



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Contaminación química ambiental y sus efectos en salud: revisión bibliográfica

Antonio Palacios Prados



Trabajo Final de Grado

Tutora: María Macarena Real Domínguez

Curso 2017-2018

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga

Contaminación química ambiental y sus efectos en salud: revisión bibliográfica

Autor: Antonio Palacios Prados. Estudiante de Medicina. Universidad de Málaga.

Tutora: María Macarena Real Domínguez. Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Málaga.

Declaración de originalidad:

D. Antonio Palacios Prados estudiante del Grado en Medicina de la Universidad de Málaga, DECLARO: Que el Trabajo de Fin de Grado que presento para su exposición y defensa, cuya tutora es Dña. María Macarena Real Domínguez, es original y que todas las fuentes utilizadas para su realización han sido debidamente citadas en el mismo.

Resumen

Introducción. Los disruptores endocrinos (DE) son sustancias químicas que tienen la capacidad de alterar el equilibrio hormonal de nuestro organismo, ya que pueden mimetizar o inhibir el efecto de algunas hormonas. Están presentes en numerosos productos cotidianos, por lo que estamos expuestos continuamente a estas sustancias.

Objetivos. El objetivo de esta revisión bibliográfica es reunir las evidencias científicas existentes sobre los efectos para la salud que producen los DE.

Material y métodos. Se ha realizado una revisión bibliográfica de los artículos publicados en PubMed aplicando un límite temporal de diez años. Las palabras clave utilizadas fueron escogidas según la terminología Mesh: *disruptores endocrinos, obesidad, diabetes mellitus, hipospadia, cáncer, enfermedades tiroideas, aborto espontáneo, infertilidad, mioma, criptorquidia, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, prematuridad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, menopausia precoz y pubertad precoz.* Se encontraron un total de 6621 artículos relacionados con los DE, de los cuales se seleccionaron un total de 87 artículos.

Resultados. Los artículos seleccionados sugieren asociación entre los DE y todas las patologías revisadas.

Conclusiones. Se deberían investigar los efectos de todas las sustancias químicas existentes, tanto antes como después de su comercialización, y en caso de demostrarse efectos perjudiciales para la salud, eliminarlas del uso general como una medida de salud pública.

Palabras clave: *disruptores endocrinos, cáncer, diabetes mellitus, obesidad, infertilidad, prevención.*

Abstract

Introduction. Endocrine disruptors (ED) are chemical substances that can alter the hormonal balance of our body, since they can mimic or inhibit the effect of some hormones. ED are present in many everyday products, so we are continuously exposed to these substances.

Objectives. The aim of this bibliographic review is to gather the existing scientific evidence on the health effects that the ED produce.

Material and methods. A bibliographic review of the articles published in PubMed was conducted applying a time limit of ten years. The used key words were chosen according to the Mesh terminology: *endocrine disruptors, obesity, diabetes mellitus, hypospadias, neoplasms, thyroid diseases, spontaneous abortion, infertility, myoma, cryptorchidism, endometriosis, polycystic ovarian syndrome, premature birth, cardiovascular diseases, nervous system diseases, premature menopause and precocious puberty.* A total of 6621 articles related to ED were found, from which a total of 87 articles were selected.

Results. The selected articles suggest an association between ED and all the pathologies reviewed.

Conclusions. The effects of all existing chemical substances should be investigated, both before and after their commercialization, and in case of demonstrating harmful health effects, eliminate them from general use as a public health measure.

Keywords: *endocrine disruptors, neoplasms, diabetes mellitus, obesity, infertility, prevention.*

Abreviaturas:

DE: Disruptores endocrinos

ED: Endocrine Disruptors

COP: Compuestos orgánicos persistentes

BPA: Bisfenol A

DM-2: Diabetes mellitus tipo 2

DDT: Dicloro difenil tricloroetano

SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos

PP: Pubertad precoz

OMS: Organización Mundial de la Salud

PSA: Antígeno prostático específico

Introducción

Son muchos los artículos científicos que demuestran la existencia de una contaminación química inadvertida a la que los seres humanos estamos expuestos. Dentro de este tipo de contaminación destacan los disruptores endocrinos (DE), sustancias químicas que tienen la capacidad de alterar el equilibrio hormonal de nuestro organismo, ya que pueden mimetizar o inhibir el efecto de algunas hormonas.

Los efectos de los DE fueron descritos por primera vez hace más de 40 años al observarse la disminución en la reproducción de aves en EE.UU. y comprobar que presentaban altos niveles de plaguicidas¹. En cambio, los efectos en humanos se vieron por primera vez con el uso del dietilestilbestrol (derivado estrogénico empleado para prevenir abortos). Se observó que las hijas de las mujeres que lo habían tomado eran propensas a desarrollar adenocarcinomas de células claras de vagina y de cérvix².

Existen cientos de sustancias catalogadas como DE, las cuales están presentes en numerosos productos con los que estamos en contacto continuamente. Entre ellas destacan:

1. Los compuestos orgánicos persistentes (COP):

- **Organoclorados (bifenilos policlorados, dioxinas).** Se ha demostrado la presencia de bifenilos policlorados en pescado procedente del mar Mediterráneo³ y de dioxinas en carne de vacuno⁴.

- **Perfluorados (ácido perfluorooctanoico).** Estas sustancias son usadas como anti-adherentes en sartenes. Se ha demostrado la existencia de compuestos perfluorados en productos lácteos⁵.

-**Bromados.** Destacan los bifenilos polibromados, usados como retardantes de llama.

2. Los plásticos:

-**Ftalatos.** Los envases plásticos de polietileno usados para envasar comida, liberan ftalatos a los alimentos, sobre todo, durante el tiempo en el que la comida se mantiene caliente o si esta es recalentada en el interior del envase⁶.

- **Bisfenoles.** El bisfenol A (BPA) está presente en diferentes tipos de plásticos como, por ejemplo, en las resinas epoxi. Estas son usadas en el revestimiento interior de las latas de conserva, liberando BPA durante su procesamiento. En Italia se realizó un estudio en el que se comprobó que las latas de aún envasado presentaban niveles considerables de BPA⁷.

3. Los detergentes (alquilfenoles). Estas sustancias son liberadas a los ríos a través del agua residual⁸, y han sido detectadas en agua mineral embotellada⁹.

4. Los productos de aseo personal:

-**Parabenos.** Usados principalmente en cosméticos, cremas hidratantes y geles de baño¹⁰.

- **Triclosán.** Presente en pastas de diente, enjuagues bucales y desodorantes¹¹.

-**Benzofenonas.** Estas sustancias actúan como filtros de radiación UV, por lo que son usadas en lociones de protección solar. También se ha evidenciado la presencia de partículas de benzofenonas en el aire y en el polvo doméstico¹².

5. Los plaguicidas. El DDT (dicloro difenil tricloroetano), es un tipo de insecticida actualmente prohibido en muchos países. Numerosos artículos advierten sobre la exposición involuntaria a la que seguimos expuestos al consumir alimentos grasos, ya que el DDT tiene capacidad de almacenarse y transmitirse entre las distintas cadenas tróficas¹³. De hecho, los recién nacidos siguen expuestos al DDT a través de la leche materna¹³.

6. Los herbicidas (glifosato) y los fungicidas (vinclocín). El glifosato es uno de los herbicidas más usados y está considerado por la OMS como probablemente cancerígeno. Se conoce la existencia de una exposición a glifosato a través del agua, ya que se han detectado niveles de este herbicida en el agua subterránea, en el agua embotellada y en la orina de agricultores¹⁴.

7. Los metales pesados (plomo, cadmio, mercurio). Existe evidencia suficiente sobre este tipo de contaminación, ya que se han detectado niveles elevados de metales pesados en pescado (sobre todo procedente del mar) y en verduras¹⁵.

Además, otros productos como el café envasado en cápsulas de plástico pueden contener ftalatos, plomo y níquel¹⁶. También se ha comprobado la existencia de BPA y ftalatos en el agua embotellada, estas sustancias son liberadas durante el proceso de embotellado y almacenamiento¹⁷. Igualmente, se han detectado ftalatos en perfumes¹⁸ y en juguetes¹⁹.

Por otro lado, dependiendo del tiempo que persisten en nuestro organismo, los DE pueden clasificarse en (Gráfica 1):

-Contaminantes persistentes (ej. DDT). Los cuales se almacenan en los tejidos grasos y permanecen durante años en nuestro organismo, eliminándose muy lentamente¹³.

-Contaminantes prevalentes (ej. BPA). En este tipo de exposición, el DE ejerce su efecto durante varias horas y luego es eliminado por la orina, las heces, la leche materna, etc. Si no siguiéramos expuestos a estas sustancias, los niveles bajarían a cero en poco tiempo, pero al estar expuestos varias veces al día, siempre presentamos niveles detectables²⁰.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es reunir las evidencias científicas existentes sobre los efectos para la salud que producen los DE.

Material y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica internacional de los artículos publicados en la base de datos PubMed aplicando un límite temporal de diez años (2008-2018).

La selección de artículos se realizó en función de los siguientes criterios: estudios con metodología cuantitativa y cualitativa y revisiones bibliográficas. Se excluyeron los estudios publicados con anterioridad al 2008, los estudios publicados en otro idioma que no fuese español o inglés, los estudios no accesibles a la totalidad del texto y los estudios cuya información no se relacionaba con el objetivo de esta revisión.

Las palabras clave utilizadas fueron escogidas según la terminología Mesh: *disruptores endocrinos (endocrine disruptors)*, *obesidad (obesity)*, *diabetes mellitus (diabetes mellitus)*, *hipospadia (hypospadias)*, *cáncer de mama (breast neoplasms)*, *enfermedades tiroideas (thyroid diseases)*, *cáncer de próstata (prostatic neoplasms)*, *cáncer de endometrio (endometrial neoplasms)*, *cáncer de ovario (ovarian neoplasms)*, *cáncer de testículo (testicular neoplasms)*, *aborto (spontaneous abortion)*, *infertilidad (infertility)*, *mioma (leiomyoma)*, *criptorquidia (cryptorchidism)*, *endometriosis (endometriosis)*, *síndrome de ovario poliquístico (polycystic ovary syndrome)*, *prematuridad (premature birth)*, *enfermedades cardiovasculares (cardiovascular diseases)*, *enfermedades neurológicas (nervous system diseases)*, *menopausia precoz (premature menopause)* y *pubertad precoz (precocious puberty)*.

Se realizaron los siguientes truncamientos «disruptores endocrinos y cáncer de mama» (endocrine disruptors and breast neoplasms), «disruptores endocrinos e infertilidad» (endocrine disruptors and infertility) y así con el resto de palabras clave en inglés. Se encontraron un total de 6621 artículos relacionados con los disruptores endocrinos en PubMed, de los cuales se seleccionaron un total de 87 artículos.

También se seleccionaron dos artículos procedentes de Google Académico. Se llevó a cabo una búsqueda manual sin aplicar límite temporal, las palabras clave utilizadas fueron *disruptores endocrinos y prevención*.

Asimismo, se recopiló información procedente de dos páginas web. Las imágenes han sido obtenidas en Google Imágenes.

Resultados

La continua exposición a DE ha provocado que estas sustancias se relacionen con numerosas patologías, entre las que se encuentran:

-La obesidad. El aumento del uso de productos que contienen DE junto al incremento en la incidencia de la obesidad, ha generado la hipótesis de que los DE podrían ser obesógenos²¹. Los obesógenos son sustancias que alteran la regulación del apetito e inducen hipertrofia e hiperplasia adipocitaria. Se han identificado DE con capacidad obesógena en animales, destacan el BPA, el DDT, el dietilestilbestrol y los ftalatos²². Otros estudios han relacionado los niveles urinarios de ftalatos con un aumento en el diámetro de la cintura en humanos²² y los niveles urinarios de BPA con presentar un peso superior al percentil 90²³.

Además, las sustancias químicas obesógenas predisponen a ganar peso a pesar de limitar el consumo de calorías y aumentar el ejercicio físico, sobre todo si se ha estado expuesto durante la época prenatal o posnatal temprana²⁴. Algunos estudios sugieren que niños cuyas madres presentaron niveles elevados de BPA durante el embarazo, presentan un mayor IMC durante la infancia²⁴.

- La diabetes mellitus tipo 2. Al igual que con la obesidad, se piensa que los DE podrían estar involucrados en la etiología de la DM-2. En un metaanálisis publicado en 2015, se asociaron significativamente las concentraciones séricas elevadas de dioxinas, de DDT y de bifenilos policlorados y los niveles urinarios elevados de BPA y de ftalatos con el riesgo de sufrir DM-2 en humanos²⁵.

Además, estudios realizados en animales han demostrado que COP como las dioxinas, provocan una disminución en la captación de glucosa por el tejido adiposo, el hígado y el páncreas al disminuir el número de transportadores de glucosa²⁶. La disminución del transportador GLUT-2 en las células beta, podría explicar la menor secreción de insulina que también se ha asociado a estas sustancias²⁶. Igualmente, otros estudios consideran que niveles elevados de dioxinas en humanos son un factor de riesgo para desarrollar DM-2²⁷.

Asimismo, los DE con capacidad estrogénica como el BPA, generan en ratones un estado metabólico caracterizado por presentar resistencia insulínica e hiperinsulinemia²⁸.

Según otro estudio publicado en 2011, los ratones expuestos a una dieta rica en grasa y a COP, presentaron mayor aumento de peso, mayor resistencia insulínica, mayor grasa visceral y mayor actividad inflamatoria que aquellos expuestos sólo a una dieta rica en grasa²⁹.

- **El cáncer de mama.** Se piensa que los DE están implicados en la etiología del cáncer de mama, ya que algunos subtipos son hormonodependientes. Se ha evidenciado que las hijas de mujeres que estuvieron expuestas a DDT durante la gestación presentaron una mayor tasa de tumores mamarios, los cuales fueron más agresivos³⁰. También se ha sugerido que los ratones expuestos durante el periodo postnatal temprano a BPA, a dietilestilbestrol o a dioxinas, podrían presentar mayor riesgo de cáncer mamario, ya que se asocian a alteraciones en el desarrollo de la glándula mamaria³¹.

Según un artículo de 2013, las mujeres con mayor cantidad de hexaclorobenceno en grasa mamaria, podrían presentar un mayor riesgo de metástasis en el cáncer mamario debido a la activación de metaloproteasas³². Asimismo, se ha observado una relación causal entre la exposición a COP y el desarrollo de obesidad y de cáncer de mama³³.

También se ha relacionado la exposición ocupacional a alquilfenoles y a hidrocarburos con el cáncer de mama en varones³⁴.

- **Las enfermedades tiroideas.** Algunos tipos de DE son capaces de alterar el funcionamiento de la glándula tiroidea. En un estudio publicado en 2017, se observó la presencia de bifenilos polibromados en el polvo doméstico de muchos hogares. Dicha exposición se asoció con una mayor tasa de carcinomas papilares de tiroides, los cuales presentaron mayor agresividad³⁵. También se han relacionado con otras enfermedades tiroideas, sobre todo en mujeres posmenopáusicas³⁶.

- **El cáncer de próstata.** Estudios en animales han mostrado aumento de carcinogénesis prostática con la exposición a BPA, a cadmio y a benzofenonas³⁷. Según un estudio realizado en 2014, los pacientes con cáncer prostático presentaron mayores niveles urinarios de BPA que pacientes con otro tipo de cáncer. Además, se observó una asociación negativa entre los niveles urinarios de BPA y los niveles séricos de PSA³⁸.

En 2015, otro estudio sugirió que la exposición crónica a DE como aldrín, bifenilos policlorados y clorpirifós podría relacionarse con tumores de próstata con mayor capacidad metastásica, ya que son capaces de activar metaloproteasas³⁹. También se han

observado mayores niveles sanguíneos de plaguicidas organoclorados en pacientes con cáncer prostático⁴⁰.

-El cáncer de testículo. Un estudio realizado en 2015 no encontró asociación entre la exposición parental a pesticidas y el cáncer testicular en su descendencia. Sí se consideraron factores de riesgo la presencia de hipospadia, criptorquidia y antecedentes familiares de cáncer testicular⁴¹. Según otro estudio realizado en células testiculares fetales humanas, los ftalatos son capaces de inducir apoptosis en las células germinales. Sin embargo, no alteran la producción de testosterona ni inducen proliferación celular⁴².

En cambio, los niveles séricos elevados de DDT y de clordano, sí se han asociado con este tipo de cáncer⁴³. En 2015, se identificaron otros factores de riesgo para desarrollar cáncer testicular (criptorquidia, niveles séricos elevados de bifenilos policlorados y de hexaclorobenceno y mayor consumo de lácteos, ya que favorecen la bioacumulación de DE)⁴⁴. Los alquilfenoles, también han sido relacionados con el cáncer de testículo⁴⁵.

-El cáncer de ovario. En un estudio realizado sobre células de adenocarcinoma ovárico, se observó que la exposición a DE con capacidad estrogénica (BPA y alquilfenoles), promovía la proliferación de las células tumorales. Además, dicha proliferación era inhibida con la exposición a resveratrol⁴⁶. Otro estudio, también demostró la capacidad proliferativa del BPA y del hidroxifenil tricloroetano sobre células de carcinoma ovárico⁴⁷.

Asimismo, se piensa que los DE podrían tener potencial carcinógeno ovárico, ya que elevadas concentraciones en humanos pueden causar modificaciones epigenéticas, provocando alteraciones en el epitelio ovárico⁴⁸.

-El cáncer de endometrio. Se piensa que la exposición prolongada a sustancias con propiedades estrogénicas podría ser un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer endometrial. Se ha demostrado el potencial estrogénico del BPA sobre células endometriales humanas. Esta sustancia es capaz de aumentar la angiogénesis endometrial y promover la migración de células carcinógenas endometriales⁴⁹. Además, en modelos animales, la exposición a BPA se ha asociado a anomalías uterinas como la hiperplasia endometrial atípica (lesión preneoplásica) y la exposición a dietilestilbestrol a adenocarcinoma endometrial⁴⁹.

También se ha intentado asociar la ingesta de cadmio (presenta capacidad estrogénica en modelos animales) con los cánceres de mama, de endometrio y de ovario en mujeres posmenopáusicas, sin embargo, no se han observado asociaciones estadísticamente significativas⁵⁰. Tampoco se ha observado asociación entre la exposición a dioxinas y a DDT y el cáncer endometrial⁵¹.

- **La infertilidad.** Son muchas las evidencias que sugieren que la exposición a DE puede ser una de las causas de la disminución de la fertilidad en las últimas décadas. En la década de los 90, tras un vertido accidental de dicofol en un lago de Florida, se observó una disminución en la población de caimanes. Además, los caimanes hembras presentaron alteraciones ováricas y los machos, fenotipos feminizados¹.

Un estudio realizado en varones, evidenció que aquellos con menor calidad espermática, presentaban mayores niveles de oxiclordano y de bifenilos polibromados con respecto a los varones con buena calidad espermática⁵². También se han relacionado los niveles urinarios elevados de BPA con niveles disminuidos de testosterona y los niveles elevados de ftalatos con alteraciones en la fertilidad masculina^{52,53}.

Asimismo, en un estudio de 2013, el porcentaje de mujeres con concentraciones detectables de BPA fue significativamente mayor en pacientes infértiles⁵⁴. Otro estudio sugiere que niveles elevados de BPA pueden alterar la maduración de los ovocitos, disminuir la reserva ovárica y alterar la formación e implantación del blastocisto⁵⁵.

-**Las malformaciones genitales.** Entre las alteraciones genitales relacionadas con la exposición a DE destacan la criptorquidia y la hipospadia.

Un estudio publicado en 2011, comparó la concentración de BPA en el cordón umbilical de niños con y sin criptorquidia. Todos los niños presentaron niveles detectables de BPA, pero no se evidenciaron diferencias significativas⁵⁶. Sin embargo, en otro estudio, los niños con criptorquidia presentaron mayores niveles placentarios de BPA y de benzofenonas que aquellos niños sin criptorquidia⁵⁷. También se ha asociado la exposición prenatal a dietilestilbestrol y el mayor uso de pesticidas con un mayor riesgo de criptorquidia en humanos⁵⁸.

Por otro lado, la exposición a ácido metoxiacético (disolvente)⁵⁹ y el uso de cosméticos con DE durante el embarazo, se han asociado a un mayor riesgo de hipospadia⁶⁰. Asimismo, la exposición materna a metales pesados durante el embarazo se ha asociado

a un alto riesgo de hipospadia severa en su descendencia⁶¹. También se ha relacionado al hexaclorobenceno con esta patología⁶².

Otros estudios han relacionado la exposición parental a pesticidas con una mayor incidencia de micropene en su descendencia⁶³.

- **La endometriosis.** Los estudios seleccionados refieren que ratones hembras expuestos prenatalmente a BPA, desarrollaron glándulas endometriósicas⁶⁴ y que mujeres con endometriosis presentaron mayores niveles séricos de hexaclorociclohexano⁶⁵.

-**El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).** Se han observado mayores niveles séricos de BPA⁶⁶ y de compuestos perfluorados⁶⁷ en mujeres con SOP con respecto a mujeres sanas.

-**Los miomas.** Estudios realizados sobre células humanas procedentes de leiomiomas y de miometrio sano, evidenciaron que la exposición a fenvalerato y a ftalatos estimulaba el crecimiento celular, inhibía los mecanismos apoptóticos y aumentaba la producción de colágeno^{68,69}. En otro estudio, mujeres con leiomiomas presentaron mayores niveles urinarios de ftalatos⁶⁹.

- **Los abortos.** Se ha evidenciado que mujeres expuestas a cromo presentan mayor tasa de abortos. Este metal, también induce apoptosis de células trofoblásticas en ratas⁷⁰. Asimismo, concentraciones urinarias elevadas de ftalatos en el momento de la concepción y niveles séricos elevados de BPA, se asocian a un mayor riesgo de aborto en humanos^{71,72}

-**La prematuridad.** Mayores niveles séricos y placentarios de pesticidas organoclorados se han asociado a un mayor riesgo de tener hijos prematuros⁷³.

-**Las enfermedades cardiovasculares.** Varios tipos de COP, se han relacionado con la obesidad, con la DM-2, con el aumento sérico de lípidos, de triglicéridos y de LDL, con la disminución de HDL y con el aumento de la TA en humanos, es decir, con el síndrome metabólico^{29,74,75}. También se ha evidenciado que el BPA presenta capacidad arritmogénica en miocitos de ratas y que concentraciones urinarias elevadas de BPA se asocian a enfermedades cardiovasculares en humanos⁷⁶.

Según otros estudios, la exposición ocupacional parental a ftalatos y a derivados alquilfenólicos se relaciona con una mayor tasa de cardiopatías congénitas en su descendencia⁷⁷ y los niveles séricos elevados de ftalatos, con el desarrollo de aterosclerosis⁷⁸.

-Las enfermedades neurológicas. Las sustancias con capacidad de alterar el sistema nervioso, se conocen como disruptores nerviosos. Algunos estudios sugieren asociación entre la exposición a pesticidas y la incidencia de enfermedades degenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la ELA; y entre la exposición prenatal a bifenilos policlorados y a pesticidas con el autismo y el TDAH ⁷⁹.

Otros estudios evidenciaron que niños expuestos prenatalmente a niveles elevados de BPA, presentaron mayor número de episodios de ansiedad, de depresión y de hiperactividad⁸⁰. También se ha asociado la exposición prenatal a pesticidas con un mayor riesgo de desarrollar anencefalia, espina bífida y labio leporino⁸¹.

-La menopausia precoz. Se ha observado que mujeres con mayores niveles de compuestos perfluorados, de ftalatos, de bifenilos policlorados o de hexaclorociclohexano presentan mayor riesgo de sufrir menopausia^{82,83}. Asimismo, se ha demostrado que los hidrocarburos aromáticos policíclicos son capaces de reducir el número de folículos en ratones⁸⁴.

-La pubertad precoz (PP). Los ftalatos, el DDT y el BPA se han relacionado con la PP en niñas. En cambio, el endosulfán y los bifenilos policlorados se han relacionado con retraso puberal en niños^{85,86,87}.

Discusión

Tras realizar esta revisión, podemos afirmar que los DE son capaces de producir efectos perjudiciales para la salud; así lo demuestran muchos de los estudios experimentales realizados en animales e in vitro y algunos de los estudios observacionales realizados en humanos. Para evitar dichos efectos, debemos tomar medidas para disminuir la exposición a DE. Se conoce que la principal fuente de exposición a DE persistentes son los alimentos grasos^{13,15,88}. Los expertos aconsejan limitar el consumo de dichos alimentos y promueven el consumo de alimentos bajos en grasa, sobre todo vegetales⁸⁸. Entre la carne menos grasa, se encuentra el pollo, el pavo y el conejo. Con respecto al pescado, se aconseja consumir preferentemente pescado blanco y pescado azul pequeño, ya que presentan menores niveles de contaminantes. Además, para evitar la liberación masiva de los DE almacenados en nuestro tejido adiposo, se recomienda la pérdida de peso progresiva⁸⁸.

También se recomienda evitar el consumo de alimentos enlatados y de alimentos envasados en plástico^{6,7}. En la tabla 1, se muestran los iconos que identifican los diferentes tipos de plásticos existentes⁸⁹, el tipo de plástico más seguro es el señalado con el número 5 (polipropileno), ya que no contiene BPA ni ftalatos, es impermeable, resistente a la corrosión y a las altas temperaturas. Asimismo, se aconseja consumir agua de grifo filtrada o agua mineral en botellas de vidrio (también existen botellas de polipropileno)^{17,89}.

Igualmente, se recomienda usar menaje de cocina sin sustancias antiadherentes perfluoradas⁵ y evitar productos de aseo personal que contengan DE^{10,11,12}, productos electrónicos, tejidos y mobiliario que contengan bifenilos polibromados³⁵ y productos de limpieza que contengan alquifenoles (se prefieren productos desinfectantes ecológicos como el agua con bicarbonato y para el lavado de la ropa, el jabón tradicional a base de aceite y sosa cáustica)⁸⁹. Además, se aconseja consumir alimentos ecológicos libres de plaguicidas, herbicidas y fungicidas, en caso de consumir vegetales no ecológicos, se recomienda el lavado previo a su consumo⁸⁸.

Sin embargo, los estudios observacionales, aunque sugieren asociaciones entre los DE y todas las patologías revisadas, no permiten demostrar los mecanismos implicados. Lo que sí está claro es que la exposición a DE es masiva y universal. En un estudio realizado en 2004⁹⁰, se observó que ministros europeos presentaban de media 35 sustancias químicas peligrosas en su organismo. Se demostró que personas que no estaban expuestas directamente a plaguicidas y a productos industriales, también presentaban niveles detectables de dichos contaminantes. En cambio, los niveles de contaminantes fueron diferentes dependiendo de la exposición ocupacional de las personas. Los agricultores que manejaban directamente plaguicidas presentaron mayores niveles con respecto a aquellas personas expuestas a plaguicidas a través de la dieta. Por ello, podemos afirmar que no todas las personas estamos expuestas a los DE de la misma forma.

También está claro que la exposición a los DE es más compleja de lo que se pensaba. Los seres humanos estamos expuestos a múltiples tipos de DE, los cuales, interaccionan sinérgicamente, antagónicamente o de forma aditiva (efecto cóctel). Asimismo, conforme avanza la industrialización, aparecen y desaparecen nuevas sustancias a las que estamos expuestos y de las que desconocemos sus efectos, las cuales podrían actuar como DE.

Además, los DE presentan una toxicidad particular⁹¹. La exposición a una misma dosis no produce los mismos efectos en un embrión, un feto, un niño o un adulto, incluso se han observado diferentes efectos según el sexo de las personas y las especies animales expuestas. Igualmente, muchos de los efectos de los DE son diferidos, es decir, ocurren muchos años después de la exposición o tras una exposición prolongada, e, incluso transgeneracionales, debido a cambios epigenéticos.

Asimismo, los DE no presentan un valor umbral de exposición seguro (son perjudiciales a cualquier nivel de exposición) y producen efectos no directamente proporcionales a la cantidad (existen efectos que son más evidentes a bajas dosis y otros que son más evidentes a dosis altas)⁸². También se ha evidenciado la existencia de DE más tóxicos que otros, estos actuarían enmascarando los efectos del resto.

Por último, he de mencionar que muchos productos contienen sustancias que no son informadas en las etiquetas ni han sido evaluadas, las cuales podrían ser nocivas para la salud.

Todo esto dificulta la tarea de demostrar si los DE están implicados en el desarrollo de las patologías revisadas y en caso de que así sea, identificar qué tipos de DE se relacionan con cada una. Por ello y por la dificultad de extrapolar los resultados obtenidos en animales a humanos, se debe promover aún más la investigación. Lo ideal sería realizar estudios experimentales en humanos, pero al exponer intencionadamente a sustancias potencialmente perjudiciales para la salud a personas sanas, incumpliríamos los principios éticos de la medicina, por lo que los estudios recomendados, además de los estudios en modelos animales, siguen siendo los experimentales en modelos celulares humanos y los estudios observacionales.

Limitaciones

La presente revisión incluye algunas limitaciones:

-No se han incluido estudios publicados en otros idiomas que no fuesen español o inglés ni estudios publicados con anterioridad al 2008. Además, algunos estudios significativos que cumplían las características de inclusión tampoco han sido seleccionados, debido al límite de extensión impuesto.

-Posible sesgo de publicación, ya que estudios no concluyentes o con resultados incompletos han podido no haberse publicado.

-No se ha podido acceder a todos los estudios encontrados.

-Algunos de los estudios seleccionados, incluyen tamaños muestrales pequeños.

-Posibles sesgos de confusión en los estudios observacionales incluidos, debido a la complejidad de la exposición a DE.

Conclusión

Debido a que los estudios sugieren asociación entre los DE y todas las patologías revisadas, pero muchos de los mecanismos implicados aún se desconocen, se debe promover aún más la investigación. Se deberían investigar los efectos de todas las sustancias químicas existentes, tanto antes como después de su comercialización; y, en caso de demostrarse efectos perjudiciales para la salud, eliminarlas del uso general como una medida de salud pública. Mientras tanto, se debe concienciar a la población para que limite la exposición a DE, sobre todo durante las etapas clave para el desarrollo (embarazo, infancia y adolescencia), ya que son más susceptibles a los efectos de dichas sustancias.

Referencias bibliográficas

1. Rivas A, Granada A, Jiménez M, Olea F, Olea N. Exposición humana a disruptores endocrinos. *Ecosistemas* [Internet]. 2004 [citado 3 Feb 2018]; 13 (3):7-12. Disponible en: <http://www.revistaecosistemas.net/articulo.asp?Id=54>
2. Herbst A, Anderson D. Diethylstilbestrol (DES) pregnancy treatment: A promising widely used therapy with unintended adverse consequences. *AMA J Ethics*. 2015; 17 (2): 865-870.
3. Ottonello G, Ferrari A, Magi E. Determination of polychlorinated biphenyls in fish: Optimisation and validation of a method based on accelerated solvent extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Food Chem*. 2014; 142: 327–333.
4. Lake IR, Foxall C, Fernandes A, Lewis M, White O, Mortimer D, et al. The effects of river flooding on dioxin and PCBs in beef. *Sci Total Environ* [Internet]. 2014 [citado 7 Feb 2018]; 1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.01.080>
5. Xing Z, Lu J, Liu Z, Li S, Wang G, Wang X. Occurrence of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate in milk and yogurt and their risk assessment. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13: 1037-1050.
6. Cirillo T, Fasano E, Esposito F, Del Prete E, Cocchieri R. Study on the influence of temperature, storage time and packaging type on di-n-butylphthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate release into packed meals. *Food Addit Contam Part A*. 2013; 30 (2): 403-411.
7. Fattore M, Russo G, Barbato F, Grumetto L, Albrizio S. Monitoring of bisphenols in canned tuna from Italian markets. *Food Chem Toxicol*. 2015; 83: 68-75.
8. Bergé A, Gasperi J, Rocher V, Gras L, Coursimault A, Moilleron R. Phthalates and alkylphenols in industrial and domestic effluents: Case of Paris conurbation (France). *Sci Total Environ*. 2014; 488: 26–35.
9. Diana A, Dimitra V. Alkylphenols and phthalates in bottled waters. *J Hazard Mater*. 2011; 185: 281–286.
10. Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Rev Endocr Metab Disord*. 2015; 16: 373–383.

11. Witorsch R. Critical analysis of endocrine disruptive activity of triclosan and its relevance to human exposure through the use of personal care products. *Crit Rev Toxicol.* 2014; 44 (6): 535-555.
12. Morrison GC, Beko G, Weschler CJ, Schripp T, Salthammer T, Hill J, et al. Dermal uptake of benzophenone-3 from clothing. *Environ. Sci. Technol* [Internet]. 2017 [citado 20 Feb 2018]; 1-33. Disponible en: <http://pubs.acs.org>
13. Vall O, Gómez-Culebras M, Puig C, Rodríguez-Carrasco E, Gómez Baltazar A. Prenatal and postnatal exposure to DDT by breast milk analysis in Canary Islands. *PLoS ONE.* 2014; 9 (1): 1-6.
14. Rendón-Von Osten J, Dzul-Caamal, R. Glyphosate residues in groundwater, drinking water and urine of subsistence farmers from intensive agriculture localities: A survey in Hopelchén, Campeche, Mexico. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 595 (14):1-13.
15. Fang Y, Nie Z, Liu F, Die Q, He J, Huang Q. Concentration and health risk evaluation of heavy metals in market-sold vegetables and fishes based on questionnaires in Beijing, China. *Environ Sci Pollut Res.* 2014; 12 (2): 1-8.
16. De Tonia L, Tisato F, Seraglia R, Roverso M, Gandin V, Marzanoc C, et al. Phthalates and heavy metals as endocrine disruptors in food: A study on prepacked coffee products. *Toxicol Rep.* 2017; 4: 234–239.
17. Guart A, Bono- Blay F, Borrel A, Lacorte S. Effect of bottling and storage on the migration of plastic constituents in Spanish bottled waters. *Food Chem.* 2014; 156: 73-80.
18. Al-Saleh I, Elkhathi R. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. *Environ Sci Pollut Res.* 2015; 13 (2); 1-14.
19. Johnson S, Saikia N, Sahu R. Phthalates in toys available in indian market. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2011; 86: 621–626.
20. Tateoka, Y. Bisphenol A concentration in breast milk following consumption of a canned coffee drink. *J Hum Lact.* 2014; 65 (3); 1-5.
21. Vom Saal F, Nagel S, Coe B, Angle B, Taylor J. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 354:74–84.

22. Chamorro- García R, Blumberg B. Transgenerational effects of obesogens and the obesity epidemic. *Curr Opin Pharmacol*. 2014; 19:153-158.
23. Li DK, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H, Liu X, et al. Urine bisphenol-A level in relation to obesity and overweight in school-age children. *PLoS ONE*. 2013; 8 (6): 1-6.
24. Heindel J, Newbold R, Schug T. Endocrine disruptors and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2015; 34 (7): 1-9.
25. Song Y, Chou E, Baecker A, You NC, Song Y, Sun, Q, et al. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016; 8: 516-532.
26. De Tata V. Association of dioxin and other persistent organic pollutants (POPs) with diabetes: Epidemiological evidence and new mechanisms of beta cell dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2014;15: 7787-7811.
27. Huang CY, Wu CL, Yang YC, Chang JW, Kuo YC, Cheng YY, et al. Association between dioxin and diabetes mellitus in an endemic area of exposure in Taiwan. A population-based study. *Medicine*. 2015; 94 (42): 1730-1735.
28. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2011; 7: 346-353.
29. Ibrahim MM, Fjaere E, Lock EJ, Naville D, Amlund H, Meugnier E, et al. Chronic consumption of farmed salmon containing persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice. *PLoS ONE*. 2011; 6 (9): 1-10.
30. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, et al. DDT exposure in utero and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 50 (7): 1841-1849.
31. Jenkins S, Betancourta A, Wanga J, Lamartinierea C. Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012; 129: 191-200.
32. Pontillo C, Rojas P, Chiappini F, Sequeira G, Cocca C, Crocci M, et al. Action of hexachlorobenzene on tumor growth and metastasis in different experimental models [Internet]. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013 [Citado 4 Mar 2018]; 1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2013.02.007>

33. Reaves DK, Ginsburg E, Bang JJ, Fleming JM. Persistent organic pollutants and obesity: are they potential mechanisms for breast cancer promotion? *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22 (2): 69-86.
34. Villeneuve S, Cyr D, Lynge E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, et al. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup Environ Med*. 2010; 67: 837-844.
35. Hoffman K. Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: a case-control study. *Environ. Int*. 2017; 107: 235-242.
36. Allen JG, Gale S, Zoeller RT, Spengler JD, Birnbaum L, Allen EM. PBDE flame retardants, thyroid disease, and menopausal status in U.S. women. *Environ Health*. 2016; 15 (60): 1-9.
37. Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15: 649-656.
38. Tarapore P, Ying J, Ouyang B, Burke B, Bracken B, Ho SM. Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS ONE*. 2014; 9 (3): 1-11.
39. Bedia C, Dalmau N, Jaumot J, Tauler R. Phenotypic malignant changes and untargeted lipidomic analysis of long-term exposed prostate cancer cells to endocrine disruptors. *Environ Res*. 2015; 140: 18-31.
40. Kumar V, Yadav CS, Singh S, Goel S, Sultana R, Gupta S, et al. CYP 1A1 polymorphism and organochlorine pesticides levels in the etiology of prostate cancer. *Chemosphere*. 2010; 81: 464-468.
41. Le Cornet C, Fervers B, Oksbjerg S, Feychting M, Pukkala E, Tyner T, et al. Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides: a register-based case-control study in the Nordic countries (NORDTEST study). *Occup Environ Med*. 2015; 72: 805-811.
42. Habert R, Muczynski V, Lehraiki A, Lambrot R, Lécureuil C, Levacher C, et al. Adverse effects of endocrine disruptors on the foetal testis development: focus on the phthalates. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009; 47 (5): 67-74.

43. Giannandrea F, Paoli D, Figa-Talamanca I, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Effect of endogenous and exogenous hormones on testicular cancer: the epidemiological evidence. *Int J Dev Biol.* 2013; 57: 255-263.
44. Paoli D, Giannandrea F, Gallo M, Turci R, Cattaruzza MS, Lombardo F, et al. Exposure to polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene, semen quality and testicular cancer risk. *J Endocrinol Invest.* 2015; 1-8.
45. Ajj H, Chesnel A, Pinel S, Plenat F, Flament S, Dumond H. An alkylphenol mix promotes seminoma derived cell proliferation through an ER alpha 36-mediated mechanism. *PLoS ONE.* 2013; 8(4): 1-12.
46. Kang NH, Hwang KA, Kim TH, Hyun SH, Jeung EB, Choi KC. Induced growth of BG-1 ovarian cancer cells by 17 β -estradiol or various endocrine disrupting chemicals was reversed by resveratrol via downregulation of cell cycle progression. *Mol Med Rep.* 2012; 6: 151-156.
47. Hall JM, Korach KS. Endocrine disrupting chemicals promote the growth of ovarian cancer cells via the ER-CXCL12-CXCR4 signaling axis. *Mol Carcinog.* 2013; 52 (9): 715-725.
48. Samtani R, Sharma N, Garg D. Effects of endocrine-disrupting chemicals and epigenetic modifications in ovarian cancer: A Review. *Reprod Sci.* 2017; 56 (8): 1-12.
49. Rutkowska, AZ, Szybiak A, Serkies K, Rachon D. Endocrine disrupting chemicals as potential risk factor for estrogen-dependent cancers. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126 (7): 562-570.
50. Adams SV, Quraishi SM, Shafer MM, Passarelli MN, Freney EP, Chlebowski RT, et al. Dietary cadmium exposure and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer in the Women's Health Initiative. *Environ Health Perspect.* 2014; 122: 594-600.
51. Scsukova S, Rollerovab E, Mlynarcikovaa AB. Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer [Internet]. *Reprod Biol.* 2016 [citado 3 Mar 18]; 1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repbio.2016.09.001>

52. Den Hond E, Tournaye H, De Sutter P, Ombet W, Baeyens W, Covaci A, et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: A case–control study in male subfertility patients. *Environ Int.* 2015; 84: 154-160.
53. Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson AM, et al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (4):1267-1277.
54. Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S, et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29 (5): 444-447.
55. Machtinger R, Orvieto R. Bisphenol A, oocyte maturation, implantation, and IVF outcome: review of animal and human data. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014 [Citado 20 Mar 2018]; 1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.06.013>
56. Fénichel P, Déchaux H, Harthe C, Gal J, Ferrari P, Pacini P, et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod.* 2012; 27 (4): 983-990.
57. Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, Sáenz JM, Molina-Molina JM, Ballesteros O, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2015 [Citado 21 Mar 2018]; 1-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.11.002>
58. Virtanen HE, Adamssoon A. Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 355: 208-220.
59. Warembourg C, Botton J, Lelong N, Rouget F, Khoshnood B, Le Cléau F, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias: a nested case–control study. *Occup Environ Med.* 2017; 40 (6): 1-7.
60. Haraux E, Braun K, Buisson P, Stéphan E, Devauchelle C, Ricard J, et al. Maternal exposure to domestic hair cosmetics and occupational endocrine disruptors is associated with a higher risk of hypospadias in the offspring. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14 (27): 1-14.

61. Nassar N, Abeywardana P, Barker A, Bower C. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hipospadias in infants. *Occup Environ Med.* 2010; 67: 585-589.
62. Giordano F, Abballe A, De Felip E, Di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, et al. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88: 241-250.
63. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl.* 2012; 35: 253-264.
64. Signorile PG, Spugnini EP, Mita L, Mellone P, D'Avino A, Bianco M, et al. Prenatal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *Gen Comp Endocrinol.* 2010; 168: 318-325.
65. Upson K, De Roos AJ, Thompson ML, Sathyanarayana S, Scholes D, Barr DB, et al. Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: Findings from a population-based case-control study. *Environ Health Perspect.* 2013; 121 (11): 1319-1324.
66. Hu Y, Wen S, Yuan D, Peng L, Zeng R, Yang Z, et al. The association between the environmental endocrine disruptor bisphenol a and polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Gynecol Endocrinol [Internet].* 2017 [Citado 25 Mar 2018]; 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1405931>
67. Vagi SJ, Azziz-Baumgartner E, Sjödin A, Calafat AM, Dumesic D, Gonzalez L, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol a in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC Endocr Disord.* 2014;14 (86): 1-12.
68. Gao X, Yua L, Castroa L, Moorea AB, Hermona T, Bortnerb C, et al. An endocrine-disrupting chemical, fenvalerate, induces cell cycle progression and collagen type I expression in human uterine leiomyoma and myometrial cells. *Toxicol Lett.* 2010; 196: 133-141.
69. Kim JH, Kim SH, Sang Y, Ihm HJ, Chae HD, Kim CH, et al. In vitro effects of phthalate esters in human myometrial and leiomyoma cells and increased urinary level of phthalate metabolite in women with uterine leiomyoma. *Reprod Sci.* 2017; 13 (2): 1-10.

70. Banu SK, Stanley JA, Sivakumar KK, Arosh JA, Taylor RJ, Burghardt RC. Chromium VI -Induced developmental toxicity of placenta is mediated through spatiotemporal dysregulation of cell survival and apoptotic proteins. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2016 [Citado 25 Mar 2018]; 1-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.006>
71. Krieg SA, Shahine LK, Lathi RB. Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 [Citado 25 Mar 2018]; 1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.043>
72. Lathi RB, Liebert CA, Brookfield KF, Taylor JA, Vom Saal FS, Fujimoto VY, et al. Conjugated bisphenol a (BPA) in maternal serum in relation to miscarriage risk. *Fertil Steril* [Internet]. 2013 [Citado 25 Mar 2018]; 1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.024>
73. Tyagi V, Garg N, Mustafa MD, Banerjee BD, Guleria K. Organochlorine pesticide levels in maternal blood and placental tissue with reference to preterm birth: a recent trend in north indian population. *Environ Monit Assess* [Internet]. 2015 [Citado 25 Mar 2018]; 1-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10661-015-4369-x>
74. Arrebola JP, Ocaña-Riola R, Arrebola-Moreno AL, Fernández-Rodríguez M, Martín-Olmedo P, Fernández MF, et al. Associations of accumulated exposure to persistent organic pollutants with serum lipids and obesity in an adult cohort from Southern Spain. *Environ Pollut*. 2014; 195: 9-15.
75. Mustielesa V, Fernández MF, Martín-Olmedo P, González-Alzaga B, Fontalba-Navase A, Hauserf R, et al. Human adipose tissue levels of persistent organic pollutants and metabolic syndrome components: Combining a cross-sectional with a 10-year longitudinal study using a multi-pollutant approach. *Environ Int*. 2017; 104: 48-57.
76. Yan S, Chen Y, Dong M, Song W, Belcher SM, Wang HS. Bisphenol A and 17 β -estradiol promote arrhythmia in the female heart via alteration of calcium handling. *PLoS ONE*. 2011; 6 (9): 1-9.
77. Wang C, Zhan Y, Wang F, Li H, Xie L, Liu B, et al. Parental occupational exposures to endocrine disruptors and the risk of simple isolated congenital heart defects. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2015 [Citado 25 Mar 2018]; 1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-015-1116-6>

78. Wiberg B, Lind PM, Lind L. Serum levels of monobenzylphthalate (MBzP) is related to carotid atherosclerosis in the elderly. *Environ Res.* 2014; 133: 348-352.
79. Kajta M, Wojtowicz AK. Impact of endocrine-disrupting chemicals on neural development and the onset of neurological disorders. *Pharmacol Rep.* 2013; 65: 1632-1639.
80. Harley KG, Gunier RB, Kogut K, Johnson C, Bradman A, Calafat AM, et al. Prenatal and early childhood bisphenol a concentrations and behavior in school-aged children. *Environ Res [Internet]*. 2013 [Citado 26 Marz 2018]; 1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.06.004i>
81. Yang W, Carmichael SL, Roberts EM, Kegley SE, Padula AM, English PB, et al. Residential agricultural pesticide exposures and risk of neural tube defects and orofacial clefts among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Am J Epidemiol.* 2014; 179 (6): 740-748.
82. Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. Women. *PLoS ONE.* 2015; 10 (1): 1-12.
83. Knox SS, Jackson T, Javins B, Frisbee SJ, Shankar A, Ducatman AM. Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (6):1747-1753.
84. Chow E, Mahalingaiah S. Cosmetics use and age at menopause: is there a connection? *Fertil Steril [Internet]*. 2016 [Citado 26 Marz 2018]; 1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.020>
85. Srilanchakon K, Thadsri T, Jantarat C, Thengyai S, Nosoognoen W, Supornsilchai V. Higher phthalate concentrations are associated with precocious puberty in normal weight Thai girls. *J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]*. 2017 [Citado 27 Marz 2018]; 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0281>
86. Durmaz E, Asci A, Erkekoglu P, Akçurin S, Koçer B, Bircan I. Urinary bisphenol a levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 6 (1): 16-21.

87. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans – a review. *Med Sci Monit.* 2009; 15 (6): 137-145.
88. Díaz-Gómez NM, Ares S, Hernández-Aguilar MT, Ortega-García JA, Paricio-Talayero JM, Landa-Rivera L. Contaminantes químicos y lactancia materna: tomando posiciones. *An Pediatr.* 2013; 79 (6): 391-396.
89. Fundación Alborada.org [Internet]. Madrid: Fundación Alborada; 1998 [actualizado 12 Feb 2013; citado 26 Mar 2018]. Disponible en: [http:// www.fundacion-alborada.org/medicina-ambiental](http://www.fundacion-alborada.org/medicina-ambiental)
90. wwf.panda.org [Internet]. Gland (Suiza): WWF; 1986 [actualizado 2006; citado 26 Mar 2018]. Disponible en: http://wwf.panda.org/what_we_do/how_we_work/policy/wwf_europe_environment/initiatives/chemicals/detox_campaign/
91. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015; 40: 241-258.

Anexos

Gráfica 1

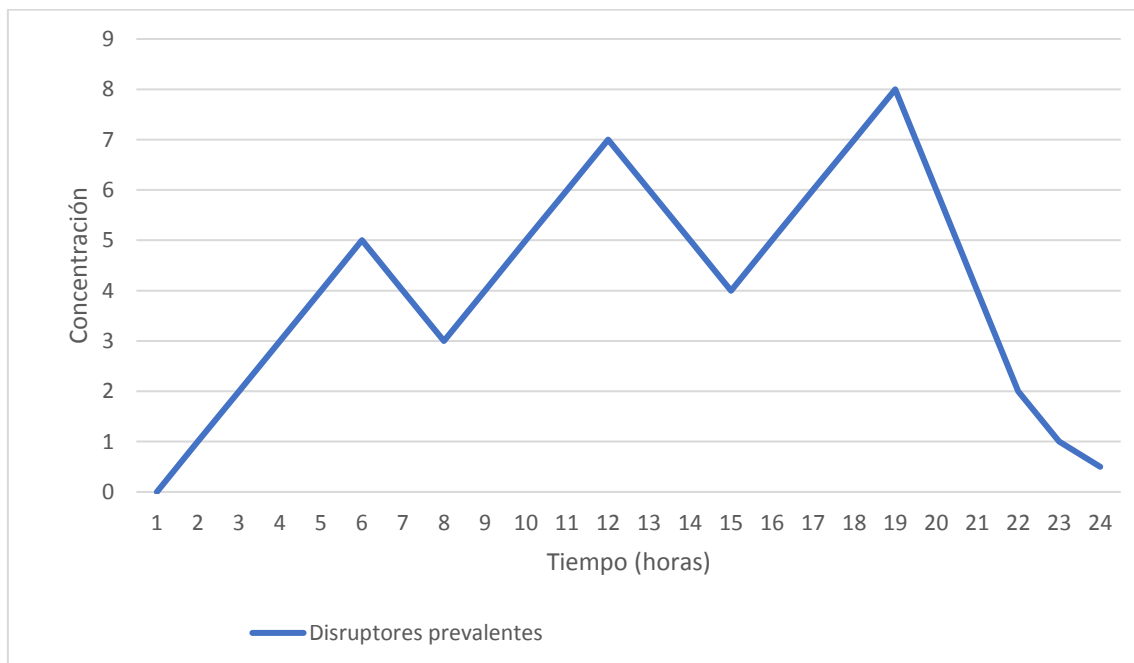

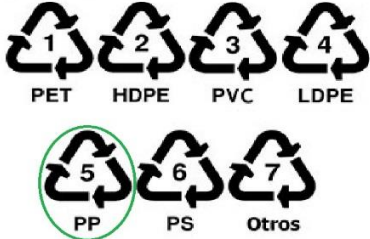



Tabla 1

Disruptor Endocrino	Exposición	Prevención
COP organoclorados	<p>-Ottonello G (2014). Bifenilos policlorados en pescado del Mar Mediterráneo.</p> <p>- Lake IR (2014). Dioxinas y bifenilos policlorados en carne de vacuno.</p>	<p>-Evitar consumir alimentos grasos.</p>
COP perfluorados	<p>-Xing Z (2016). COP perfluorados en leche y yogures.</p>	<p>-Menaje de cocina con antiadherentes seguros.</p>  <p>-Evitar consumir alimentos grasos.</p>
Ftalatos	<p>- Cirillo T (2013). Ftalatos en alimentos envasados.</p>	<p>-Evitar bebidas y alimentos envasados en plástico. En caso de usar plástico, el más seguro es el polipropileno (icono número 5).</p> 
Bisfenoles	<p>-Fattore M (2015). BPA en latas de atún.</p>	<p>-Evitar alimentos envasados en plástico y alimentos enlatados. En caso de usar plástico, usar polipropileno.</p> 



Alquilfenoles	<p>- <u>Diana A (2013)</u>. Alquilfenoles en agua embotellada.</p>	<p>-Desinfectantes ecológicos como agua con bicarbonato.</p> <p>- Lavar la ropa con jabón a base de aceite y sosa cáustica.</p>
Plaguicidas y herbicidas	<p>- <u>Vall O (2014)</u>. DDT presente en la leche materna.</p> <p>- <u>Rendón-Von Osten J (2017)</u>. Glifosato presente en agua embotellada.</p>	<p>-Consumir productos ecológicos.</p> 
Benzofenonas, parabenos y triclosán	<p>-<u>Morrison GC (2017)</u>. Benzofenonas presentes en el aire y en el polvo doméstico.</p> <p>- <u>Nicolopoulou-Stamati P (2015)</u>. Parabenos presentes en cosméticos, geles, perfumes...</p>	<p>-Productos de aseo personal libres de disruptores endocrinos.</p> 
Metales pesados Pb, Cd, Hg...	<p>-<u>Fang Y (2014)</u>. Niveles elevados de metales pesados en pescado y verduras.</p>	<p>-Consumir pescado azul con menor frecuencia, sobre todo evitar grandes túnidos.</p>

Tabla 2

Enfermedades	Estudios
Obesidad	<p>- <u>Chamorro-García R (2014)</u>. BPA, DDT y ftalatos, presentan capacidad obesógena en animales. Asociación entre niveles urinarios elevados de ftalatos y aumento en el diámetro de la cintura en humanos.</p> <p>- <u>Heindel J (2015)</u>. Niños expuestos prenatalmente a BPA, presentan un mayor IMC.</p>
DM-2	<p>- <u>Song Y (2016)</u>. Concentraciones séricas elevadas de dioxinas, DDT y bifenilos policlorados y niveles urinarios elevados de BPA y ftalatos en humanos se asociaron a DM-2.</p> <p>- <u>De Tata V (2014)</u>. Dioxinas disminuyen captación de glucosa en tejido adiposo, hígado y páncreas al disminuir transportadores de glucosa en animales. Menor secreción de insulina al disminuir GLUT-2 en páncreas.</p> <p>- <u>Alonso-Magdalena (2011)</u>. BPA genera resistencia insulínica e hiperinsulinemia en ratones.</p> <p>- <u>Ibrahim MM (2011)</u>. Ratones expuestos a dieta rica en grasa y a COP, presentaron mayor aumento de peso, mayor resistencia insulínica, mayor grasa visceral y mayor actividad inflamatoria que aquellos expuestos solo a dieta rica en grasa.</p>
Cáncer de mama	<p>- <u>Cohn BA (2015)</u>. Hijas expuestas a DDT durante gestación presentaron mayor tasa de cáncer de mama. Tumores de mayor agresividad.</p> <p>- <u>Pontillo C (2013)</u>. Mujeres con más hexaclorobenceno en grasa mamaria, mayor riesgo de metástasis debido a la activación de metaloproteasas.</p> <p>- <u>Reaves DK (2015)</u>. COP y desarrollo de obesidad y de cáncer de mama.</p> <p>- <u>Villeneuve S (2010)</u>. Exposición a alquilfenoles y a hidrocarburos y cáncer de mama en varones.</p>

Cáncer de próstata	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Prins GS (2008)</u>. BPA, cadmio y benzofenonas, aumentan carcinogénesis prostática en animales. - <u>Tarapore P (2014)</u>. Pacientes con cáncer prostático presentaron mayores niveles urinarios de BPA que pacientes con otro tipo de cáncer. Asociación negativa entre los niveles urinarios de BPA y niveles séricos de PSA. - <u>Bedia C (2015)</u>. Exposición crónica a aldrín, bifenilos policlorados y clorpirifós se relacionan con tumores de próstata con mayor capacidad metastásica, debido a la activación de metaloproteasas.
Cáncer de ovario	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Kang NH (2012)</u>. BPA y alquilfenoles promueven proliferación de células tumorales ováricas.
Cáncer de endometrio	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Rutkowska, AZ (2016)</u>. BPA en humanos aumenta la angiogénesis endometrial y promueve la migración de células carcinógenas endometriales. BPA en animales se asocia a hiperplasia endometrial atípica y el dietilestilbestrol a adenocarcinoma endometrial.
Cáncer testicular	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Giannandrea F (2013)</u>. Asociación entre los niveles séricos de DDT y clordano y el cáncer testicular. - <u>Paoli D (2015)</u>. Factores de riesgo para cáncer testicular (criptorquidia, bifenilos policlorados, hexaclorobenceno y lácteos).
Enfermedades tiroideas	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Hoffman K (2017)</u>. Bifenilos polibromados y mayor tasa de carcinomas papilares tiroideos. Tumores más agresivos.
Infertilidad	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Habert R (2009)</u>. Ftalatos inducen apoptosis en células germinales fetales humanas. - <u>Rivas A (2004)</u>. Dicofol y disminución población de caimanes. Alteraciones ováricas en caimanes hembras y fenotipos feminizados en caimanes machos. - <u>Den Hond (2015)</u>. Varones con menor calidad espermática presentaron mayores niveles de oxiclordano y de bifenilos

	<p>polibromados con respecto a varones con buena calidad espermática.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Caserta D (2013)</u>. Mujeres con concentraciones detectables de BPA fue significativamente mayor en pacientes infértiles. - <u>Machtinger R (2014)</u>. Niveles elevados de BPA alteran maduración de ovocitos, disminuyen reserva ovárica y alteran formación e implantación del blastocisto.
Endometriosis	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Signorile PG (2010)</u>. Ratones hembras expuestos prenatalmente a BPA desarrollaron glándulas endometriósicas. - <u>Upson K (2013)</u>. Mujeres con endometriosis presentaron mayores niveles séricos de hexaclorociclohexano.
SOP	- <u>Hu Y (2017); Vagi SJ (2014)</u> . Mayores niveles séricos de BPA y de compuestos perfluorados en mujeres con SOP.
Hipospadia	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Warembourg C (2017); Haraux E (2017)</u>. Exposición a ácido metoxiacético y uso de cosméticos con DE durante el embarazo, mayor riesgo de hipospadia. - <u>Nassar N (2010)</u>. Exposición materna a metales pesados durante el embarazo y riesgo alto de hipospadia severa en su descendencia.
Criptorquidia	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fernández MF (2015)</u>. Niños con criptorquidia presentan mayores niveles placentarios de BPA y de benzofenonas que aquellos sin criptorquidia. - <u>Virtanen HE (2012)</u>. Exposición prenatal a dietil-estilbestrol y mayor uso de pesticidas, mayor riesgo de criptorquidia en humanos.
Mioma	- <u>Gaoa X (2010); Kim JH (2017)</u> . Fenvalerato y ftalatos estimulan crecimiento celular, inhiben apoptosis y aumentan producción de colágeno en células miometriales humanas. Mujeres con leiomiomas, mayores niveles urinarios de ftalatos.

Aborto espontáneo	<p>- <u>Banu SK (2016)</u>. Mujeres expuestas a cromo presentaron mayor tasa de aborto. Apoptosis de células trofoblásticas en ratas.</p> <p>- <u>Krieg SA (2016); Lathi RB (2013)</u>. Concentración urinaria elevada de ftalatos y niveles séricos elevados de BPA, mayor riesgo de aborto espontáneo en humanos.</p>
PP	<p>- <u>Srilanchakon K (2017); Durmaz E (2014); Roy JR (2009)</u>. Ftalatos, DDT y BPA, PP en niñas. Endosulfán y bifenilos policlorados, retraso puberal en niños.</p>
Menopausia precoz	<p>-<u>Knox SS (2011); Grindler NM (2015)</u>. Mayores niveles de compuestos perfluorados, ftalatos, bifenilos policlorados o hexaclorociclohexano, mayor riesgo de menopausia.</p>
Prematuridad	<p>- <u>Tyagi V (2015)</u>. Mayores niveles séricos y placentarios de pesticidas organoclorados, mayor riesgo de tener hijos prematuros.</p>
Enfermedades CV	<p>- <u>Arrebola JP (2014); Mustielesa V (2017)</u>. COP, relación con síndrome metabólico en humanos.</p> <p>- <u>Yan S (2011)</u>. Asociación entre concentraciones urinarias de BPA y enfermedades cardiovasculares en humanos. BPA presenta capacidad arritmogénica en miocitos de ratas.</p> <p>-<u>Wiberg B (2014)</u>. Niveles séricos elevados de ftalatos y aterosclerosis.</p>
Enfermedades neurológicas	<p>- <u>Kajta M (2013)</u>. Exposición a pesticidas y enfermedades degenerativas, autismo y TDAH.</p> <p>- <u>Yang W (2014)</u>. Exposición prenatal a pesticidas, mayor riesgo de desarrollar anencefalia, espina bífida y labio leporino.</p>