacer una revisión de los disruptores endocrinos más comunes y su mecanismo de acción.
2. Exponer los mecanismos de entrada a nuestro organismo, así como los factores que afectan en la exposición.
3. Profundizar en los mecanismos a partir los cuales los EDCs pueden ejercer efectos nocivos en nuestro organismo, su acción sobre los ejes endocrinos y en patologías muy extendidas como la obesidad.

### 3. Metodología

Los datos se buscaron en las principales bases de datos científicas, como Google académico, PubMed, Science Direct, Punto Q, Web of Sciences, NCBI. Los términos de búsqueda fueron “endocrine disruptors”, “disruptores endocrinos y eje gonadal”, “disruptores endocrinos en el desarrollo posnatal”, “disruptores y desarrollo”, “disruptores endocrinos y diabetes” y “disruptores endocrinos y obesidad” “disruptores endocrinos y eje tiroideo”, entre otros. Los artículos disponibles con texto completo fueron seleccionados para el estudio.

### 4. Características de los disruptores endocrinos

#### 4.1. Tipos de disruptores endocrinos según su composición

A continuación, se expondrán las principales moléculas con capacidad disruptora clasificadas según su composición:

	EJEMPLO	DESCRIPCIÓN
FARMACOS	17 $\alpha$ - etinilestradiol (EE2)	Es un derivado del 17 $\beta$ -estradiol, sintético natural. Utilizado comúnmente en las píldoras anticonceptivas (Monneret, 2017; Scaglia <i>et al.</i> , 2009), pero además es utilizado en ganadería y acuicultura y consta con una gran resistencia a los tratamientos de agua residuales por lo que se encuentra fácilmente en las aguas superficiales.  Los efectos principales que puede desencadenar la exposición a este son alteraciones relacionadas con el eje hipotálamo - gonadal y el comportamiento y la cognición (Voisin <i>et al.</i> , 2019)
	Dietilestibestrol (DES)	Primer estrógeno sintético no esteroideo (Monneret, 2017; Scaglia <i>et al.</i> , 2009)  Utilizado entre 1940 a 1971 para reducir el riesgo de problemas durante el embarazo, que más tarde se descubrió que producía carcinomas vaginales y por consiguiente fue retirado (Monneret, 2017; Scaglia <i>et al.</i> , 2009)

	Carbonato de litio	Es utilizado en el trastorno bipolar y ejerce funciones adversas sobre este eje (Sabir <i>et al.</i> , 2019). Se ha relacionado con aumento del riesgo en tumores renales, así como problemas de hipotiroidismo y bocios (Thakur <i>et al.</i> , 2019)
	Amiodarona	Es un agente antiarrítmico (Sabir <i>et al.</i> , 2019) con estructura similar a la tiroxina (T4). Es utilizado en la prevención y tratamiento de anomalías de los ritmos cardiacos como: las arritmias ventriculares, la fibrilación, etc (Martino <i>et al.</i> , 2001). Sin embargo, por su contenido en yodo pueden tener efectos negativos sobre la tiroides (Sabir <i>et al.</i> , 2019), desde anomalías en la función tiroidea hasta tirotoxicosis o hipotiroidismo (Martino <i>et al.</i> , 2001)
	Tetraciclinas	Por ejemplo, la minociclina y dioxina. Es utilizada comúnmente como tratamiento para el acné entre otros. Algunos de sus efectos pueden ser hiper- o hipotiroidismo (Sabir <i>et al.</i> , 2019).
PRODUCTOS NATURALES	Fitoestrógenos	Son compuestos polifenólicos no esteroideos que se encuentran en algunas plantas como la soja, un ejemplo son la genisteína y la daidzeína (Lee <i>et al.</i> , 2012; Scaglia <i>et al.</i> , 2009), su estructura similar al 17 $\beta$ -estradiol les permite unirse a los receptores de estrógenos. Pueden influir sobre todo en el sistema reproductivo tanto femenino como masculino en animales, aunque aún no está muy estudiado (Ferreira-Dias <i>et al.</i> , 2013)
BIFENOLES POLICLORADOS	Bifenoles policlorados (PCB)	Son mezclas de compuestos organoclorados. Se solían encontrar en forma de aceites para uso industrial (Winneke, 2011). Además, se han utilizado como aislantes eléctricos, retardantes de llama, plastificantes y materiales de construcción. Aun habiendo sido prohibidos en 1970 siguen siendo un problema ambiental debido a su persistencia.  Están involucrados en procesos cancerígenos, neurotoxicidad o alteración endocrina (Pěňčíková <i>et al.</i> , 2018)

PESTICIDAS ORGANOCLORIDOS Y PESTICIDAS	Glifosato; N- fosfonometilgli cina	<p>Es un herbicida derivado de la glicina (Muñoz <i>et al.</i>, 2021) es utilizado como principio activo en muchos herbicidas a base de glifosato para el control de malas hierbas. Su principal vía de entrada en el organismo es a través de los alimentos vegetales.</p> <p>La European Food Safety, la EPA y el instituto Nacional de Cáncer de EE.UU. considera que no hay evidencias de la interacción de este compuesto con el sistema endocrino pero algunos países han prohibido su uso ante la sospecha de que sí exista alguna relación en la alteración de la biosíntesis de hormonas sexuales, en concreto con cambios fisiológicos en las glándulas mamarias, el sistema reproductivo y la formación de huesos esqueléticos (Muñoz <i>et al.</i>, 2021).</p>
	Clorpirifos OP (CPF)	<p>Es un insecticida organofosforado utilizado contra importantes plagas de artrópodos, como el pulgón mostaza (<i>Liapaphis erysimi</i>) (Tripathi <i>et al.</i>, 2013). Es uno de los más utilizados por su bajo costo, amplio espectro y alta eficiencia (Lasagna <i>et al.</i>, 2022)</p> <p>Está relacionado con trastornos neurológicos, anormalidades hematológicas, trastornos endocrinos y reproductivos (Marasinghe <i>et al.</i>, 2014). Debido a la comprobación de sus efectos dañinos hoy en día se encuentran retirados del comercio de productos sanitarios por el Reglamento UE 2020/1085.</p>
	Diclorodifeniltr icloroetano (DDT)	<p>Fue el primer insecticida general, utilizado además para el control de vectores de enfermedades como la malaria o tifus, esto sigue ocurriendo en la India y África a pesar de su restricción de uso en el Convenio de Estocolmo. Tiene una alta persistencia y sigue siendo omnipresente en muchos países.</p> <p>Este compuesto y sus metabolitos pueden ser causantes de toxicidad en el desarrollo y la reproducción, además de un posible cancerígeno humano, como por ejemplo el de mama (Cano-Sancho <i>et al.</i>, 2017; Lee <i>et al.</i>, 2012; Munier <i>et al.</i>, 2016).</p>

PLASTIFICANTES Y NONIFENOLES	Bisfenoles	<p>El más conocido es el bisfenol A (BPA). En 2011 se prohibió su uso en biberones tras varios estudios demostrar sus efectos negativos. Por ello se han empezado a utilizar análogos como el bisfenol F, bisfenol S, bisfenol AF y bisfenol, sin embargo, su similitud con el BPA ha creado también preocupación sobre sus efectos (Gálvez-Ontiveros <i>et al.</i>, 2020; Monneret, 2017)</p> <p>Es utilizado en gran medida en el revestimiento de plástico, latas, resinas epoxi, recipientes para el almacenamiento de alimentos, etc, tal es así que ya se han encontrado restos de BPA en análisis de orina (Amaral <i>et al.</i>, 2018; Xing <i>et al.</i>, 2022).</p> <p>El BPA interactúa con numerosos receptores fisiológicos y tiene efectos sobre el sistema reproductor, neuronal, cardiovascular, metabólicos e inmunológico (Gálvez-Ontiveros <i>et al.</i>, 2020).</p>
	Ftalatos	<p>Los más utilizados son el ftalato de dibutilo (DBP), el ftalato de dimetilo (DMP) y el ftalato di(2-etilhexilo) (DEHP). Son utilizados como plastificantes, además de en tintas, productos de almacenamiento, adhesivos, fórmulas de leche para niños, quesos, margarinas, fluoruro de vinilo para pinturas de emulsión, pesticidas, aerosoles para el pelo y repelentes de insectos entre otras (Monneret, 2017; Scaglia <i>et al.</i>, 2009).</p> <p>Su efecto principal es la alteración del sistema reproductivo en ambos sexos (Christiansen <i>et al.</i>, 2009; Scaglia <i>et al.</i>, 2009)</p>
METALES PESADOS	Plomo	<p>Es el metal tóxico más estudiado. No cumple con ninguna función fisiológica conocida en el organismo, pero se encuentra implicado en la biosíntesis de la hemoglobina, la eritropoyesis y la función del sistema nervioso.</p> <p>Está involucrado en alteraciones cognitivas (Winneke, 2011), así como en el eje tiroideo y el reproductivo (Doumouchtsis <i>et al.</i>, 2009)</p>

#### 4.2. Factores que influyen en el efecto sobre el organismo

Teniendo en cuenta que los EDCs mimetizan, en muchos casos, la acción hormonal, debemos apuntar que la respuesta hormonal depende de numerosos factores. Por un lado, hay que tener en cuenta la cantidad de hormona, la cantidad de receptores disponibles, su mecanismo de acción, así como la vida media de la hormona, su tasa de síntesis, la desensibilización de los receptores e incluso su tasa de reemplazo. A continuación, se explicará de forma más amplia alguno de estos factores:

##### 4.2.1. Diversidad de mecanismos de acción de los EDCs

Se cree que los EDCs ejercen sus efectos principalmente a través de receptores nucleares. Entre estos se encuentran los receptores de hormonas esteroides como los esteroides sexuales (estrógeno y progesterona) y los glucocorticoides, de hormonas tiroideas y de ácido retinoico. Una vez en estos, pueden ejercer interacciones que dependerán de la sustancia, del receptor al que se unen, que puede ser más de uno, y de los mecanismos resultantes de la interacción (Ravel & Kah, 2018).

Recientemente se han establecido una serie de características de acción, claves para saber si nos encontramos ciertamente ante un potencial disruptor endocrino. Entre estas características, la primera es la capacidad de interactuar con receptores hormonales ya sea por interacción directa o a través de un segundo mensajero, lo que provocaría una mala actividad del receptor (Lee *et al.*, 2012; Muñoz *et al.*, 2021).

Otras de las características que se han descrito para los EDCs es la de poder actuar como antagonistas de los receptores hormonales, así como la capacidad de alterar la expresión de receptores, modulando la abundancia de estos a través de la transcripción o la alteración de su localización celular (Lee *et al.*, 2012). Por consiguiente, se puede alterar la transducción de las señales del receptor, el transporte de hormonas a través de las membranas celulares y los niveles circulantes de estas, pudiendo provocar la interrupción de la diferenciación, la proliferación, la migración o la muerte celular. Incluso pueden actuar modificando factores epigenéticos como la cromatina, la metilación del ADN y la expresión de ARN no codificante. En definitiva, los EDCs contribuyen a la alteración del equilibrio hormonal en el organismo induciendo diversas patologías de las que se hablarán a lo largo de esta revisión (Muñoz *et al.*, 2021; Scaglia *et al.*, 2009).

**Figura 1.** Los químicos disruptores endocrinos que interfieren con el sistema endocrino imitando, antagonizando, sub- o sobre-estimulando la respuesta hormonal (Modificado de Guarnotta *et al.*, 2022).

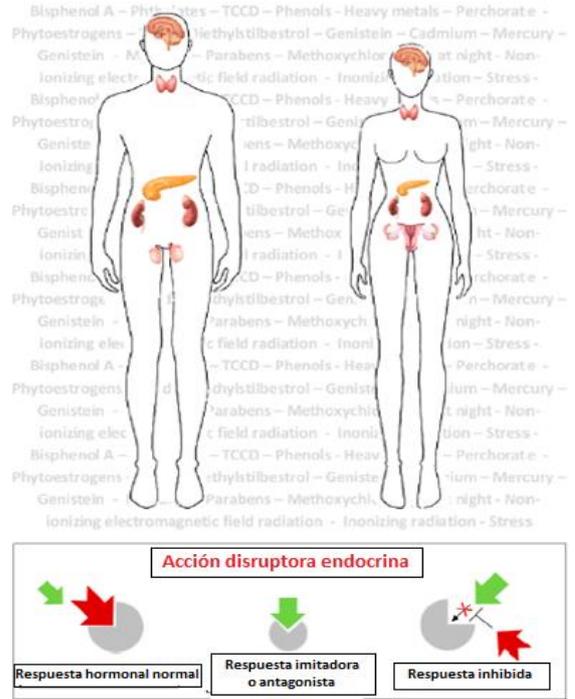
Para llegar a entender mejor los mecanismos de acción de los EDCs, se explicará a grandes rasgos el funcionamiento y fisiología de los estrógenos y andrógenos, hormonas sexuales que representan unas de las moléculas más afectadas y estudiadas hasta ahora.

Entre las principales hormonas sexuales implicadas está, por un lado, la testosterona (T), producida en las células de Leydig en los testículos, estimuladas por la hormona

luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). Por otro lado, la Dihidrotestosterona (DHT) se produce en ambos sexos en tejidos periféricos por la acción de la 5 $\alpha$ -reductasa. Otra hormona implicada es el estradiol (E2) producido por la acción de la enzima CYP19 aromatasas; en el hombre es estimulada por la LH y la FSH mientras que en la mujer la producción se realiza en la granulosa inducida por FSH. Estos esteroides viajan de manera libre o bien unidos a una proteína de gran afinidad y baja capacidad, la globulina fijadora de hormonas sexuales.

Respecto a los receptores de hormonas sexuales se clasifican en tres tipos: 1. Receptores de andrógenos (RA) y de estradiol (RE), que, junto a la progesterona, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas estarían incluidos dentro de los receptores nucleares de tipo I. Estos se homodimerizan en presencia de ligando. 2. Los de tipo II, los cuales forman heterodímeros con el receptor del ácido 9-cis retinoico cuyos ligandos son hormonas tiroideas, vitamina D, ácido transretinoico y el PPAR (receptores activados por proliferadores peroxisomales). 3. Los de tipo III que se denominan huérfanos y se desconoce cuáles son sus ligandos.

Los RE y RA existen en condiciones normales como complejos citoplásmicos inactivos formados por una asociación de proteínas de choque térmico (HSPs). En cuanto a su función, estos receptores forman un grupo de factores de transcripción que controlan la expresión génica en numerosos procesos fisiológicos. Cuando los andrógenos o los estrógenos entran en el citoplasma y se unen a sus correspondientes receptores, cambia la conformación de estos y se liberan las HSPs, esta unión esteroide- receptor se introduce en el núcleo y se une a partes



específicas del ADN para actuar como factor de transcripción de genes específicos. La zona de reconocimiento en el RA y el RE en el ADN se denominan Elemento de Respuesta a los Andrógenos (ERA) y Elemento de Respuesta a Estrógenos (ERE). Con la unión de ERA y ERE se activa el TATA *box* que recluta factores de transcripción generales y específicos de andrógenos y estrógenos, con esto se activa la ARN polimerasa II induciendo la expresión génica.

En conclusión, dado que los factores de transcripción de RA y RE se encuentran inactivos, su activación por el desplazamiento de HSPs permite la transcripción génica. Esta se produce por la T y DHT en el RA y por el E2 en el RE, pero cualquier sustancia que pueda desplazar las HSPs tendrá un efecto androgénico o estrogénico, que es lo que ocurre con los EDCs

Así mismo los EDCs pueden ejercer su función de dos maneras, o bien a nivel periférico modificando la síntesis, el transporte o metabolismo de los esteroides o a nivel de órganos diana activando la actividad transcripcional de estos, inhibiendo la actividad histona deacetilasa, afectando al genoma en el estado de metilación del ADN o estimulando la quinasa mitogénica (Scaglia *et al.*, 2009).

Otro aspecto importante es que dichos receptores se encuentran distribuidos en mayor o menor medida en todo el organismo, por lo que pueden ejercer mayor efecto en un órgano u otro dependiendo de su localización (Ravel & Kah, 2018).

#### 4.2.2. Dosis

Muchos autores afirman que no existe una dosis segura, ni siquiera a muy bajas concentraciones (Slob, 1999; Vandenberg, 2022; White *et al.*, 2009), sin embargo, otros postulan que por debajo de cierto umbral la mayoría de los compuestos son seguros (Angle *et al.*, 2013; Bergman *et al.*, 2012; Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2009; Vandenberg, 2022; Zoeller *et al.*, 2012). Por este último punto es por el que nos regimos en la actualidad, aunque existan numerosos estudios que lo desmientan (Barouki, 2017), por ejemplo, se ha observado que a muy bajas concentraciones de EDCs, similares a las encontrada en la contaminación ambiental habitual, al interferir en el sistema hormonal son capaces de ejercer efectos negativos en el organismo (Barouki, 2017; Ravel & Kah, 2018). Incluso existen estudios que demuestran que la curva dosis-respuesta no sigue un patrón lineal; como dicta la toxicología; pudiendo tener incluso diferentes efectos según las concentraciones a las que incida en el organismo (Barouki, 2017; Ravel & Kah, 2018; Vandenberg, 2022).

En los seres vivos, en particular en los embriones, las hormonas suelen encontrarse en concentraciones extremadamente bajas del orden de picomolar o nanomolar (10 - 900 pg/ mL para el E2, 300 - 10.000 pg/mL para la T y 8 - 30 pg/mL para T4). Si comparamos con los EDCs, como por ejemplo los xenoestrógenos (moléculas que imitan los efectos de los estrógenos), el orden de magnitud será de nanomolar o micromolar. Por supuesto, dependerá de la sustancia de la que se trate, pero de igual modo será muy difícil fijar un umbral a partir del cual la sustancia en cuestión se considere nula. (Ravel & Kah, 2018)

Esto se demostró por ejemplo en el experimento de Franssen *et al.*, 2016 en el que ratas embarazadas a las que se les administró BPA a dosis de 5 mg/kg/día tuvieron crías con pubertad precoz, mientras que administrando una dosis de 15 ng/kg/día se indujo, lo contrario, un retraso en la pubertad de la descendencia. Además, se comprueba que con dosis inferiores a las establecidas por la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (4 mg/kg/día) existen efectos negativos mediante la alteración del sistema neuroendocrino.

#### 4.2.3. Efecto combinado

Uno de los mayores problemas que interfieren en la capacidad de evaluar y entender el efecto de los disruptores es el efecto coctel, es decir la actuación combinada de dos o más sustancias. Como es obvio, estamos expuestos simultáneamente por diferentes tipos de sustancias que encontramos en nuestra vida cotidiana. Esta contaminación puede ser por dosis muy bajas y difícilmente detectable individualmente, pero lo realmente complicado es identificar la consecuencia crónica de esta combinación de químicos. (Ravel & Kah, 2018)

Normalmente, los estudios se llevan a cabo de manera individual para cada sustancia, llegando a ignorar las consecuencias de un efecto sinérgico. Sin embargo, algunos estudios han considerado que dos sustancias que por sí solas no ejercen ningún efecto, combinadas podrían tener consecuencias negativas (Kortenkamp, 2014). Por ejemplo, se ha estudiado el efecto sinérgico de una mezcla de ftalatos, fungicidas y finasteridas, concluyendo en un resultado negativo en el crecimiento de los genitales de ratas recién nacidas (Christiansen *et al.*, 2009)

También es habitual que se estudie el efecto combinado entre compuestos con mecanismos de acción similares como los efectos antiandrogénicos o efectos xenoestrogénicos, lo que sugiere actualmente que la adición de dosis debe tenerse en cuenta para efectos mixtos. Sin embargo, la combinación de EDCs con diferente método de actuación, está menos estudiada. Un ejemplo de compuestos con un método de acción similar son las dioxinas, furanos y PCB que activan el receptor dearilhidrocarburo, aunque a diferentes intensidades (Barouki, 2017).

#### 4.2.4. Vulnerabilidad del objetivo

Se puede considerar como aspectos importantes a en el organismo diana, tanto la edad como el estado de salud o social en el que se encuentra dicho organismo en el momento de la exposición. Por ejemplo, presentarán mayores problemas personas con patologías como diabetes, enfermedades renales, etc (Barouki, 2017).

Es importante tener en cuenta antecedentes genéticos del individuo expuesto, ya que se podrían sumar los efectos de la interacción gen-ambiente y por consiguiente habría un mayor riesgo de sufrir patologías asociadas (Barouki, 2017).

#### 4.2.5. Etapa de exposición del individuo

La edad de exposición del individuo va a influir en el efecto del EDC al que esté expuesto. La mayoría de los autores están de acuerdo en que los estadios de desarrollo de embrión o niñez son más susceptibles a las alteraciones endocrinas que la adultez. El desarrollo es una sucesión de eventos celulares y moleculares genéticamente establecidos que pueden verse perjudicados por factores ambientales tales, como los EDCs (Ravel & Kah, 2018). Este efecto suele ocurrir directamente sobre el ADN, modificando patrones de metilación, repercutiendo en el futuro del individuo (Quilaqueo & Villegas, 2022).

Se conoce también que en el estadio adulto se requieren de concentraciones mayores de EDCs que en edades más jóvenes para ejercer un efecto tóxico (Quilaqueo & Villegas, 2022). Además, algunos estudios indican que, en individuos adultos, los efectos dañinos a la exposición pueden disminuir cuando se suprime el agente causal (Frye *et al.*, 2012). Sin embargo, en estado de desarrollo los efectos pueden tener consecuencias más persistentes e incluso después de ser los EDCs eliminados del organismo (Quilaqueo & Villegas, 2022).

Algunos datos que corroboran esto, son las numerosas revisiones que señalan una alteración en los niveles de T durante el periodo crítico de la diferenciación sexual pudiendo repercutir en la masculinización de los individuos y dar lugar a problemas de criptorquidia, hipospadias o incluso anomalías en el espermograma (síndrome de disgenesia testicular; TDS). (Ravel & Kah, 2018)

Si bien se ha nombrado la etapa con mayor riesgo de producir cambios en el organismo la etapa prenatal, no quiere decir que no exista incidencia en la etapa postnatal, es más, algunos estudios indican esta exposición como la responsable de la mayor parte de las adversidades neuroconductuales (Winneke, 2011).

#### 4.2.6. Efectos a largo plazo

La toxicidad de los compuestos químicos está relacionada con las vías metabólicas que se desencadenan ante esta exposición, pudiendo por un lado llevar a cabo su eliminación, proporcionando protección a corto plazo, o de lo contrario produciendo sustancias reactivas que pueden provocar toxicidad a largo plazo. Por consiguiente, dicha vía puede ser adaptativa o tóxica dependiendo del tiempo de exposición (Barouki, 2017).

Los efectos a largo plazo podrían deberse también a que la mayoría de los EDCs son de naturaleza lipofílica, son capaces de atravesar las membranas lipídicas de las células, moverse casi libremente y bioacumularse en el tejido adiposo, es por ello que tienen una vida media larga en el cuerpo siendo además una fuente interna de exposición continua, como es el caso de los Compuestos Orgánicos Persistentes (Barouki, 2017; Luzeena Raja *et al.*, 2022; Ravel & Kah, 2018).

Este concepto es bien conocido gracias a la investigación que se llevó a cabo de 1950 a 1970 en millones de mujeres embarazadas expuestas a un tratamiento con DES. Los efectos de esta exposición se observaron en la progenie e incluso tras dos generaciones (Ravel & Kah, 2018). En otro estudio en el que se corrobora este efecto transgeneracional, se expusieron ratas embarazadas al fármaco Vinclozolina cuyas consecuencias fueron defectos en la espermatogénesis, el comportamiento y el aprendizaje y estos se extendieron hasta la cuarta generación (Quilaqueo & Villegas, 2022). El riesgo durante el desarrollo puede incluso modificar marcas epigenéticas que son heredables somáticamente y por tanto pueden perdurar durante mucho tiempo (Barouki, 2017).

Además, se dice que los recién nacidos padecen una “pre-contaminación” debida a que las madres transfieren involuntariamente a su descendiente una cierta carga de productos químicos a través de la sangre o la placenta a causa de la naturaleza lipofílica de las moléculas disruptoras (Ravel & Kah, 2018).

Por otro lado, en la etapa de niñez, al no haber completado el desarrollo, existe también un alto riesgo, además de estar expuestos a una mayor cantidad de sustancias en relación superficie/volumen, contar con un sistema de desintoxicación inmaduro, mayor tasa de ventilación y ser más propensos a vivir cerca del suelo (donde se acumulan la mayor parte de los EDCs) (Ravel & Kah, 2018).

Por último, es de tener en cuenta que los efectos adversos de esta exposición pueden darse en adultos, de inmediato o a lo largo de la vida del individuo (Luzeena Raja *et al.*, 2022; Ravel & Kah, 2018).

## ***5. Efectos de los disruptores endocrinos sobre ejes neuroendocrinos***

Se considera sistema neuroendocrino al conjunto de estructuras que forman parte del encéfalo y el sistema endocrino, dedicado a la emisión, control y transporte de hormonas. A grandes rasgos podemos decir que comienza en el hipotálamo, a continuación, pasa por la hipófisis y seguidamente toma numerosas rutas o vías, siendo las principales: el eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal, el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal y el eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo (Castillero Mimenza, 2019). Entre algunas de las funciones del sistema neuroendocrino se encuentran la regulación de la reproducción, el crecimiento, el estrés, la lactación, etc (Scaglia *et al.*, 2009). Los EDCs ejercen su efecto directamente sobre el sistema endocrino por lo que tendrán a su vez efecto sobre dichos ejes (Quilaqueo & Villegas, 2022).

### ***5.1. Eje tiroideo***

La glándula tiroidea está situada en la parte inferior del cuello y está compuesta por dos lóbulos. Esta glándula se encarga de producir, almacenar y liberar dos tipos de hormonas metabólicas entre otras muchas: la tetrayodotironina (T4) y la triyodotironina (T3). La síntesis de estas hormonas está regulada a su vez por la hormona estimulante de la tiroides (TSH), que a su vez está controlada por la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) (Sabir *et al.*, 2019).

En cuanto al eje tiroideo, los EDCs pueden actuar a nivel de neuronas hipotalámicas productoras de la TRH, producción hipofisaria de la TSH y producción de T3 y T4, alterando el correcto funcionamiento del eje (Scaglia *et al.*, 2009).

Un ejemplo de sustancia causante de problemas en la tiroides es la amiodarona, uno de los agentes arrítmicos más utilizados, cuyo contenido en yodo produce una actividad inherente en la glándula tiroidea, antagonizando el efecto de dicha glándula. Esta sustancia puede provocar hipertiroidismo o hipotiroidismo, en áreas con suficiente ingesta de yodo y deficiencia de yodo respectivamente (Sabir *et al.*, 2019).

También el litio, utilizado en fármacos contra el trastorno bipolar, se cree que se concentra en las células foliculares de la tiroides, pudiendo producir la inhibición de la absorción del yodo, acoplamiento de yodotirosina, secreción de T4 y alteración de la estructura

de trioglobulina. En consecuencia, a la inhibición de T4, la TSH tiende a aumentar, por lo que se produce un agrandamiento de la tiroides. Además, el litio puede alterar la actividad de factores de crecimiento similares a la insulina y la transducción de señales intracelulares (Sabir *et al.*, 2019).

Las Tetraciclinas también se han visto involucradas en problemas de hipertiroidismo o hipotiroidismo, algunos de sus mecanismos de acción son la inhibición competitiva de peroxidasa tiroidea (TPO), o yodación de fracciones de tirosina en tiroglobulina inducida por TPO, inhibición del acoplamiento de residuos de yodotirosina catalizado por TPO y daño citotóxico a los folículos que conducen la liberación de hormona tiroidea (Sabir *et al.*, 2019).

## 5.2.Eje gonadal

La maduración y el funcionamiento del sistema reproductivo de los vertebrados está controlado por el eje hipotálamo-hipófisis-pituitaria-gonadas. Se diferencian entre sexos por las hormonas gonadales endógenas (estrógenos y andrógenos en humanos) (Frye *et al.*, 2012)

Nuestras propias hormonas esteroideas, durante el desarrollo, determinan en unos momentos clave dimorfismos sexuales en el cerebro, así como en el comportamiento, dando lugar a respuestas posteriores diferenciadas según el sexo (Frye *et al.*, 2012).

La exposición a estas sustancias se encuentra asociada a resultados reproductivos desfavorables. Además, un mismo EDC podrá causar efectos diferentes según el sexo e incluso alterar o eliminar estas diferencias sexuales en cuanto a las respuestas conductuales en hombres y mujeres (Frye *et al.*, 2012).

### 5.2.1. Modificaciones de la función reproductiva masculina

En la mayoría de los casos los EDCs ejercen su función al unirse a receptores de estrógenos (Scaglia *et al.*, 2009), en concreto afectando a la producción de andrógenos dentro de la ventana de programación de masculinización (MPW), donde se determina la función que ejercerá el tracto reproductivo masculino (Quilaqueo & Villegas, 2022).

Algunos de los problemas que pueden causar estas sustancias sobre la función reproductiva son la mala calidad del semen, aparición de criptorquidia; debido a alteraciones en el desarrollo; desarrollo de cáncer en células testiculares, distancia anogenital reducida e hipospadias (Quilaqueo & Villegas, 2022; Sabir *et al.*, 2019). El DES es ejemplo de sustancia causante de la mayoría de las alteraciones nombradas (Palmer *et al.*, 2009).

Se han descrito también problemas de oligospermia en hombres expuestos a Bisfenol A (Scaglia *et al.*, 2009), así como aumento de la disfunción eréctil y una disminución de la calidad del esperma (Quilaqueo & Villegas, 2022).

En machos recién nacidos contaminados con PCBs y DDT se observó el desarrollo de micropene, sin embargo, en este caso no existieron efectos sobre el tamaño de los testículos o el estado de desarrollo de Tanner. Otra observación fueron alteraciones en el espermograma, así mismo se encontró una relación inversa entre la concentración en el organismo de EDCs y los espermatozoides por ml y entre el tiempo de exposición a EDCs y la movilidad y morfología anormal de los espermatozoides (Scaglia *et al.*, 2009). Otro ejemplo histórico con respecto a los PCBs fue la exposición intraplacentaria de este compuesto en hombres en Yu-Cheng, Taiwán, entre 1978 y 1979 cuyas consecuencias fueron un porcentaje alto de espermatozoides con morfología anormal y movilidad reducida (Munier *et al.*, 2016; Quilaqueo & Villegas, 2022).

En cuanto a los ftalatos, las dioxinas y furanos, productos de la combustión de policloruros de vinilo, la EPA los ha clasificado como compuestos de efectos tóxicos múltiples. Entre estos efectos se encuentran la atrofia gonadal, disminución de la T y de las características sexuales masculinas. En concreto se acordó que las dioxinas pueden producir atrofia o letalidad gonadal, hiperplasia, metaplasia, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva, dérmica, hepática y vascular, neurotoxicidad e inmunotoxicidad. Los ftalatos por su parte, en estudios en los que se administró durante los puntos críticos del desarrollo en el tracto reproductivo, se ha comprobado que modifican mecanismos de la biosíntesis de andrógenos (Scaglia *et al.*, 2009). En otro estudio en el que se utilizó DBP y cadmio se comprobó un resultado similar al TDS en la administración de estas sustancias durante la MPW (Quilaqueo & Villegas, 2022).

Los plaguicidas organofosforados pueden causar disminución y pérdida de motilidad de los espermatozoides, bajada del pH y volumen de semen y mayor número de espermatozoides con malformaciones (Quilaqueo & Villegas, 2022). En concreto un estudio en ratas Wistar macho demostró que los CPF causan algunos de estos síntomas, además de la reducción del peso de los testículos, niveles bajos de T y alteraciones en los túbulos seminíferos. Lo más llamativo es que la forma de acción de esta sustancia se lleva a través del SN inhibiendo la acetilcolinesterasa (AChE) (Marty *et al.*, 2018).

Los fármacos, como por ejemplo los analgésicos, han sido nombrados como otro tipo de fuentes de disminución de la producción de T. Además, algunos como el paracetamol,

estudios han comprobado que la ingesta durante las 4 primeras semanas del embarazo puede aumentar el riesgo de criptorquidia, sin embargo, otros como el ibuprofeno o el ácido salicílico, no tienen este efecto. La aspirina por su parte está descrito que puede reducir de forma drástica la producción de INSL-3, hormona que interviene en la primera fase del descenso de los testículos principalmente en mamíferos y con un importante papel en el mantenimiento de las células germinales. El valproato puede influir en la disminución del nivel de carnitina seminal (Sabir *et al.*, 2019).

Algo novedoso que fue descubierto en 2009 es el efecto del 4-methylbenzylidene camphor, utilizado en protectores solares como absorbente ultravioleta, este a dosis bajas regula el eje neuroendocrino reproductivo en machos, en concreto en estudios *in vivo* se observó una disminución de las concentraciones de LH y FSH y estudios *in vitro* demostraron una disminución de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Es por ello que podrían suponer un gran riesgo sobre todo para niños y niñas por su posible acción similar a la del E2 y al ser estos más susceptibles a variaciones genéticas (Scaglia *et al.*, 2009).

En suma, es plausible que los EDCs sean los causantes de problemas de la calidad del semen producto de alteraciones en la espermatogénesis puesto que son potente inhibidores de isoenzimas  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa que se expresan en las células de Leydig y se encargan de la regulación de corticoides importantes en el plasma seminal, como por ejemplo en los seres humanos, la cortisona encargada de contrarrestar la acción de los andrógenos (Quilaqueo & Villegas, 2022).

Incluso, recientemente se ha descubierto un vínculo entre la alteración de los espermatozoides y los canales transportadores de  $Ca^{2+}$ . Al ser estos activados, el efecto sinérgico de varios EDCs induce un aumento de  $Ca^{2+}$  intracelular. Este aumento de  $Ca^{2+}$  altera la motilidad espermática y genera un proceso de reacción y captación acrosómica temprana (Quilaqueo & Villegas, 2022).

En controversia con estos datos se han dado casos en los que puede aumentar la fecundidad en hombres en (17-30%) por la exposición a diversos pesticidas entre ellos el glifosato (Muñoz *et al.*, 2021).

### 5.2.2. *Modificaciones de la función reproductiva femenina*

En el sexo femenino algunas de las consecuencias por la exposición a EDCs por la alteración de las vías hipotálamicas son: la apertura vaginal avanzada y un ciclo estral anormal

demostrado en un estudio en roedores (Frye *et al.*, 2012), posibilidad de nacimientos prematuros, un mayor riesgo de sufrir abortos espontáneos, embarazos ectópicos, mayor frecuencia de cánceres y malformaciones en mujeres expuestas prenatalmente, entre otras alteraciones (Scaglia *et al.*, 2009).

Otro efecto de la aplicación exógena de estrógenos en el periodo neonatal es, la masculinización del cerebro de roedores hembra, y consiguientemente la pérdida del pico preovulatorio de GnRH, por la falta de fibras de kisspeptinas que estimulan esta última (Frye *et al.*, 2012).

Otros datos, muestran que fármacos como el indol-3-cabinol en ratas, presenta efectos antiestrogénicos e inhiben la función del E2 al bloquear el receptor de este en el hipotálamo, además disminuye la liberación de GnRH, y por consiguiente de las hormonas LH y FSH en las etapas previas a la ovulación (Gao *et al.*, 2002).

También se ha detectado el síndrome de la pobre respuesta ovárica, como consecuencia a algunos disruptores como el bisfenol A y ftalatos. En varios estudios se ha descubierto una relación entre altas concentraciones de BPA en orina y una disminución del rendimiento máximo de E2 y de ovulación y una relación inversa entre el número de ovocitos recuperados y los niveles de orina de BPA (Amaral *et al.*, 2018)

En cuanto a los ftalatos también se cumple esta relación, siendo concentraciones de orina altas en estos metabolitos inversas al rendimiento del oocito (Amaral *et al.*, 2018). En otra investigación en la que se expusieron ratas hembra a DEHP se redujeron los niveles de progesterona y E2, pero aumentaron los niveles de LH, así como un menor grado de transporte de colesterol endógeno (Scaglia *et al.*, 2009). Por el contrario, se ha descrito que el glifosato aumenta de forma notable la expresión del receptor de progesterona tanto en el epitelio luminal como en los comportamientos estromales (Muñoz *et al.*, 2021).

Otra gran inquietud es la relación que pueden tener los disruptores con el cáncer, en concreto con el cáncer de mama. En un estudio en el que se examinó mediante citosol de células del tejido mamario con cáncer en comparación con tejido mamario normal se pudieron comprobar resultados llamativos: Por un lado, no se detectaron PCBs en ninguno de los casos, sin embargo si se encontraron niveles significativos de hexaclorobenceno en ambas mamas (normal y con cáncer), lo que además demuestra que la mayoría de individuos portamos sustancias químicas persistentes, pero la predisposición genética o factores de riesgo pueden

facilitar el desarrollo de enfermedades como el cáncer en presencia de EDCs (Scaglia *et al.*, 2009). Otra sustancia cuyas evidencias apuntan al desarrollo de cáncer de mama es el glifosato, que induce la actividad estrogénica en una línea celular de cáncer de mama (T47D) a través de la reprogramación epigenética (Muñoz *et al.*, 2021).

## 6. Impacto en el desarrollo

Cuando se trata de la exposición de un embrión durante la gestación, los EDCs pueden influir en su correcto desarrollo fetal y además incrementar la susceptibilidad a padecer algún tipo de enfermedad en la vida adulta (Luzeena Raja *et al.*, 2022).

Uno de los efectos más preocupantes son las modificaciones epigenéticas, tal es así que numerosos estudios han revelado que se puede modificar de manera prolongada e irreversible las marcas moleculares depositadas en el ADN, que por consiguiente modifican el nivel de expresión génica, que en la mayoría de las ocasiones se mantiene hasta la vida adulta, pudiendo incluso llegar esta información a generaciones futuras. (Ravel & Kah, 2018)

Para constatar esto, se ha detectado que mínimas exposiciones a 2.3', 4.4', 5-pentaclorobifenilo, por ejemplo, aumentan la hiperactividad en niños varones y afecta en la fertilidad en la vida adulta como por ejemplo en disminución del tamaño de los testículos, reducción del número de espermatozoides y espermátidas, la correcta producción de esperma, etc (Luzeena Raja *et al.*, 2022). Este fenómeno está ligado a las modificaciones epigenéticas en marcas específicas relacionadas con la metilación del ADN, remodelación de la cromatina, modificaciones de histonas, de mRNA y snRNA.

Si hablamos del desarrollo del cerebro fetal, se ha detectado que la aromatasas o estrógeno sintasa, se expresa en su mayoría en neuronas del hipocampo, la corteza cerebral, la médula espinal, el mesencéfalo y el cerebelo en modelos de ratón. Los receptores de estrógenos suelen encontrarse en los órganos reproductores, pero también en el cerebro. Estas hormonas estrogénicas participan en las funciones de conducción de la migración, la sinaptogénesis, la diferenciación y la mielinización de las células neuronales. Los EDCs se unen a estos receptores alterando la neurogénesis en el hipotálamo. Esto reafirma que el desarrollo fetal temprano es un periodo delicado a la acción de los EDCs, con posteriores consecuencias en el desarrollo y la función neurológica. (Luzeena Raja *et al.*, 2022)

### 6.1. Efectos sobre el desarrollo neurológico, aprendizaje y memoria

Existen alrededor de 201 químicos industriales que han sido descritos como posibles tóxicos del desarrollo neurológico en el ser humano (Winneke, 2011). Algunos trastornos que se han podido detectar en relación con ellos son: el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos del espectro autista, retraso mental, parálisis cerebral e incluso depresión (Frye *et al.*, 2012; Winneke, 2011).

Los insecticidas organofosforados (OP) ejercen sus efectos neurotóxicos a través de la hiperestimulación colinérgica. En varios estudios epidemiológicos en niños de comunidades agrícolas donde el uso de este tipo de pesticidas es habitual, han señalado que la exposición de OP en el desarrollo puede afectar la maduración neuropsicológica de los niños. En concreto durante la exposición a CPF en la gestación y la neonatalidad se producen modificaciones en la diferenciación neuronal, la sinaptogénesis y la expresión de genes en ratas y afecta además a la transmisión de serotonina y dopamina, de forma sexualmente dimórfica. Los datos de este estudio muestran, además, que mediante la exposición intrauterina se tuvieron efectos proagresivos en la adolescencia y vida adulta de los ratones macho, mientras que en las hembras adultas se alteró el patrón de interacción social en cuanto a la defensa del nido. Estos cambios van asociados a la variación permanente en la expresión de neuropéptidos del hipotálamo, la vasopresina y la oxitocina, factores claves en las interacciones sociales (Frye *et al.*, 2012).

Por otro lado, si hablamos de los metales pesados, entre ellos el plomo, se ha observado un déficit intelectual, con una variedad de las habilidades cognitivas del 1-4%, menor a la que se podría producir por factores ambientales que influyen durante la crianza del individuo (40%), además de relacionarse con síntomas de TDAH (Winneke, 2011).

También en el mismo estudio, los PCB fueron descritos como causantes de retraso o déficit del desarrollo neurológico. Estos EDCs, así como sus metabolitos, interaccionan con las hormonas tiroideas a través de la competición por unirse a las proteínas transportadoras del suero y mediante la señalización de enzimas hepáticas que metabolizan las hormonas tiroideas, además pueden involucrarse en mecanismos de daño celular como es el estrés oxidativo (Winneke, 2011).

En cuanto al aprendizaje y la memoria, los disruptores pueden afectar de manera específica dependiendo del sexo. En un tratamiento de ratas con Aroclor 1254, produjo más errores en la memoria para los machos que para las hembras en test PlusMase. Sin embargo, también se comprobó que en pequeñas cantidades los EDCs pueden en algunos casos facilitar

funciones cognitivas (Frye *et al.*, 2012), como en el caso en el que se sometieron ratas macho a EE2 durante el desarrollo a dos concentraciones que son encontradas comúnmente en el medio ambiente (concentraciones típicas en ríos y en consumo de píldoras). Se observó mediante el laberinto de Morris (aparato que comprende una piscina de agua opaca con una plataforma, durante el proceso se sitúa al ratón o rata en varios puntos con la intención de que aprenda la posición de la plataforma una vez la encuentre) una mejora de la memoria espacial en ambos tratamientos, hecho que reafirma que los efectos pueden variar según la dosis (Corrieri *et al.*, 2007).

Por otro lado, la exposición en el útero a BPA, atrazina, ácido perfluorooctanoico, 2, 3, 7, 8- tetraclorodibenzo-p-dioxina, a bajas dosis, ha revelado una reducción de la memoria a corto plazo en el reconocimiento de objetos nuevos y aumento de la actividad locomotora ambulatoria en la descendencia masculina (Luzeena Raja *et al.*, 2022).

En otros tratamientos con BPA se ha demostrado aparición de hiperactividad, cambios en la función de la dopamina en el cerebro medio, así como síntomas de ansiedad, dificultad en el aprendizaje y memoria con su exposición durante la edad adolescente y adulta temprana. Sin embargo, aún no existen muchos datos sobre los efectos de los EDC y el estrés (Frye *et al.*, 2012)

## **7. *Obesidad y diabetes***

Diversos medicamentos como antipsicóticos (clozapina o la olanzapina) han sido considerados EDCs relacionados con acciones antihistaminérgicas por su afinidad por los receptores de histamina 1 (H1). Estos receptores son abundantes en el núcleo hipotalámico ventromedial y en el núcleo paraventricular, son fundamentales en el control de la ingesta de alimentos y el gasto de energía, es por ello que la exposición a estos EDCs puede influir en el aumento de peso e incluso producir obesidad (Sabir *et al.*, 2019).

Por otro lado, numerosas investigaciones en los últimos años han demostrado que existe una relación entre la microbiota intestinal y las fisiopatologías de los trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes. Numerosos estudios han relacionado una mayor abundancia de la bacteria *Firmicutes* y una menor abundancia en *Bacteroidetes* en ratones obesos en comparación con no obesos, esta relación se cumple también en humanos. Dichas bacterias son de gran importancia al contribuir a la mayor parte de la microbiota intestinal (Gallardo-Becerra *et al.*, 2020; Mendez *et al.*, 2018). En cuanto a los EDCs, los clorpirifos por ejemplo, se ha

asociado con un aumento de *Bacteroides spp.* (Filo *Bacteroidetes*) y *Enterococcus spp.* (Filo *Firmicutes*), así como reducción de *Bifidobacterium spp.* y *Lactobacillus spp.* (filo *Firmicutes*) en estudios in vitro (Joly *et al.*, 2013).

También el BPA, nonifenol, tributilestaño (TBT) o DES se ha descrito que pueden estimular las células 3T3-L1 diferenciadas en adipocitos y por consiguiente pueden producir un aumento de grasa corporal que puede llegar a obesidad (Heindel, 2019).

El TBT además aumenta el peso corporal en los mamíferos y altera los niveles de hormonas vinculados a la homeostasis energética. Un modelo “*in vivo*” en ratones adultos demostró que la exposición a TBT puede activar una región clave de los modelos de involucrados en el control de la ingesta de alimentos, el núcleo ARC (núcleo arcuato) que coordina la estimulación o supresión del estímulo de la ingesta (Frye *et al.*, 2012).

En cuanto a la diabetes, es una enfermedad crónica caracterizada por hiperglucemia, pudiendo deberse a una alteración de la secreción de insulina. El consumo de antivirales, diuréticos, estatinas, interferones y antipsicóticos se encuentran entre algunos de los factores desencadenantes de esta condición (Sabir *et al.*, 2019)

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa junto con otros medicamentos antirretrovirales pueden causar lipodistrofia, disfunción mitocondrial y resistencia a la insulina. Otras sustancias que producen resistencia a la insulina son el ritonavir o el indinavir, este último bloquea el transporte de glucosa (GLUT-4), con el bloqueo predominantemente de los adipocitos. La simvastatina por otro lado interfiere en la señalización de la insulina disminuyendo su fosforilación. Los antipsicóticos también pueden interferir en la secreción de insulina uniéndose a receptores del SNC, estos mismos receptores se encuentran en las células  $\beta$ , y dichas sustancias pueden actuar como antagonistas de estos (Sabir *et al.*, 2019)

La exposición a BPA modifica la composición de la microbiota del colon y resulta en un inicio rápido de diabetes tipo 1 en ratones hembra y lento en ratones macho, con un aumento de *Bacteroidetes* y *Cynobacteria* y disminución de *Fimicutes*, *Tenericutes* y *Proteobacteria*. La exposición crónica al BPA en mujeres también resultó en una microbiota intestinal proinflamatoria, con una disminución de *Bacteroidales* y *Lactobacillus*. Además, en esta investigación, se informó sobre la regulación de bacterias que degradan BPA, p.ej., *Microbacterium* y *Alcaligenes* (Gálvez-Ontiveros *et al.*, 2020).

## ***8. Evaluación de riesgo y estrategias de prevención***

Las investigaciones y los conocimientos sobre EDCs van en aumento, es por tanto que se tiende a establecer regulaciones específicas para estos. Sin embargo, la presión de la industria química y los conflictos científicos en la Unión Europea retrasan la implementación de la legislación. (Ravel & Kah, 2018).

Uno de los principales problemas es que según la definición de disruptor endocrino, es muy difícil demostrar salvo en casos excepcionales que, en la población mundial, una patología es debida al modo de acción hormonal de una sustancia a la que dicha población habría estado expuesta años antes. (Ravel & Kah, 2018). Además, a pesar de que los efectos de los disruptores endocrinos sobre el desarrollo, el sistema endocrino, la reproducción, la obesidad y la diabetes, entre otros, constituyen un verdadero problema de salud pública y aunque tienen un impacto negativo para la salud, solo algunos de ellos han sido estudiados.

Por otro lado, existe un dilema en cuanto al tratamiento de los EDCs. La normativa vigente ha utilizado términos de la toxicología clásica como es la IDA, que representa la “cantidad de sustancia que un individuo de 60 Kg de peso medio puede ingerir sin riesgo para su salud diariamente”. Este método es cuestionado por muchos científicos que consideran que se deberían tratar según los principios de endocrinología como una nueva clase de producto tóxico, puesto que ciertas características de la acción hormonal no se tienen en cuenta en toxicología. De cara al estudio de los EDCs en el futuro sería más eficiente buscar un enfoque integrador, con la experiencia de la epidemiología, la ciencia de la exposición, la evaluación de riesgos, la endocrinología y la toxicología, entre otros campos.

Otras de las discrepancias planteadas son la falta de consideración de la etapa de vida de exposición, los efectos a largo plazo, los efectos en cóctel, la diversidad de los EDCs en su mecanismo de acción y la demostración de los mecanismos epigenéticos y/o transgeneracionales. (Ravel & Kah, 2018). Es por tanto que uno de los mayores objetivos que se deberían llevar a cabo, sería un estudio a mayor escala para permitir mejores estimaciones de todo tipo de disruptores. Además, futuros estudios deberían realizarse seleccionando distintas dosis/concentraciones para evitar una mal elección de los límites mínimos y máximos de impacto negativo, en caso de que estos existieran, así como ser estudiados en mayor medida en los periodos críticos de desarrollo y crecimiento.

Si ponemos hincapié en los productos cotidianos de uso casi indispensable, se deberían considerar varios aspectos. En primer lugar, hay que tener en cuenta que muchos de estos no son degradables y persisten por mucho tiempo en el medio ambiente y por con siguiente también en el organismo, una buena medida para la reducción de esta incidencia podría ser un plan de gestión de residuos bien establecido que permita informar mejor a la población del problema medioambiental, de salud que estos suponen y de las técnicas adecuadas que se deben llevar a cabo para su desecho y su correcto consumo, así como sus principales riesgos. Además, en cuanto a la preinscripción medica de los numerosos fármacos que se suelen administrar de forma prolongada en pacientes, se deberían de controlar mejor los regímenes terapéuticos apropiados, así como llevar un seguimiento monitoreado para detectar los efectos adversos lo antes posible, reduciendo así la incidencia de enfermedades y la carga socioeconómica.

## ***9. Conclusiones:***

1. En general, los humanos están expuestos a EDCs a través de numerosas fuentes, teniendo en cuenta su presencia en pesticidas y herbicidas, plásticos, componentes médicos y/o dietéticos, etc.
2. La exposición a los EDCs durante las fases críticas del desarrollo (p. ej: los períodos embrionarios o infancia) puede provocar consecuencias más destacadas que en el estado adulto. Otro factor de vital importancia a la hora de la exposición es la dosis y el efecto combinado, este último debe ser más estudiado.
3. Los EDCs pueden influir en los comportamientos sexualmente dimórficos reproductivamente relevantes o no reproductivos.
4. Resulta difícil sacar conclusiones directas sobre el efecto de los EDCs en el humano por las limitaciones y la complejidad de estos estudios, siendo estos limitados a subpoblaciones altamente expuestas de forma accidental o laboral.
5. A pesar de lo dicho anteriormente, existen evidencias suficientes donde los datos clínicos y epidemiológicos convergen para implicar a los EDCs en varias patologías como alteraciones de los ejes gonadales y tiroideo, así como en la patogénesis de la obesidad y diabetes.
6. Es necesario informar, en la medida de lo posible, a las poblaciones y en particular a las futuras madres sobre los riesgos potenciales relacionados con la exposición a los disruptores endocrinos. Por lo tanto, sería deseable que el mundo sanitario a nivel médico pueda abarcar este tema y servir de informativo para la población.

### *Conclusions:*

1. In general, humans can be exposed to EDCs through various sources, including pesticides and herbicides, plastics, medical and dietary components, etc.
2. Exposure to EDCs during critical phases of development (f.e., embryonic periods or infancy) may cause more significant consequences than in the adult state. Another factor of vital importance at the time of exposure is the dose and the combined effect, the latter should be further studied.
3. EDCs can influence reproductively relevant or non-reproductive sexually dimorphic behaviors.
4. It is difficult to draw direct conclusions about the effect of EDCs in humans due to the limitations and complexity of these studies, which are limited to subpopulations highly exposed accidentally or at work.
5. Despite what was mentioned in the previous point, there is sufficient evidence where clinical and epidemiological data converge to implicate EDCs in several pathologies such as alterations of the gonadal and thyroid axes, as well as in the pathogenesis of obesity and diabetes.
6. It is necessary to inform, as far as possible, the populations and in particular future mothers about the potential risks related to exposure to endocrine disruptors. Therefore, it would be desirable for the health world at the medical level to be able to cover this topic and serve as information for the population.

## 10. Bibliografía

- Amaral, M. E. B., Ejzenberg, D., Wajman, D. S., Monteleone, P. A. A., Serafini, P., Soares, J. M., & Baracat, E. C. (2018). Risk factors for inadequate response to ovarian stimulation in assisted reproduction cycles: systematic review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *36*(1), 19-28. 10.1007/s10815-018-1324-0
- Angle, B. M., Do, R. P., Ponzi, D., Stahlhut, R. W., Drury, B. E., Nagel, S. C., Welshons, W. V., Besch-Williford, C. L., Palanza, P., Parmigiani, S., vom Saal, F. S., & Taylor, J. A. (2013). Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): Evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, *42*, 256-268. 10.1016/j.reprotox.2013.07.017
- Barouki, R. (2017). Endocrine disruptors: Revisiting concepts and dogma in toxicology. *Comptes Rendus Biologies*, *340*(9-10), 410-413. 10.1016/j.crvi.2017.07.005
- Bergman, Å, Heindel, J., Jobling, S., Kidd, K., & Zoeller, R. T. (2012). State-of-the-science of endocrine disrupting chemicals, 2012. *Toxicology Letters*, *211*, S3. 10.1016/j.toxlet.2012.03.020
- Boeira, S. P., Funck, V. R., Borges Filho, C., Del'Fabbro, L., Gomes, M. G. d., Donato, F., Royes, L. F. F., Oliveira, M. S., Jesse, C. R., & Furian, A. F. (2015). Lycopene protects against acute zearalenone-induced oxidative, endocrine, inflammatory and reproductive damages in male mice. *Chemico-Biological Interactions*, *230*, 50-57. 10.1016/j.cbi.2015.02.003
- Cano-Sancho, G., Salmon, A. G., & La Merrill, M. A. (2017). Association between exposure to p, p'-DDT and its metabolite p, p'-DDE with obesity: Integrated systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, *125*(9), 096002. 10.1289/EHP527
- Christiansen, S., Scholze, M., Dalgaard, M., Vinggaard, A. M., Axelstad, M., Kortenkamp, A., & Hass, U. (2009). Synergistic Disruption of External Male Sex Organ Development by a Mixture of Four Antiandrogens. *Environmental Health Perspectives*, *117*(12)
- Corrieri, L., Della Seta, D., Canoino, V., & Fusani, L. (2007). Developmental exposure to xenoestrogen enhances spatial learning in male rats. *Hormones and Behavior*, *51*(5), 620-625. 10.1016/j.yhbeh.2007.03.002
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, *30*(4), 293-342. 10.1210/er.2009-0002
- Doumouchtsis, K. K., Perrea, D. N., Doumouchtsis, E. K., Doumouchtsis, S. K., & MSc. (2009). The effect of lead intoxication on endocrine functions. *J Endocrinol Invest*, *32*, 175-183.
- Ferreira-Dias, G., Botelho, M., Zagrajczuk, A., Rebordão, M. R., Galvão, A. M., Bravo, P. P., Piotrowska-Tomala, K., Szóstek, A. Z., Wiczowski, W., Piskula, M., Fradinho, M. J., & Skarzynski, D. J. (2013). Coumestrol and its metabolite in mares' plasma after ingestion of phytoestrogen-rich plants: Potent endocrine disruptors inducing infertility. *Theriogenology*, *80*(6), 684-692. 10.1016/j.theriogenology.2013.06.002
- Franssen, D., Gérard, A., Hennuy, B., Donneau, A., Bourguignon, J., & Parent, A. (2016). Delayed Neuroendocrine Sexual Maturation in Female Rats After a Very Low Dose of Bisphenol A Through Altered GABAergic Neurotransmission and Opposing Effects of a High Dose. *Endocrinology (Philadelphia)*, *157*(5), 1740-1750. 10.1210/en.2015-1937
- Frye, C., Bo, E., Calamandrei, G., Calzà, L., Dessì-Fulgheri, F., Fernández, M., Fusani, L., Kah, O., Kajta, M., Le Page, Y., Patisaul, H. B., Venerosi, A., Wojtowicz, A. K., & Panzica, G. C. (2012). Endocrine Disruptors: A Review of Some Sources, Effects, and Mechanisms of Actions on Behaviour and Neuroendocrine Systems. *Journal of Neuroendocrinology*, *24*(1), 144-159. 10.1111/j.1365-2826.2011.02229.x
- Gallardo-Becerra, L., Cornejo-Granados, F., García-López, R. et al. (2020). Análisis metatranscriptómico para definir el Secrebiome, y perfilado de rRNA 16S del microbioma intestinal en obesidad y síndrome metabólico de niños mexicanos. *Microb Cell Fact* *19*, 61. 10.1186/s12934-020-01319-y
- Gálvez-Ontiveros, Y., Páez, S., Monteagudo, C., & Rivas, A. (2020). Endocrine Disruptors in Food:

- Impact on Gut Microbiota and Metabolic Diseases. *Nutrients*, 12(4), 1158. 10.3390/nu12041158
- Gao, X., Petroff, B. K., Oluola, O., Georg, G., Terranova, P. F., & Rozman, K. K. (2002). Endocrine Disruption by Indole-3-carbinol and Tamoxifen: Blockage of Ovulation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 183(3), 179-188. 10.1006/taap.2002.9478
- Guarnotta, V., Amodei, R., Frasca, F., Aversa, A., & Giordano, C. (2022). Impact of Chemical Endocrine Disruptors and Hormone Modulators on the Endocrine System. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 5710. 10.3390/ijms23105710
- H. Luque, E., & Muñoz-De-Toro, M. (2020). Special issue "Health effects of agrochemicals as Endocrine Disruptors". *Molecular and Cellular Endocrinology*, 517, 110982. 10.1016/j.mce.2020.110982
- Heindel, J. J. (2019). History of the Obesogen Field: Looking Back to Look Forward. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 10, 14. 10.3389/fendo.2019.00014
- Ho, V., Pelland-St-Pierre, L., Gravel, S., Bouchard, M. F., Verner, M. -, & Labrèche, F. (2022). Endocrine disruptors: Challenges and future directions in epidemiologic research. *Environmental Research*, 204, 111969. 10.1016/j.envres.2021.111969
- Joly, C.; Gay-Queheillard, J.; Leke, A.; Chardon, K.; Delanaud, S.; Bach, V.; Khorsi-Cauet, H. (2013). Impact of Chronic Exposure to Low Doses of Chlorpyrifos on the Intestinal Microbiota in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME (R)) and in the Rat. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 20, 2726–2734.
- Kortenkamp, A. (2014). Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Current Opinion in Pharmacology*, 19, 105-111. 10.1016/j.coph.2014.08.006
- Lasagna, M., Ventura, C., Hiempos, M. S., Mardirosian, M. N., Martín, G., Miret, N., Randi, A., Núñez, M., & Cocca, C. (2022). Endocrine disruptor chlorpyrifos promotes migration, invasion, and stemness phenotype in 3D cultures of breast cancer cells and induces a wide range of pathways involved in cancer progression. *Environmental Research*, 204, 111989. 10.1016/j.envres.2021.111989
- Lee, H., Jeung, E., Cho, M., Kim, T., Leung, P. C. K., & Choi, K. (2012). Molecular mechanism(s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(1)10.1111/j.1582-4934.2012.01649.x
- Luzeena Raja, G., Divya Subhashree, K., & Kamalini Kantayya, E. (2022). In utero exposure to endocrine disruptors and developmental neurotoxicity: Implications for behavioural and neurological disorders in adult life. *Environmental Research*, 203, 10. 10.1016/j.envres.2021.111829
- Marasinghe J, Yu Q, Connell D. Assessment of Health Risk in Human Populations Due to Chlorpyrifos. *Toxics*. 2014; 2(2):92-114. <https://doi.org/10.3390/toxics2020092>
- Martino, E., Bartalena, L., Bogazzi, F., & Braverman, L. E. (2001). The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocrine Reviews*, 22(2), 240-254. 10.1210/er.22.2.240
- Marty, M. S., Borgert, C., Coady, K., Green, R., Levine, S. L., Mihaich, E., Ortego, L., Wheeler, J. R., Yi, K. D., & Zorrilla, L. M. (2018). Distinguishing between endocrine disruption and non-specific effects on endocrine systems. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 99, 142-158. 10.1016/j.yrtph.2018.09.002
- Mendez Salazar, E. Orlando; Ortiz Lopez, M. Guadalupe; Granados-Silvestre, M. de los Angeles; Palacios-Gonzalez, B.; Menjivar, M. (2018). Altered Gut Microbiota and Compositional Changes in *Firmicutes* and *Proteobacteria* in Mexican Undernourished and Obese Children. *Microbiol.*, 9, 2494. 10.3389/fmicb.2018.0249
- Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus Biologies*, 340(9-10), 403-405. 10.1016/j.crvi.2017.07.004
- Munier, M., Grouleff, J., Gourdin, L., Rodien, P., Chabbert Marie, Henrion, D., Coutant, R., Schjøtt, B., Fauchard, M., & Chantreau, V. (2016). In Vitro Effects of the Endocrine Disruptor p,p'-DDT on Human Follitropin Receptor. *Environmental Health Perspectives*, 124(7)10.1289/ehp.1510006

- Muñoz Llancao, C., & Parker Wichelhaus, J. (2017). *Disruptores endocrinos: información general, efectos en el organismo y su inclusión en contenedores plásticos reutilizables destinados al almacenaje de alimentos. Tesis de licenciatura en nutrición y dietética.* Universidad Finis Terrae.
- Muñoz, J. P., Bleak, T. C., & Calaf, G. M. (2021). Glyphosate and the key characteristics of an endocrine disruptor: A review. *Chemosphere (Oxford)*, 270, 128619. 10.1016/j.chemosphere.2020.128619
- Palmer, J. R., Herbst, A. L., Noller, K. L., Boggs, D. A., Troisi, R., Titus-Ernstoff, L., Hatch, E. E., Wise, L. A., Strohsnitter, W. C., & Hoover, R. N. (2009). Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environmental Health*, 8(1), 37. 10.1186/1476-069X-8-37
- Pěňčíková, K., Svržková, L., Strapáčová, S., Neča, J., Bartoňková, I., Dvořák, Z., Hýžd'alová, M., Pivnička, J., Pálková, L., Lehmler, H., Li, X., Vondráček, J., & Machala, M. (2018). In vitro profiling of toxic effects of prominent environmental lower-chlorinated PCB congeners linked with endocrine disruption and tumor promotion. *Environmental Pollution*, 237, 473-486. 10.1016/j.envpol.2018.02.067
- Quilaqueo, N., & Villegas, J. V. (2022). Endocrine disruptor chemicals. A review of their effects on male reproduction and antioxidants as a strategy to counter it. *Andrologia*, 5410.1111/and.14302
- Ravel, C., & Kah, O. (2018). Perturbateurs endocriniens : vers une régulation insatisfaisante. *La Presse Médicale*, 47(11-12), 943-949. doi:10.1016/j.lpm.2018.08.001 Retrieved from
- Reglamento UE 2020/1085 de la comisión de 23 de julio de 2020, relativo a los límites máximo de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos de origen vegetal y animal. *Boletín Oficial del estado*, 239/7 de 24 de julio de 2020.
- Sabir, S., Akhtar, M. F., & Saleem, A. (2019). Endocrine disruption as an adverse effect of non-endocrine targeting pharmaceuticals. *Environmental Science and Pollution Research International*, 26(2), 1277-1286. 10.1007/s11356-018-3774-4
- Scaglia, H., Chichizola, C., Franconi, M. C., Ludueña, B., Mastandrea, C., & Scaglia Javier. (2009). Disruptores endocrinos. Composición química, mecanismo de acción y efecto sobre el eje reproductivo. *Reproducción*, 24(2), 74-86.
- Slob, W. (1999). Thresholds in Toxicology and Risk Assessment. *International Journal of Toxicology*, 18(4), 259-268. 10.1080/109158199225413
- Thakur, S., Tobey, A., & Klubo-Gwiedzinska, J. (2019). The Role of Lithium in Management of Endocrine Tumors—A Comprehensive Review. *Frontiers in Oncology*, 9, 1092. 10.3389/fonc.2019.01092
- Tripathi, S., Suzuki, N., & Srivastav, A. K. (2013). *Response of Serum Minerals (Calcium, Phosphate, and Magnesium) and Endocrine Glands (Calcitonin Cells and Parathyroid Gland) of Wistar Rat After Chlorpyrifos Administration.* Blackwell Publishing Ltd. 10.1002/jemt.22217
- Vandenberg, L. N. (2022). Low Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses for Endocrine Disruptors. *Endocrine Disruption and Human Health* (2nd ed., pp. 141-163). Elsevier Inc. 10.1016/B978-0-12-821985-0.00006-2
- Voisin, A., Kültz, D., & Silvestre, F. (2019). Early-life exposure to the endocrine disruptor 17- $\alpha$ -ethinylestradiol induces delayed effects in adult brain, liver and ovotestis proteomes of a self-fertilizing fish. *Journal of Proteomics*, 194, 112-124. 10.1016/j.jprot.2018.12.008
- Wang, Y., Rui, M., Nie, Y., & Lu, G. (2018). Influence of gastrointestinal tract on metabolism of bisphenol A as determined by in vitro simulated system. *Journal of Hazardous Materials*, 355, 111-118. 10.1016/j.jhazmat.2018.05.011
- White, R. H., Cote, I., Zeise, L., Fox, M., Dominici, F., Burke, T. A., White, P. D., Hattis, D. B., & Samet, J. M. (2009). State-of-the-Science Workshop Report: Issues and Approaches in Low-Dose: Response Extrapolation for Environmental Health Risk Assessment. *Environmental Health Perspectives*, 117(2), 283-287. 10.1289/ehp.11502
- Winneke, G. (2011). Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *Journal of the Neurological Sciences*, 308(1), 9-15. 10.1016/j.jns.2011.05.020
- Xing, J., Zhang, S., Zhang, M., & Hou, J. (2022). A critical review of presence, removal and

potential impacts of endocrine disruptors bisphenol A. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology*, 254, 109275. 10.1016/j.cbpc.2022.109275

Endocrine Society. *Endocrinology (Philadelphia)*, 153(9), 4097-4110. 10.1210/en.2012-1422

Yilmaz, B., Terekci, H., Sandal, S., & Kelestimur, F. (2019). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine Metabolic Disorders*, 21(1), 127-147. 10.1007/s11154-019-09521-z

**Páginas web:**

Castillero Mimenza, O. (2019). Sistema neuroendocrino: partes, funciones y características. *Psicología y Mente*. Recuperado de <https://psicologiaymente.com/neurociencias/sistema-neuroendocrino>

Zoeller, R. T., Brown, T. R., Doan, L. L., Gore, A. C., Skakkebaek, N. E., Soto, A. M., Woodruff, T. J., & Vom Saal, F. S. (2012). Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The

**Páginas web de figuras:**

*Disruptores endocrinos, la contaminación invisible*. Terra Ecología Práctica. <https://www.terra.org/categorias/articulos/disruptores-endocrinos-la-contaminacion-invisible>

## *Agradecimientos*

A lo largo del curso del grado de Biología he ido obteniendo numerosas cualidades tanto en el ámbito educativo como en el personal, ha marcado un antes y un después en mí, he logrado superarme como persona en numerosos aspectos e incluso he logrado dejar atrás algunos de mis mayores miedos.

Me gustaría agradecer el apoyo incondicional que he recibido por parte de mis familiares, en especial a mis padres que, aunque en muchos momentos haya sido difícil, han hecho todo lo posible para que pudiera cumplir este sueño que hoy se hace realidad, así como por su cariño y preocupación hacia mí en todo momento.

Por otro lado, me gustaría mencionar a aquellas personas que han llegado a mi vida a lo largo de la carrera y se han convertido en una parte muy importante de ella, han servido de gran apoyo en momentos difíciles y estoy muy agradecida por ello, pero sobre todo espero que sigan estando a mi lado por mucho tiempo más.

Por último, agradecer a mi tutora Aixa Celina Rodríguez Bello, por su profesionalidad, su gran dedicación, y su atención inmejorable.