



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública
Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

EFFECTOS NOCIVOS EN LA SALUD DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**HARMFUL EFFECTS ON HEALTH BY ENDOCRINE DISRUPTORS:
BIBLIOGRAPHIC REVIEW**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autora: Gracia Sáenz, Leticia.

Directora: Rubio Aranda, Encarnación.

Zaragoza, 2021

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	5
2.1. Tipos de disruptores endocrinos.....	5
2.2. Mecanismos de acción.....	6
2.3. Efectos adversos de los disruptores endocrinos.....	7
2.3.1. Alteraciones metabólicas.....	7
2.3.2. Alteraciones en el aparato reproductor.....	9
2.3.3. Efectos carcinógenos.....	11
2.3.4. Otras alteraciones: efectos cardiovasculares, neurológicos, neuroinmunidad.	13
3. Justificación y objetivos.....	15
4. Metodología.....	16
5. Resultados.....	21
5.1. Diagrama de flujo.....	21
5.2. Análisis descriptivo.....	22
5.2. Análisis categorial.....	23
6. Discusión	42
7. Conclusiones.....	49
8. Bibliografía	50
9. Anexos.....	57

1. RESUMEN

Introducción: en las últimas décadas se ha producido un incremento de las enfermedades hormonodependientes en los países desarrollados. De forma similar, cada vez está más generalizada la exposición de la población a disruptores endocrinos, ya sea en el ámbito laboral o doméstico. Estas sustancias pueden imitar acciones hormonales y desencadenar patologías endocrinas graves.

Objetivo: determinar los efectos perjudiciales en la salud debidos a la exposición de sustancias químicas con capacidad endocrina, con el fin concienciar a la población sobre sus potenciales riesgos.

Metodología: se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed, Cochrane y Web of Science de acuerdo a un vocabulario controlado y a unos criterios de inclusión y exclusión previamente elaborados. Se recuperaron artículos comprendidos entre los años 2011 y 2021 con muestras superiores a 30 participantes y cuya población a estudio no presentase trastornos genéticos que predispusiesen a presentar alteraciones metabólicas. Tampoco se incluyeron estudios realizados en animales o tejidos humanos.

Resultados: se recuperaron un total de 10.656 artículos, de los cuales, en esta revisión se incluyeron 18 estudios: 5 cohortes, 11 casos-controles y 2 son metaanálisis.

Conclusión: la mayoría de los disruptores endocrinos establecieron una asociación poco significativa con el desarrollo de patologías hormonodependientes. Siendo los compuestos xenoestrógenos halogenados, bifenilo policlorado y perfluorado ftalatos los únicos que han demostrado una asociación moderada con el desarrollo de cáncer de mama hormonodependiente y síndrome de ovario poliquístico.

Palabras clave: Disruptor endocrino. Xenoestrógeno. Ftalato. Cáncer hormonodependiente. Síndrome de ovario poliquístico.

ABSTRACT

Introduction: nowadays, there has been an increase in hormone-dependent diseases in developed countries. Similarly, the exposure of the population to endocrine disruptors is becoming more and more widespread, either in the workplace or in the home. These substances can imitate hormone's actions and trigger serious endocrine diseases.

Objective: to determine the harmful effects on health due to the exposure of chemicals with endocrine capacity, in order to raise awareness among the population about their potential risks.

Methodology: An integrative review has been carried out through a search in the Pubmed, Cochrane and Web of Science databases in accordance with a certain vocabulary and a previous formulation of inclusion and exclusion criteria. The selected articles were published between 2011 and 2021, with a research sample over 30 participants and excluding those who included genetic diseases that could cause metabolic alterations among their study population. Those that had been tested on animals or human tissues were also excluded.

Results: A total of 10.656 articles were found, of which 18 studies have been included: 5 cohort, 11 case-control and 2 meta-analysis.

Conclusion: Most endocrine disruptors showed an association of little significance with the development of hormone dependant pathologies. Only xenoestrogens halogenated compounds, polychlorinated biphenyls and perfluorinated phthalates have proven a moderate association with breast hormone-dependent cancer and polycystic ovary syndrome.

Keywords: Endocrine disruptor. Xenoestrogen. Phthalate. Hormone-dependent cancer. Polycystic ovary syndrome.

2. INTRODUCCIÓN

Los disruptores endocrinos (EDCs) son agentes exógenos capaces de actuar como hormonas, alterando el funcionamiento normal del sistema endocrino y generando efectos en la salud de un organismo o su progenie. Pueden ser inocuos, aunque su exposición se relaciona con un aumento en la población de obesidad, diabetes, cáncer e infertilidad (1). Se caracterizan por actuar a bajos niveles de concentración, no presentar una relación dosis-efecto lineal, tener largos periodos de latencia y poder actuar sinérgicamente con otras sustancias. Son muy lipofílicos, almacenándose durante un tiempo prolongado en el tejido adiposo, por lo que resulta muy complejo establecer unos niveles de exposición seguros para la población (2).

TIPOS DE DISRUPTORES ENDOCRINOS

El registro de disruptores endocrinos (EDCs) es muy heterogéneo, amplio y se encuentra en continuo crecimiento. En base a su origen se clasifican en (1):

- **Naturales.** Los fitoestrógenos y micoestrógenos son sustancias presentes en plantas y hongos, respectivamente. A pesar de que sus estructuras son no esteroideas, poseen acciones semejantes a los estrógenos humanos siendo los alimentos con mayor concentración la linaza, la soja y el tofu.
- **Sintéticos.** Diseñados con estructuras similares a los estrógenos, están presentes en diferentes productos, tales como pesticidas, plásticos, cosméticos, detergentes o fármacos (3).

En la siguiente figura se presentan los disruptores endocrinos más representativos de cada subgrupo, aunque una misma sustancia podemos encontrarla en varias de las categorías propuestas (Figura 1).

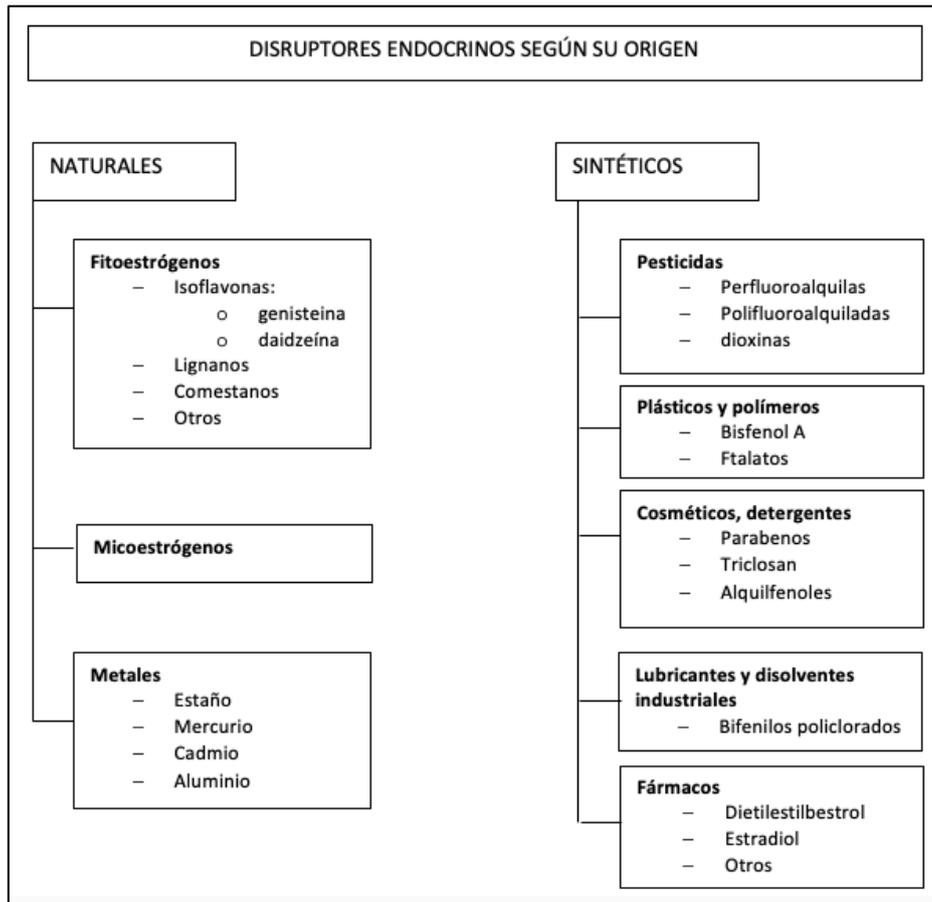


Figura 1. Clasificación de los disruptores endocrinos en base a su origen.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Estudiar los mecanismos de acción de los disruptores endocrinos (EDCs) resulta crucial para comprender cómo pueden alterar el sistema hormonal y favorecer el desarrollo de determinadas patologías. En los últimos años se han impulsado las investigaciones en este campo y se han podido determinar algunas de las funciones que ejercen estas sustancias químicas en el organismo, como:

- Hormonas sexuales: Estrógenos/ anti-estrógenos; Andrógenos/ anti-andrógenos. Este es uno de los efectos más estudiados en la literatura científica.
- Hormonas tiroideas.
- Factores que alteran la proliferación celular y diferentes rutas metabólicas energéticas, tales como la lipídica o la de los hidratos de carbono.
- Estimulantes del sistema inmunitario (2, 4).

Estos efectos miméticos son el resultado de la acción de los EDCs fundamentalmente a dos niveles moleculares:

- **A nivel del receptor nuclear.** Es la vía clásica. Las sustancias químicas se unen a los ligandos de los receptores hormonales estrogénicos, androgénicos, progestágenos o tiroideos para activar la transcripción genómica.
- **A nivel periférico.** Es la vía rápida o no genómica. Los EDCs se unen a receptores transmembrana acoplados a la proteína G (GPER), localizados en diversos tejidos como en la placenta, ovario, próstata, pulmón e hígado. El estradiol, la genisteína o el bisfenol A presentan una gran afinidad por este receptor, por lo que pequeñas dosis de estas sustancias (entre 1pm y 1nM) son suficientes para presentar efectos estrogénicos en un organismo, lo que las hace potencialmente más peligrosas respecto a la vía clásica (1, 5, 6).

Por otro lado, un mismo EDC puede ejercer diferentes funciones dependiendo de la concentración en la que se encuentre en el ser vivo. Así, a altas dosis (100-1.000.000 nanoMolar) un químico como el hexaclorobenceno puede inhibir determinadas hormonas mientras que a bajas dosis (1 nanoMolar) las puede estimular (2). Los efectos de los EDCs también dependen del sexo y periodo de desarrollo del individuo sobre el que actúan. De tal manera, que bajas concentraciones podrían causar efectos en etapas vulnerables, es decir, durante la etapa prenatal, niñez, adolescencia, embarazo o década anterior a la menopausia; sin tener repercusiones en otras edades (7).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

En la literatura científica se relacionan diversos efectos perjudiciales con la exposición a EDCs, entre los que se destacan:

1. Alteraciones metabólicas

El incremento en la población de enfermedades crónicas como la obesidad o la diabetes podría tener una relación con el aumento de productos químicos en el entorno.

Obesidad y diabetes mellitus.

Algunos de los EDCs, como los ftalatos o parabenos, son consideradas obesógenos, ya que su exposición se relaciona con un incremento en número y tamaño de los adipocitos. Estas sustancias químicas actúan sobre el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), uno de los reguladores involucrados en la adipogénesis, al facilitar la maduración de las células madre multipotentes en adipocitos (8). Adicionalmente, los EDCs al ser lipofílicos se acumulan en aquellos individuos con mayor tejido adiposo, por lo que la exposición a EDCs es un factor de riesgo para presentar un acumulo de otras sustancias químicas (9).

A su vez, el incremento de tejido adiposo favorece la infiltración de macrófagos con capacidad inflamatoria, que facilitan la liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de los adipocitos. Así, las citoquinas modifican el receptor tirosina quinasa de la insulina e interfieren en su vía de señalización, desencadenando una resistencia a la misma y generando un ambiente propicio para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (10).

Por otro lado, en estudios con animales, se ha establecido una relación entre ftalatos, bisfenol A o bifenilos y procesos autoinmunes como la diabetes tipo 1. Estos EDCs parecen desencadenar la apoptosis de las células beta pancreáticas y, favorecer cambios en la microbiota intestinal característicos del paciente diabético (8), los cuales presentan una menor diversidad y una mayor permeabilidad intestinal con respecto a los individuos sanos (11).

Pubertad precoz

La exposición a ftalatos o pesticidas organoclorados como el diclorodifeniltricloroetano (DDT), y su falta de regulación, en zonas como Méjico, Puerto Rico, África o Asia se ha relacionado con un incremento de la incidencia de la pubertad precoz debido a la estimulación de la hormona gonadotropina (12, 13). También se destaca que determinados alimentos, como la carne tratada con hormonas esteroideas, o productos cosméticos ricos en estrógenos, como el aceite de árbol de té o lavanda, pueden generar una feminización en los niños y una telarquia prematura en las niñas (14), aunque los

estudios hasta la fecha realizados no han podido demostrar esta hipótesis en seres humanos (15).

Alteraciones tiroideas.

Los EDCs pueden alterar la síntesis, transporte, metabolismo y la actividad de los receptores tiroideos, con las consiguientes repercusiones neurológicas que esto supone. Se han encontrado concentraciones inocuas de perclorato en el cuerpo humano, sobre todo en la leche materna. Esta sustancia es capaz de inhibir el sistema transportador de yodo (NIS) generando repercusiones en aquellas embarazadas con una función tiroidea baja, de tal manera que se relaciona una mayor concentración de perclorato con un mayor riesgo de padecer hipotiroidismo. Por otro lado, otros EDCs como los ftalatos presentan un efecto contrario, ya que aumentan la actividad del sistema transportador de yodo y de la captación de yodo, ocasionando hipertiroidismo (16).

2.-Alteraciones en el aparato reproductor

En el periodo de organogénesis y en la infancia, las hormonas actúan sobre el desarrollo y diferenciación celular de manera más contundente y la exposición durante estas etapas a EDCs puede generar **efectos negativos permanentes** en la salud que pueden manifestarse incluso décadas después de la exposición.

Se han hallado concentraciones importantes de diversas sustancias disruptoras en la sangre del cordón umbilical y líquido amniótico, lo que sugiere un transporte transplacentario de estas sustancias (1). Su exposición se relaciona con el desarrollo de **pólipos uterinos, adenocarcinoma de mama, quistes ováricos, adenosis vaginal, sarcoma cervical y una baja implantación embrionaria**. Por este motivo, en el año 2011 se prohibió la importación de productos que contuviesen bisfenol A (BPA), un componente plástico empleado principalmente en biberones, chupetes o juguetes infantiles (17). Estos hechos se extrapolan de estudios realizados con animales con una exposición importante a EDCs; ya que los estudios que incluían a humanos presentaban múltiples factores de confusión, tales como una pobre metodología y un tamaño muestral reducido (18).

Por otro lado, la exposición de EDCs también se relaciona con una disminución en la concentración de folículos primordiales, alteración del desarrollo del folículo primario, preantral, antral y del cuerpo lúteo. Lo que desencadena **problemas en la ovulación y fertilidad femenina**. De manera más concreta, los bifenilos policlorados (PCBs) se relacionan con metrorragias y los ftalatos con un aumento de abortos espontáneos, disminución en la implantación endometrial y viabilidad neonatal. La base fisiológica de estas alteraciones se sustenta en la actuación de los disruptores endocrinos a nivel del péptido hipotalámico kisspeptina, regulador de la hormona luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH) y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (19).

A todo lo mencionado, se suma la relación entre EDCs y el **síndrome de ovario poliquístico**, se observó mayor prevalencia en mujeres con mayores concentraciones de bisfenol A; **endometriosis**, en dietas ricas en soja y trabajadoras expuestas a procesos de combustión (dioxina); y **miomas** en mujeres expuestas a dietilbestirestrol (20, 21).

Por otro lado, la exposición de EDCs en el hombre se relaciona con el **síndrome de disgenesia testicular (TDS)**, término acuñado para describir la triada de cáncer testicular, descenso de la calidad seminal e hipospadias o criptorquidia. Las formas leves pueden presentarse solo como una oligospermia ($<20 \times 10^6 / \text{ml}$), hecho que presenta aproximadamente el 40% de la población joven. Mientras que las más graves se presentan con anomalías genéticas y cáncer testicular (Figura 2).

Estudios epidemiológicos demostraron un aumento de la incidencia de estos signos en la población general en las últimas generaciones, sobre todo en los hijos de trabajadores expuestos a plaguicidas. Por lo que se deduce que el aumento de disruptores endocrinos en el medio podría tener relación con este incremento de incidencia de infertilidad masculina y alteraciones en el desarrollo reproductor (22).

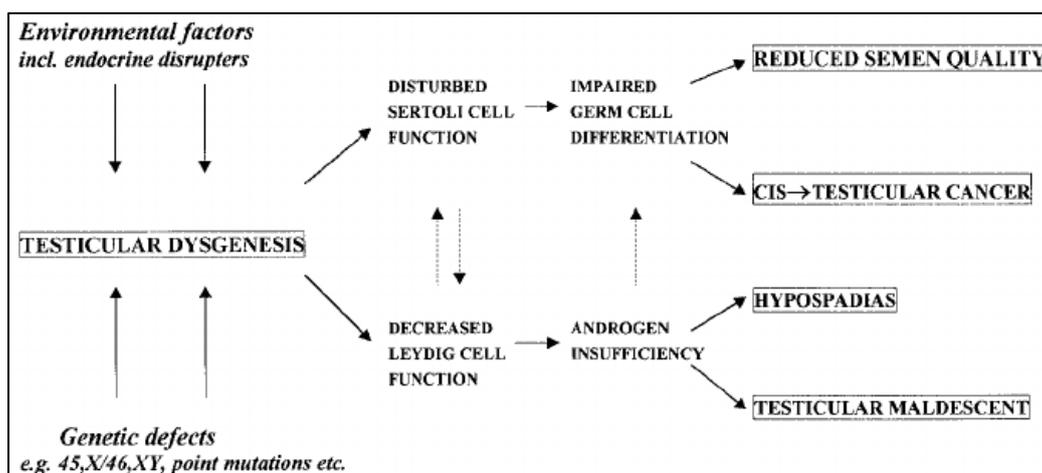


Figura 2. Patogénesis y manifestaciones clínicas del Síndrome de Disgenesia Testicular. Fuente: Adaptado de Olesen IA. Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21:462-478.

3.- Efectos carcinógenos

Los estrógenos generan especies reactivas de oxígeno, es decir, radicales libres con capacidad oxidativa, lo que inhibe la reparación del ADN, altera la proliferación celular e inactiva genes supresores por hipermetilación. La exposición de EDCs es un factor de riesgo para desarrollar **carcinomas hormonodependientes** como son el cáncer de mama, próstata, testículo o tiroides.

Cáncer de mama.

En las últimas décadas la incidencia de cáncer de mama ha aumentado considerablemente, sobre todo a partir de la incorporación de la mujer al mercado industrial, lo que hace sospechar de una relación entre EDCs y este cáncer (21).

La exposición de EDCs en periodos vulnerables se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de mama en edades posteriores, independientemente de la historia familiar de dicha enfermedad. Este hecho se relaciona con la capacidad de algunos EDCs de actuar como estrógenos y de alterar la morfología de la glándula mamaria, esto último solo demostrado en estudios in vitro con animales (21, 23).

Algunos de los EDCs relacionados con el cáncer de mama hormonodependiente son los bisfenilos policlorados, hidrocarburos aromáticos o policíclicos, dioxinas, furanos clorados y disolventes orgánicos en plaguicidas y sustancias industriales (23).

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es uno de los cánceres más frecuentes en el hombre. La próstata está controlada principalmente por andrógenos, aunque también es órgano diana para los estrógenos. Es por esto que niveles elevados de testosterona, y su metabolito dihidrotestosterona, constituyen un entorno favorable para que los EDCs con actividad estrogénica inicien y promuevan la carcinogénesis prostática.

Este hecho supuso la contraindicación de los estrógenos como tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración (24).

Cáncer de testículo

En las últimas décadas, el cáncer testicular ha aumentado su incidencia en los hombres entre 15-35 años, diagnosticándose en Europa 12 casos por 100.000 habitantes. Uno de los factores de riesgo más aceptados en su desarrollo es la concentración baja de andrógenos intraúterio, por lo que los EDCs con actividad antiandrogénica o estrogénica podrían favorecer esta neoplasia. Algunas de las sustancias químicas más destacadas son: los bifenilos policlorados, organoclorados como el DDT, y ftalatos; presentes en pesticidas, disolventes y plásticos (2).

Cáncer tiroideo

El carcinoma papilar de tiroides es la neoplasia tiroidea más frecuente y de mejor pronóstico. A pesar de que su incidencia es menor a la de otros tumores (1,18 por 100.000 habitantes) ha aumentado su diagnóstico, siendo la población femenina más susceptible de padecerlo. El hecho de que sea más frecuente en mujeres señala como factor de riesgo la exposición a estrógenos. De tal manera que, el incremento de esta neoplasia en la población, hace sospechar de factores externos con capacidad de mimetizar la acción de estrógenos u hormonas tiroideas, como son los disruptores endocrinos bifenilos policlorados, alquilfenoles o fármacos estrogénicos (2, 25).

4.-Otras alteraciones destacables

Efectos Cardiovasculares

Diversos estudios sustentan que fitoestrógenos, como la soja, son cardioprotectores al reducir la susceptibilidad de los lípidos a la oxidación, lo que deriva en una disminución significativa de los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en individuos con hipercolesterolemia leve. También presentan una acción calcio antagonista, disminuyendo la tensión arterial; e inhiben la adhesión y agregación plaquetaria, lo que reduce el riesgo de padecer procesos tromboembólicos (26, 27). Sin embargo, excederse en el consumo de estas sustancias puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, ya que actúan como obesógenos y diabetógenos (1, 8).

Efectos neurológicos

En las últimas décadas se ha detectado un aumento de alteraciones cognitivas en la población. Este hecho parece relacionarse con la mayor exposición en el medio a sustancia neurotóxica capaz de alterar los niveles de acetilcolinesterasa, disminuir la síntesis de serotonina y de dopamina, lo que supondría **alteraciones neurodegenerativas** como ocurre en la enfermedad de Parkinson o Alzheimer (28). También la exposición a EDCs se ha relacionado con el aumento de **niños con espectro autista, trastorno de déficit de atención, alteraciones del desarrollo motor, retraso del habla, problemas de aprendizaje y trastornos emocionales** (2).

Algunos de los EDCs parecen tener acciones neurotóxicas en el organismo son los bifenilos policlorados, polibromados, alquilfenoles, ftalatos, parabenos metales pesados; los cuales se encuentran en pesticidas, plásticos, cosméticos y otras sustancias industriales (2).

Efectos en la neuroinmunidad

Actualmente, existe poca información sobre los efectos que pueden ocasionar los disruptores endocrinos sobre el sistema neuroinmunológico. Sin embargo, al estar el sistema endocrino, neural e inmunológico estrechamente relacionados, una alteración en el sistema hormonal podría ocasionar un desequilibrio en los otros dos sistemas mencionados, favoreciendo el desarrollo de trastornos neuroinmunológicos muy

limitantes, como el síndrome de fatiga crónica, síndrome de fatiga postviral, fibromialgia o esclerosis múltiple. Algunos de los EDCs relacionados con estos efectos son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, los bifenilos policlorados o los metales pesados (2).

En la siguiente tabla se recogen algunos de los efectos adversos más notorios de los disruptores endocrino en la salud (tabla 1).

Sustancias	Efectos sobre la Salud												
	Salud reproductiva masculina	Pubertad precoz femenina	Fecundidad femenina	Síndrome de ovarios poliquísticos	Fertilidad femenina	Endometriosis	Fibroides uterinos	Cáncer de mama	Cáncer de próstata	Cáncer de testículos	Cáncer de tiroides	Neurotoxicidad durante el desarrollo	Síndrome metabólico
PCBs, PCDDs, PCDFs [±]	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
Éteres polibromados (PBDEs)	●	●					●			●		●	●
Compuestos perfluorados (PFCs)			●		●	●	●	●	●			●	●
DDT/DDE	●	●	●							●		●	●
Plaguicidas	●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●
Metales pesados	●	●	●		●		●	●				●	
Alquilfenoles, bisfenol A, parabenos		●		●	●	●					●	●	●
Ftalatos	●				●	●	●			●		●	●
Farmacéuticos estrogénicos	●				●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fitoestrógenos		●	●		●	●	●	●	●		●	●	
Organoestánicos												●	●

Tabla 1. Diferentes grupos de disruptores endocrinos y sus efectos sobre la salud humana . Fuente: Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer. Invest. clín [Internet]. 2016;57(1):77-92.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En las últimas décadas se ha producido un incremento de enfermedades hormonodependientes en los países industrializados, como son: el cáncer de mama, próstata, obesidad o diabetes mellitus; con tendencia a seguir aumentando en los próximos años. La Asociación Española Contra el Cáncer estima un incremento de 100.000 nuevos casos de neoplasias en el año 2040 respecto a la incidencia actual (29). De tal manera que, el aumento de estas patologías podría ser causa de una mayor exposición en el entorno a sustancias químicas, las cuales han demostrado tener efectos fisiopatológicos en el organismo.

Por ello, esta revisión bibliográfica busca identificar los diferentes disruptores endocrinos presentes en el medio y su impacto en la salud, con la finalidad de disminuir la incidencia de patologías crónicas que pueden reducir la calidad y esperanza de vida de la población.

OBJETIVOS

General

Determinar los efectos perjudiciales en la salud debidos a la exposición de sustancias químicas con capacidad endocrina, con el fin concienciar a la población sobre sus potenciales riesgos.

Específicos

1. Valorar si existe relación entre las alteraciones metabólicas y la exposición habitual a disruptores endocrinos.
2. Identificar si el aumento de las alteraciones congénitas y la infertilidad en la población están relacionadas con la exposición a disruptores endocrinos.
3. Evaluar si existe asociación entre la exposición a disruptores endocrinos y el desarrollo de determinados tipos de cáncer.
4. Identificar si la exposición a disruptores endocrinos se relaciona con trastornos del desarrollo neurológico en la infancia.

4. METODOLOGÍA

PROTOCOLO

Se desarrolló un protocolo sobre el diseño de la revisión y ejecución en el que se aúna un esquema de trabajo, la formulación de la pregunta clínica de investigación metodológica PICO, la clasificación de la misma y la elección de diseños de estudio apropiados a ella, la formulación de una estrategia de búsqueda en las principales bases de datos médicas electrónicas, la selección de criterios de inclusión y exclusión de artículos según contenido y validez interna, así como el procedimiento para aumentar la precisión de la estrategia de búsqueda primaria.

También se emplean las plantillas CASPe con el fin de realizar una lectura crítica de la evidencia científica de los artículos recopilados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN METODOLÓGICA (PICO)

El proyecto de investigación se inicia con una pregunta clínica general recogida bajo el acrónimo PICO, la cual se compone por cuatro términos específicos: P (paciente o problema), I (intervención), C (comparación), O (outcome). Formando así unas estrategias de búsqueda más precisas en las bases de datos (30). Así mismo, se debe prestar atención a los artículos recuperados, analizando que su diseño (validez interna) sea adecuado, confirmando la existencia de significación estadística ($p < 0,05$), relevancia clínica y validez externa.

La pregunta de investigación, formulada en esta revisión, fue:

¿Cuáles son los efectos perjudiciales de la exposición a disruptores endocrinos en pacientes sin patologías metabólicas previas?

Los términos específicos empleados se presentan en la siguiente tabla (tabla 2):

Población	Intervenciones	Comparaciones	Resultados
Pacientes sanos	Disruptores endocrinos	<ul style="list-style-type: none">– Entorno laboral libre de disruptores endocrinos– productos domésticos sin EDCs.– Sustancias industriales sin capacidad disruptora– Fármacos placebo	Enfermedades hormonodependientes

Tabla 2. Términos utilizados en el sistema PICO

A continuación, se comenta de manera más detalla, cada componente de la pregunta de investigación PICO:

Población. Se entiende por paciente sano aquel sin alteraciones genéticas diagnosticas que le predisponga al desarrollo de enfermedades endocrinas.

Intervenciones/comparaciones

- Contacto con disruptores endocrinos naturales y/o artificiales de manera habitual (>1 mes) frente a la no exposición.
- Empleo en el hogar de productos de limpieza, cosméticos o utensilios con sustancias químicas frente a la utilización de productos ecológicos sin capacidad hormonal.
- Industrias que emplean sustancias con EDCs frente al empleo de sustancias no disruptoras como las resinas de poliéster con fibras de vidrio o de poliuretano.
- Consumo de fármacos con capacidad de alterar el sistema hormonal frente a medicamentos placebo.

Resultados: Se busca determinar enfermedades relacionadas con la exposición a sustancias exógenas con capacidad endocrina.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Las bases de datos electrónicas de las que se recuperan los artículos incluidos en esta revisión son las siguientes: PubMed, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y Web of Science.

Se emplearon varios términos de búsqueda, incluyendo vocabulario controlado MeSH, en (1) endocrine disruptors [endocrine disrupting chemicals], (2) phytoestrogens, (3) disorder [disease] (4) cáncer [neoplasms], (5) testicular dysgenesis syndrome ["congenital abnormalities"], (6) infertility, (7) obesity (8) protective factors, (9) cardioprotective. Además del operador literal ("") y los booleanos AND, OR y NOT.

Pubmed	(Disorder [All Fields] OR cancer [All Fields] OR obesity [All Fields] OR "testicular dysgenesis syndrome" [All Fields] OR infertility [All Fields]) AND (endocrine disruptors [All Fields] OR phytoestrogens [All Fields]) NOT ("protective factor" [All Fields] OR cardioprotective [All Fields])
Cochrane	(Disorder): title, abstract, keyword OR (cancer) title, abstract, keyword AND ("endocrine disrupting chemicals"): title, abstract, keyword
Web of Science	(TS=(disorder OR cancer OR "testicular dysgenesis syndrome" OR infertility OR obesity) AND TS=(endocrine disruptors)) NOT TS=("protective factor" OR cardioprotective)

Tabla 3. Búsquedas empleadas en tres bases de datos electrónicas. TS= Tema.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Esta revisión consta de los estudios que cumplen los siguientes criterios:

1. Artículos publicados entre el año 2011 y 2021, con la finalidad de obtener información actualizada del tema.
2. Estudios redactados en inglés o español.
3. Artículos disponibles a texto completo y gratuito.

4. Exposición en el ámbito laboral, social o doméstico a disruptores endocrinos conocidos.
5. Investigaciones relacionadas con la sanidad y en sujetos humanos.
6. Estudios de más de 30 participantes en el grupo de intervención.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Artículos duplicados
2. Estudios realizados en animales o tejidos humanos.
3. Artículos que valoren a los disruptores endocrinos como objeto secundario de estudio.
4. Editoriales, cartas al editor y revisiones bibliográficas.
5. Pacientes con alteraciones genéticas que les hagan propensos a padecer enfermedades metabólico-endocrinas.
6. Artículos cuya evidencia científica procede de la opinión de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.
7. Estudios realizados en países con niveles atmosféricos de contaminación superiores a los recomendados por la Organización Mundial de la Salud.
8. Artículos que traten como objetivo principal el análisis de los costes económicos derivados de la exposición a disruptores endocrinos.

ESTIMACIÓN DE SESGO

El desarrollo de nuevos tipos de documentos y modos de presentar la evidencia clínica hacen necesaria una herramienta que permita realizar una lectura crítica de la misma. Las plantillas CASPe están compuestas por diez u once preguntas que, a su vez, se engloban en tres grandes cuestiones: *“¿Es válida esta evaluación?, ¿Cuáles son los resultados?, ¿Ayudarán los resultados a la compra o implantación de servicios para nuestra población o nuestros pacientes?”* (31).

A partir de la lectura crítica de los estudios epidemiológicos se elaboraron tablas de evidencia que reunían las principales características generales de los estudios incluidos en esta revisión:

- Título del artículo y nombre del primer autor.
- Nombre de la revista, año de la publicación y volumen.
- Diseño metodológico: objetivo del estudio, tipo de estudio y tamaño muestral.
- Población a estudio: criterios de inclusión y exclusión.
- Intervención realizada, comparación con otras intervenciones
- Duración del seguimiento (si consta)
- Resultados principales
- Limitaciones y eventos adversos.
- Calidad de la evidencia científica

La calidad de la evidencia científica puede ser: adecuada, moderada o escasa. Siguiendo criterios similares a los utilizados por la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Esta escala ayuda a clasificar los estudios dependiendo del nivel de evidencia y grado de recomendación, del riesgo de posibles sesgos cometidos y del beneficio de la medida estudiada (32).

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio
Ia	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
Ib	Ensayo clínico controlado y aleatorizado.
IIa	Estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.
IIb	Estudio casi experimental, bien diseñado.
III	Estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados (estudios comparativos, casos y controles).
IV	Documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.
Grado de recomendación	Nivel de Evidencia
A	Buena. Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib.
B	Moderada. Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III.
C	Regular. Recoge el nivel de evidencia IV.
X	Mala.

Tabla 4. Nivel de evidencia científica y grado de recomendación AHRQ. Fuente: AHRQ. Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. Rockville: AHRQ; c2012 [actualizada 2018; citada 3 febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/index.html>

5. RESULTADOS

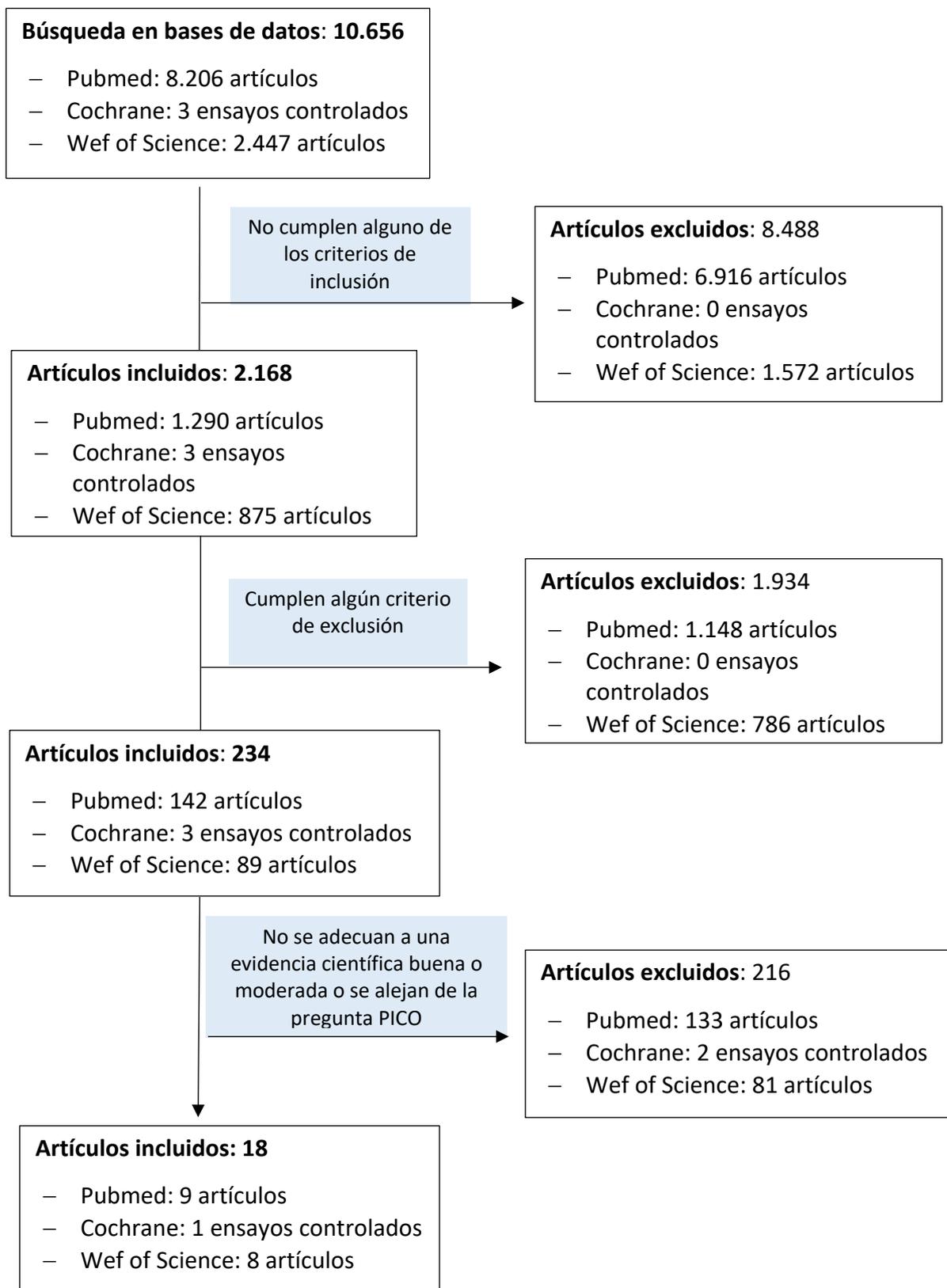


Figura 3. Diagrama de flujo de los resultados obtenidos

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

El diagrama de flujo recoge el total de artículos obtenidos en cada uno de los pasos que se han seguido para recopilar los 18 artículos finales, objeto de análisis.

Primer paso. Se realizan las estrategias de búsqueda expuestas en la tabla 3, que permiten recuperar un total de 10.656 artículos, de los cuales, 8.206 proceden de la base de datos Pubmen, 3 de Cochrane y 2.447 de Web of Science. A continuación, se excluyen un total de 8.488 artículos por no adecuarse a los criterios de inclusión redactados en el apartado de metodología de esta revisión.

Segundo paso. Se continua con la lectura del título y resumen de los 2.168 artículos incluidos, de los cuales, 1.290 artículos son de Pubmed, 3 de Cochrane y 875 de Web of Science. Se eliminan la suma de 1.934 escritos, la totalidad por ser artículos duplicados, no presentar a los disruptores endocrinos como objeto principal del estudio, sino como una causa secundaria a la patología en cuestión o ser una hipótesis planteada por los autores, realizar los estudios en animales, “in vitro” o ser revisiones bibliográficas.

Tercer paso. Se realiza una lectura completa de los 234 artículos restantes, incluidos 142 de Pubmed, 3 de Cochrane y 89 de Web of Science. En este proceso se excluyen 216 artículos por distanciarse de la pregunta de investigación que se pretende responder en esta revisión, ser ensayos clínicos en desarrollo y, la mayoría, por no adecuarse a una evidencia científica considerada como buena o moderada según la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) expuesta en la tabla 4.

Finalmente, se obtienen un total de 18 artículos, de los cuales, 5 son cohortes, 11 son casos-contróles y 2 son metaanálisis de Web of Science.

ANÁLISIS CATEGORIAL

Los 18 estudios incluidos en la revisión pueden clasificarse según los efectos perjudiciales en el organismo (tabla 5) y el ámbito de exposición (tabla 6).

EFFECTOS PERJUDICIALES	Estudios de referencia
Alteraciones metabólicas	Cárdenas A, et al; Liew Z, et al; Ribeiro C, et al; Marks KJ, et al.
Alteraciones del aparato reproductor	Rantakokko P et al; Wu H et al; Bonde JP et al; Akin L, et al; Vagi SJ, et al; Upson K, et al.
Efectos carcinógenos	Acheampong T et al; Pastor-Barriuso R et al; Peremiquel-Trillas P et al; Li L, et al; Deziel NC, et al.
Alteraciones neurológicas	Hamra GB, et al; Lyall K, et al; Miodovnik A et al.

Tabla 5. Efectos perjudiciales de los disruptores endocrinos en el organismo

ÁMBITO DE EXPOSICIÓN	Estudios de referencia
Laboral	Acheampong T et al; Peremiquel-Trillas P et al; Bonde JP et al; Ribeiro C et al.
Doméstico	Liew Z, et al; Rantakokko P et al; Wu H, et al; Pastor-Barriuso R, et al; Miodovnik A, et al; Bonde JP, et al; Ribeiro C, et al; Akin L, et al.
No conocido	Cárdenas, et al; Marks KJ, et al; Vagi SJ, et al; Upson K, et al; Li L, et al; Deziel NC, et al; Hamra GB, et al; Lyall K, et al

Tabla 6. Ámbito de exposición a los disruptores endocrinos.

<p>Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País. Associations of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances with incident Diabetes and Microvascular Disease. Cárdenas A, et al. Diabetes care. 2019; 42(9). Realizado en Estados Unidos.</p>				
<p>Objetivo del estudio: detectar la asociación existente de las sustancias perfluoroalquilo y polifluoroalquilo con la incidencia de diabetes y enfermedad microvascular y si la modificación en el estilo de vida puede reducir esta asociación.</p>				
<p>Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.</p>	<p>Criterios de inclusión/exclusión</p>	<p>Intervención/comparación</p>	<p>Resultados</p>	<p>Limitaciones</p>
<p><u>Tipo de estudio:</u> Cohorte</p> <p><u>Duración:</u> 15 años</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 957 participantes</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacientes con concentraciones de glucosa en ayunas de 95-125 mg / dL y a las 2 horas de 140-199 mg/dL tras ingerir 75 gr de glucosa - ≥ 25 años - IMC ≥ 24 (≥ 22 en asiáticos) <p><u>Criterios de exclusión:</u> Pacientes o progenitores con Diabetes mellitus tipo 2, nefropatía, retinopatía, neuropatía o fumadores</p>	<p><u>Intervención:</u> dieta hipocalórica y actividad física (150 min/semana a intensidad moderada) con la finalidad de reducir a un 7% el peso inicial.</p> <p><u>Comparación:</u> Grupo sometido a medicación placebo dos veces al día</p>	<p>En el grupo control se incrementó la concentración perfluoroalquilos en plasma un 0,96 ng/ml, lo que parece ser un factor de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2 (RR: 1,14; IC al 95%: 1,04-1,25) y enfermedad microvascular (RR:1,17; IC al 95%:1,05-1,31). Sin embargo, en el grupo de intervención se apreció un incremento de 0,31 ng/ml respecto a los niveles de perfluoroalquilos basales sin apreciarse relación con el desarrollo de Diabetes Mellitus (RR: 1,01; IC al 95%: 0,92-1,11) o enfermedad microvascular.</p>	<p>Resultados posiblemente no extrapolables a la población general, ya que la muestra tiene sobrepeso u obesidad. No se estudió la fuente de exposición a los EDCs. No se valoraron otros disruptores endocrinos que podían influir en el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2. Solo se muestran los perfluoroalquilo y polifluoroalquilo plasmáticos relacionados con los resultados.</p>

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.

Prenatal exposure to Acetaminophen and overweight in childhood. Liew Z, et al. Obesity. 2019; 27(8). Realizado en Dinamarca.

Objetivo del estudio: valorar la relación presente entre el sobrepeso infantil y la exposición prenatal a acetaminofén (paracetamol)

Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipo de estudio:</u> Cohorte histórica</p> <p><u>Duración:</u> 11 años</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 55.061 participantes</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u> Niños nacidos entre 1996 y 2002 cuyas madres han consumido acetaminofén en cualquier trimestre del embarazo.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Niños cuyas mediciones de peso y altura fueron tomadas con una diferencia de más de 3 meses o no habían tomado una de estas dos medidas - Consumo de antibióticos durante el embarazo 	<p><u>Intervención:</u> uso de acetaminofén durante el embarazo</p> <p><u>Comparación:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - no consumo de acetaminofén en ningún trimestre del embarazo - consumo de otros analgésicos 	<p>Existe asociación entre la exposición prenatal a paracetamol, en los tres trimestres de embarazo, y el sobrepeso en niñas de 11 años (RR:1,31; IC al 95%:1,10-1,56; p<0,001), sin poder establecer una relación clara en niños.</p>	<p>Posibles resultados influidos por el Sesgo de memoria, al ser las madres las que informan del consumo de paracetamol durante el periodo de embarazo, lo que deriva en una clasificación incorrecta y resultados erróneos. Por otro lado, no se proporcionó información sobre el número exacto de pastillas y dosis tomada, limitando así el análisis de exposición dosis-respuesta.</p>

<p>Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País. Association between the exposure to phthalates and adiposity: A meta-analysis in children and adults. Ribeiro C, et al. Environmental Research. 2019;179. Realizado en Portugal.</p>				
<p>Objetivo del estudio: resumir los estudios publicados que relacionen la exposición a ftalatos y la adiposidad tanto en niños como en adultos.</p>				
Tipos de estudios. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipo de estudio:</u> Metaanálisis formado por: 29 estudios observacionales, la mayoría transversales</p> <p><u>Tamaño muestral</u> No se especifica</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - individuos sanos - estudios relacionados con los ftalatos y adiposidad - estudios que presenten medidas de asociación <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - estudios realizados en animales - artículos de revisión, editoriales, comentarios o informes de casos. - Estudios en mujeres embarazadas 	<p><u>Intervención:</u> Exposición a ftalatos y medición de la adiposidad mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMC - circunferencia de cintura en cm - relación cintura-cadera. <p><u>Comparación:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar plásticos u otras sustancias domesticas con ftalatos 	<p>Los 29 estudios del metaanálisis comprenden 16 tipos de ftalatos, los cuales, presentaron tanto relaciones positivas como negativas o nulas respecto a la adiposidad.</p> <p>La única sustancia que demostró una relación positiva estadísticamente significativa fue el ftalato de mono (2-etil-5carboxipentil). Presentando el resto de sustancias estudiadas una asociación no significativa, lo que parece relacionarse con la capacidad de los ftalatos para almacenarse en el tejido adiposo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios con medidas no compatibles de ftalatos - Sesgo de medida no diferencial. La semivida de los ftalatos es corta, por lo que la relación entre la exposición y la ganancia de adiposidad puede estar infravalorada. - Posible sesgo de causalidad inversa en los resultados con asociación negativa. - Estudios no estratificados por sexo y edad. - Carencia de estudios longitudinales

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.

Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. Marks KJ, et al. Environmental Research. 2017; 155.
Realizado en: Reino Unido.

Objetivo del estudio: estudiar la asociación entre las concentraciones maternas de fitoestrógenos durante el embarazo y la menarquia precoz de la descendencia.

Tipos de estudios. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipo de estudio:</u> Casos-contróles anidado en una cohorte</p> <p><u>Tamaño muestral</u></p> <p>Casos: 172 de menarquia precoz (antes de los 11,5 años)</p> <p>Contróles: 195</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los progenitores debían haber completado al menos dos cuestionarios sobre la pubertad de sus hijas. - Edad de las hijas entre 8-13 años. - Muestras de orina materna recogidas durante el embarazo. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Falta de concentración de creatinina en las muestras de orina. 	<p><u>Intervención:</u> hijas con menarquia precoz y determinación de los fitoestrógenos de la orina de las madres durante su gestación</p> <p><u>Comparación:</u> hijas con menarquia después de los 11,5 años y determinación de los fitoestrógenos de la orina de las madres durante su gestación.</p>	<p>Se determinaron 6 fitoestrógenos en la orina de las madres durante su embarazo: genisteína (62,1 µg / g), daidzeína (184,8 µg / g), equol (4,31 µg / g), O-desmetilangolensina (13,0 µg / g), enterodiol (76,1 µg / g) y enterolactona (911,7 µg / g).</p> <p>Los resultados obtenidos fueron contradictorios, ya que se estableció una asociación entre mayores niveles de O-esmetilangolensina y menarquia precoz (OR:1,89; IC del 95%: 1,04–3,42) y concentraciones más altas de enterodiol se relacionaron con menarquias más tardías (OR:0,47; (IC del 95%: 0,26-0,83.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se recolectó una única muestra de orina de la madre embarazada. - La muestra de orina se tomó indistintamente del periodo gestacional de cada embarazada. - No se determinó la edad de menarquia de algunos controles. - No se evaluó la dieta de las hijas de las gestantes, en especial alimentos con concentraciones altas de fitoestrógenos que pudieron influir en la edad de la menarquia.

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.

Association of placenta organotin concentrations with congenital cryptorchidism and reproductive hormone levels in 280 newborn boys from Denmark and Finland. Rantakokko P, et al. Human Reproduction. 2013; 28(6). Realizado en Dinamarca y Finlandia (estudio binacional).

Objetivo del estudio: determinar si las sustancias organoestánnicas presentes en la placenta tienen una relación con la criptorquidia congénita en Dinamarca y Finlandia.

Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipo de estudio:</u> Casos y controles anidado en una cohorte</p> <p><u>Duración:</u> 4 años</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> Dinamarca: 39 casos y 129 controles. Finlandia: 56 casos y 56 controles</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Niños con criptorquidia uni o bilateral - Edad entre 3 y 18 meses <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - testículo retráctil - testículo descendido 	<p><u>Intervención:</u> exposición a compuestos organoestánnicos.</p> <p><u>Comparación:</u> Agua libre de sustancias con estaño.</p>	<p>Se obtienen resultados contradictorios, ya que en la muestra danesa parece existir asociación entre criptorquidia y exposición a sustancias organoestannicas (a concentración de 0,10-0,14 ng/g en la placenta se calculó un OR para criptorquidia de 3,13; con IC al 95%: 1,19-8,26). Mientras, en la muestra finlandesa, no se demuestra relación a pesar de existir mayores concentraciones de estos disruptores (OR: 0,61; IC al 95%:0,18-2,39).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño muestral reducido, que podría limitar la validez externa de los resultados. - Posibilidad de haber realizado una clasificación errónea de la exposición, ya que no se pudo determinar, en la mayoría de los casos, la cuantificación exacta de organoestanno, por estar a concentraciones por debajo del límite de detección.

<p>Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País. Parental contributions to early embryo development: influences of urinary phthalate and phthalate alternatives among couples undergoing IVF treatment. Wu H, et al. Human Reproduction. 2017; 32(1). Realizado en Estados unidos (Massachusetts)</p>				
<p>Objetivo del estudio: evaluar la asociación entre la disminución en la calidad del embrión y la concentración de ftalatos en la orina de los progenitores sometidos a fecundación in vitro.</p>				
<p>Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.</p>	<p>Criterios de inclusión/exclusión</p>	<p>Intervención/comparación</p>	<p>Resultados</p>	<p>Limitaciones</p>
<p><u>Tipo de estudio:</u> Cohorte</p> <p><u>Duración:</u> no data</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 50 parejas</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Parejas subfértiles – Hombre entre 18-55 años y mujer ≤ 40 años – Esperma fresco <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hombre con vasectomía – Parejas homosexuales 	<p><u>Intervención:</u> ftalatos en orina</p> <p><u>Comparación:</u> orina sin ftalatos o alternativas a los ftalatos</p>	<p>La concentración de ftalatos en la orina de los progenitores varones se relaciona con un blastocisto de menor calidad (OR: 0,39; IC del 95%: 0,26-0,60; p <0,01), sin darse esta asociación en la mujer. Sin embargo, esta influencia negativa no se observa en la etapa de escisión, es decir, antes del día tercero del desarrollo embrionario, en el que todavía no se ha activado el genoma cigótico, pudiendo ser esta la causa de que el ftalato sea pernicioso en la etapa blastocisto y no antes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Tamaño muestral escaso. – Posible sesgo de selección, ya que la muestra se obtuvo de una clínica de fertilidad. – Sesgo de clasificación no diferencial por Vida media corta de los ftalatos

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. Bonde JP, et al. Human Reproduction Update. 2016; 23(1). Realizado en Estados Unidos, Dinamarca y Suecia				
Objetivo del estudio: sintetizar sistemáticamente las publicaciones que tratan sobre el riesgo de criptorquidia, hipospadia, oligospermia y cáncer testicular tras la exposición en el útero o del lactante a disruptores endocrinos que producen reacciones adversas en el organismo sano.				
Tipos de estudios. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipo de estudio:</u> Metaanálisis formado por:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 24 estudios Casos y controles anidados en grandes cohortes - 2 estudios de cohorte - 2 estudios transversales <p>Número de casos: 671 criptorquidia, 570 hipospadias, 1205 cáncer testicular</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - EDCs con reacciones adversas demostradas.¹ - Criptorquidia, hipospadias, cáncer testicular y oligospermia - Exposición en el útero o postnatal - Verificación con examen médico <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudio experimental - Estudios ecológicos - Estudios que traten mecanismos endocrinos 	<p><u>Intervención:</u> Exposición a 60 EDCs, con reacciones adversas demostradas.</p> <p><u>Comparación:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - EDCs no incluidos en la lista de sustancias preregistradas en la Agencia Europea de sustancias Químicas. - No exposición a EDCs 	<p>Se incluyen 28 artículos, en los que se estiman 85 relaciones de riesgo entre EDCs y trastornos reproductivos masculinos.</p> <p>Al evaluar el diclorodifenildicloroetileno (DDE) de manera individual, un derivado del DDT, se observa una fuerza de asociación significativa entre la exposición del químico y el trastorno reproductivo masculino (OR:1,35; IC al 95%: 1,04-1,74). Mientras que esta asociación no fue significativa al valorar a los EDCs de forma general (OR es de 1,11; IC al 95% de 0,91-1,35). Por lo que se cuestiona el papel de los mismos en la etiopatogénesis de trastornos reproductivos masculinos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de selección. Falta de respuesta superior al 10%. - Posible sesgo de publicación revelado por las gráficas en embudo. - Sesgo de información incorrecta diferencial y posible sobreestimación de la causa. - Sesgo por factor de confusión. No se tuvo en cuenta la edad materna, paridad, hábito tabáquico de la madre, abstinencia sexual, clase social y etnia

¹European Chemical Agency (ECHA). List of pre-registered substances. Brussels: European Commission; c2011. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/pre-registered-substances>

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.

Endocrine disruptors and Polycystic Ovary Syndrome: Phthalates. Akin L, et al. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020;12(4). Realizado en: Turquía.

Objetivo del estudio: determinar si los ftalatos pueden favorecer el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico (SOP) y, a su vez, otras alteraciones metabólicas en adolescentes con SOP.

Tipos de estudios. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipos de estudio</u> Casos- controles</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> Casos: 63 - Obesas: 36 - Normopeso:27</p> <p>Controles: 61 - Obesas: 35 - Normopeso: 26</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u> - Edad entre 13 y 19 años. - Metrorragias y/o hirsutismo.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> - Enfermedad grave - Tratamiento con insulina, metformina o antiandrógenos en el pasado o actualmente.</p>	<p><u>Intervención:</u> ftalatos en orina y resistencia a la insulina.</p> <p><u>Comparación:</u> No exposición a ftalatos y no resistencia a la insulina.</p>	<p>Las concentraciones de ftalatos fueron similares en el grupo con síndrome de ovario poliquístico y el grupo control.</p> <p>Los niveles de di-2-etilhexil ftalato en el grupo con síndrome de ovario poliquístico fue de 2,62 µg/mL y en el grupo control de 2,71 µg/mL; y de mono di-2-etilhexil ftalato de 0,23 µg/mL y 0,36 µg/mL, respectivamente (p<0,05). Por lo que no se pudo establecer una relación entre síndrome de ovario poliquístico y la concentración a ftalatos.</p> <p>Sin embargo, en adolescentes con síndrome de ovario poliquístico niveles mayores de ftalatos se asocian a mayor riesgo de dislipemia y resistencia a la insulina, siendo mayor la relación en obesos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Recogida de una única muestra de orina. - Medición de la glucosa y ftalatos en diferentes etapas del ciclo menstrual. - Tamaño muestral reducido.

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.
 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. Vagi SJ, et al. BMC Endocrine Disorders. 2014, 14:86.
 Realizado en: Estados Unidos.

Objetivo del estudio: estudiar si las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan mayores concentraciones de EDCs.

Tipos de estudios. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/ exclusión	Intervención/ comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipos de estudio</u> Casos- controles</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> Casos: 52</p> <p>Controles: 50</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres entre 18-45 años. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres embarazadas. - Uso de anticonceptivos orales. - Diabetes. - Menopausia 	<p><u>Intervención:</u> Exposición a difenilo bromado éteres, bifenilos policlorados, plaguicidas organoclorados y compuestos perfluorados, ftalatos o bisfenol A</p> <p><u>Comparación:</u> No exposición a EDCs</p>	<p>Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico presentaron concentraciones mayores de bifenilos policlorados (4,1µg/L) y perfluorados ftalatos (8,2 µg / L), respecto a las pacientes controles (2,3 µg/L y 4,9 µg / L). Sin embargo, el grupo con síndrome de ovario poliquístico tuvo concentraciones menores de monobenzilo ftalatos (7,5 µg / L), respecto a los controles (11,7 µg / L).</p> <p>Por lo tanto, se establece una asociación entre la exposición a bifenilos policlorados o perfluorados ftalatos y síndrome de ovario poliquístico (OR: 5,8; IC al 95%:1,41-28,11 y OR: 6,9; IC al 95%: 1,71-32,96) y niveles bajos de monobenzilo ftatato (OR:0,14; 0,03-0,54).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño muestral reducido. - Posible sesgo por factor de confusión que sobreestime la relación causal entre los EDCs y el síndrome del ovario poliquístico. - Toma de única muestra de orina y suero para determinar la concentración de los EDCs

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.
 Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study. Upson K, et al. Environ Health Perspect. 2013;121. Realizado en: Estados Unidos

Objetivo del estudio: determinar la relación entre la exposición a pesticidas organoclorados y el riesgo de endometriosis.

Tipos de estudios. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipos de estudio</u> Casos- controles</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> Casos: 248</p> <p>Controles: 538</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres entre 18 y 49 años. - Endometriosis confirmada por cirugía. - Diagnosticadas entre 1996 y 2001. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres histerectomizadas - Menopausia - Mujeres diagnosticas previamente de endometriosis. 	<p><u>Intervención:</u> Exposición a pesticidas organoclorados.</p> <p><u>Comparación:</u> No exposición a disruptores endocrinos.</p>	<p>Se relaciona un mayor riesgo de endometriosis con mayores concentraciones en suero de pesticida organoclorado β-hexaclorociclohexan (OR:1,7; IC al 95%:1-2,8), siendo estadísticamente significativo solo en las endometriosis ováricas (OR:2,5; IC al 95%: 1,5-5,2)</p>	<p>Posible sesgo de confusión, al no valorarse otros disruptores endocrinos.</p>

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.
 Occupational exposure to endocrine disrupting substances and the risk of breast Cancer: the Singapore Chinese health study. Acheampong T, et al. BMC Public Health. 2018; 18:929. Realizado en Singapur

Objetivo del estudio: examinar la asociación entre disruptores endocrinos presentes en el ámbito laboral y el desarrollo de cáncer de mama

Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<u>Tipo de estudio:</u> Cohorte <u>Duración:</u> 23 años <u>Tamaño muestral:</u> 33.458 personas	<u>Criterios de inclusión:</u> – Mujeres de 45 a 74 años – Dialecto cantonés o hokkien. <u>Criterios de exclusión:</u> – Mujeres con cáncer de mama invasivo – Dieta no detallada	<u>Intervención:</u> exposición ocupacional a: clorofenol, metales pesados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, pesticidas, solventes orgánicos, colorantes, bisfenol A, ftalatos, resinas sintéticas, alquilfenoles, fenilfenol y retardantes de llama bromados <u>Comparación:</u> No exposición a disruptores endocrinos en el ámbito laboral.	<p>No se ha demostrado una asociación significativa entre la exposición a estos disruptores endocrinos y el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres trabajadoras del Estudio de Salud Chino de Singapur.</p> <p>Además, se rechaza la hipótesis de que la exposición combinada acumulada de disruptores endocrinos se asocie a un mayor riesgo de cáncer de mama, tanto a concentraciones: altas (RR: 0,94; IC al 95%: 0,66-1,35), media (RR: 1,03; IC al 95%: 0,77-1,08) o baja (RR: 0,74; IC al 95%: 0,48-1,13).</p>	<ul style="list-style-type: none"> – No se analizaron los subtipos moleculares de cáncer de mama, suponiendo esto una limitación en la interpretación de los resultados. – Posible sesgo de clasificación no diferencial, ya que la mayoría de las sustancias se encontraron en concentraciones bajas, limitando la capacidad para examinarlas.

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.
 Total effective xenoestrogen burden in serum samples and risk for breast Cancer in a population-Based multicase–Control Study in Spain. Pastor-Barriuso R, et al. Environmental Health Perspectives. 2016; 124(10). Realizado en España.

Objetivo del estudio: detectar los efectos estrogénicos combinados de xenoestrógenos en suero y el riesgo de cáncer de mama.

Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipo de estudio:</u> Casos y controles</p> <p><u>Duración:</u> 5 años</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 186 casos y 196 controles</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Cáncer de mama incipiente (casos) – Edad entre 20-85 años <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Cáncer de mama tratado – Otros canceres 	<p><u>Intervención:</u> Exposición a xenoestrógenos organohalogenados (formado por: pesticidas organoclorados, bifenilos policlorados y bisfenoles halogenados) y polares (formado por: bisfenoles no halogenados, polifenoles -hexano)</p> <p><u>Comparación:</u> No exposición a EDCs</p>	<p>Este estudio demuestra una fuerte asociación entre la carga en suero de xenoestrógenos totales y el riesgo de cáncer de mama, sin poder demostrarlo para concentraciones individuales.</p> <p>Se valoró la carga total de xenoestrógeno (fracción alfa o organohalogenados y fracción beta o polares) y se demostró que a niveles >0,5 Eeq pM/ml la fracción alfa aumentaba el riesgo de cáncer de mama (OR: 3,45; IC a 95%: 1,50-7,97). Mientras que la fracción beta aumentaba el riesgo de cáncer a valores entre 2 y 4 Eeq pm/ml (OR: 4,01; IC al 95%: 1,88-8,56), sin demostrar asociación a niveles más altos (OR: 1,75; IC a 95%: 0,65-4,71).</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Sesgo de selección, ya que la mayoría de las mujeres que participaron tenían un nivel educativo alto. – Posible sesgo de causalidad inverso, ya que se tomaron las muestras posteriores al diagnóstico de cáncer. – No se pudo determinar los niveles de estrógenos en todas las muestras.

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.
 Bisphenol A exposure and risk of thyroid nodules in Chinese women: A case-control study. Li L, et al. Environment International. 2019;126. Realizado en: China.

Objetivo del estudio: determinar si existe asociación entre la exposición a bisfenol A y los nódulos tiroideos en mujeres chinas.

Tipos de estudios. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<u>Tipos de estudio</u> Casos- controles. <u>Tamaño muestral:</u> Casos: 705 Controles:711	<u>Criterios de inclusión:</u> - Mujeres mayores de 18 años. - Mujeres chinas <u>Criterios de exclusión:</u> - Haber sido sometida a intervenciones tiroideas. - Tomar amiodarona, interferón, levotiroxina y/o estrógenos.	<u>Intervención:</u> Exposición a bisfenol A <u>Comparación:</u> No exposición a bisfenol A.	El estudio determina un mayor riesgo de presentar nódulos tiroideos en mujeres con concentraciones de bisfenol A en orina y anticuerpos tiroideos positivos (OR: 2,80; IC al 95%: 1,90-4,12). Sin embargo, parece no existir asociación entre mujeres con anticuerpos tiroideos negativos, bisfenol A y nódulos tiroideos.	- Toma de una única muestra de orina. - Posibles factores de confusión diferentes a las valoradas en el estudio (edad, IMC, LDL, HDL, triglicéridos o yodo)

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País.

A case-control study of exposure to organophosphate flame retardants and risk of thyroid cancer in women. Deziel NC, et al. BMC Cancer. 2018; 18(637). Realizado en: Estados Unidos.

Objetivo del estudio: determinar la relación entre el cáncer de tiroides papilar y los retardantes de llama organofosforados, presentes en plásticos y tejidos.

Tipos de estudios. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipos de estudio</u> casos-controles</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> casos: 100 controles: 100</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres entre 21-84 años diagnosticas de cáncer de tiroides. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tener otros canceres, excepto melanoma. 	<p><u>Intervención:</u> Exposición a retardantes de llama organofosforados</p> <p><u>Comparación:</u> No exposición a sustancias químicas.</p>	<p>No parece existir relación entre retardantes de llama organofosforados y el cáncer de tiroides papilar (IC al 95% nulo en todos los metabolitos estudiados). De tal manera que las pacientes con cáncer de tiroides tuvieron concentraciones similares de disruptores endocrinos que el grupo control.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño muestral reducido. - Medida en un único tiempo del disruptor endocrino en estudio.

<p>Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País. Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study. Peremiquel-Trillas P, et al. Environment International. 2019; 22:389-399. Realizado en España.</p>				
<p>Objetivo del estudio: estudiar si la exposición laboral a compuestos alquilfenólicos influye en el riesgo de cáncer de mama y próstata.</p>				
<p>Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.</p>	<p>Criterios de inclusión/exclusión</p>	<p>Intervención/comparación</p>	<p>Resultados</p>	<p>Limitaciones</p>
<p><u>Tipo de estudio:</u> Casos y controles</p> <p><u>Duración:</u> 5 años</p> <p><u>Tamaño muestral:</u></p> <p>Casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer mama:1.513 - Cáncer próstata: 1.095 <p>Controles: 3.055</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama incipiente - Cáncer de próstata - Sujetos caucásicos - Trabajadores entre los años 1931-2014 <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujetos con dificultades para la comunicación - Enfermedad mental - Discapacidad física - Sin ocupación laboral o no remunerada (amas de casa) 	<p><u>Intervención:</u> exposición ocupacional a compuestos alquilfenólicos</p> <p><u>Comparación:</u> No exposición de compuestos alquilfenólicos tanto en el ámbito doméstico como laboral</p>	<p>Se sugiere una asociación entre la exposición ocupacional a compuestos alquilfenólicos y el riesgo de desarrollar cáncer de mama (OR:1,23; IC al 95%:1,01-1,48), sin demostrarse una asociación significativa con el cáncer de próstata (OR: 1,15; IC al 95%: 0,88-1,59).</p> <p>También se aprecia un aumento del riesgo con tiempos de exposición cortos (< de 6 años) (OR: 1,34; IC al 95%: 1,01-1,77), sin ser el riesgo directamente proporcional a los años de exposición.</p>	<p>Baja sensibilidad del suero para detectar compuestos alquilfenólicos y riesgo de contaminación de las muestras.</p>

<p>Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to autism spectrum disorder and intellectual disability. Hamra GB, et al. Epidemiology. 2019; 30(3). Realizado en: Estados Unidos.</p>				
<p>Objetivo del estudio: estudiar si existe asociación entre la exposición prenatal a diferentes disruptores endocrinos y el desarrollo de trastorno del espectro autista y/o discapacidad intelectual.</p>				
Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipo de estudio:</u> Casos-controles.</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> Casos: - Autismo: 491 - Discapacidad intelectual sin autismo: 155</p> <p>Controles: 373</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Muestras de suero de la madre gestante - Niños entre 4 y 9 años. - Coeficiente intelectual de la descendencia <70 sin causa conocida (solo en el grupo con discapacidad intelectual) <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de la muestra de suero de la gestante. 	<p><u>Intervención:</u> Exposición materna, durante la gestación, a disruptores endocrinos.</p> <p><u>Comparación:</u> No exposición.</p>	<p>No existe asociación entre la exposición a disruptores endocrinos durante el embarazo y descendencia con autismo o discapacidad intelectual (OR cerca del 1 o del valor de no significación).</p> <p>Las sustancias químicas evaluadas en el suero de la gestante fueron: 31 bifenilos policlorados, 9 pesticidas organoclorados, 8 perfluoroalquilos, 9 éteres y 1 bifenilo polibromado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de medida de los disruptores endocrinos en algún trimestre de embarazo, ya que puede existir relación entre el periodo de exposición y el desarrollo del autismo. - Posible sesgo de confusión, ya que no se valoró el IMC antes del embarazo. - Sesgo de medida no diferencial, ya que algunos EDCs no pudieron medirse al estar a bajas concentraciones, pudiéndose infraestimar la asociación.

<p>Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: association with autism spectrum disorder and intellectual disability. Lyall K, et al. Environmental Health Perspectives. 2017; 125(3). Realizado en: Estados Unidos.</p>				
<p>Objetivo del estudio: determinar si existe relación entre la exposición prenatal a bifenilos policlorados y/o plaguicidas organoclorados y el desarrollo del trastorno del espectro autista y discapacidad intelectual sin autismo.</p>				
<p>Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.</p>	<p>Criterios de inclusión/exclusión</p>	<p>Intervención/comparación</p>	<p>Resultados</p>	<p>Limitaciones</p>
<p><u>Tipo de estudio:</u> Casos-contrroles</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> Casos: - Autismo: 545 - Discapacidad intelectual sin autismo: 181 Controles: 418</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u> - Vivir en el sur de California - Disponible la muestra de sangre de la madre durante su gestación.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> - Cromosomopatías. - Causa de la discapacidad intelectual conocida.</p>	<p><u>Intervención:</u> Exposición prenatal a bifenilos policlorados y plaguicidas organoclorados.</p> <p><u>Comparación:</u> No exposición a disruptores endocrinos</p>	<p>Se determinó una asociación entre la exposición prenatal a niveles altos de bifenilos policlorados y el desarrollo del trastorno del espectro autista en la descendencia (OR:1,79; IC al 95%: 1,10-3,20 y discapacidad intelectual (OR:2,41; IC al 95%: 1,18-4,91%).</p> <p>Por otro lado, la exposición al plaguicida organoclorado DDE se relaciona con mayor riesgo de discapacidad intelectual, siendo esta relación no monotónica o proporcional.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Posible sesgo de confusión, al estar la población expuesta a múltiples disruptores endocrinos no valorados en este estudio. - La población en estudio presentaba diferentes edades, etnias y eran de diferentes condados de California

Título del artículo. Autor principal. Nombre de la revista. Año de publicación; volumen(número). País. Endocrine disruptors and childhood social impairment. Miodovnik A, et al. Neurotoxicology. 2011; 32(2):261-267. Realizado en Estados Unidos (Nueva York).				
Objetivo del estudio: valorar los efectos de los ftalatos y bisfenol A como tóxicos ambientales prenatales y si pueden contribuir al deterioro social infantil				
Tipo y duración del estudio. Tamaño muestral.	Criterios de inclusión/exclusión	Intervención/comparación	Resultados	Limitaciones
<p><u>Tipo de estudio:</u> Cohorte</p> <p><u>Duración:</u> 9 años</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 137 participantes (parejas madre-hijo)</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recién nacidos entre 1998-2002 - Primogénitos <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recién nacido antes de las 32 semanas de gestación - Peso < 1.500g - Recién nacido muerto - Anomalías o malformaciones genéticas - Cambio de hospital fuera de Nueva York 	<p><u>Intervención:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentración de ftalatos y bisfenol A en orina materna en el tercer trimestre - Escala de Respuesta Social a los niños entre 7 y 9 años.² <p><u>Comparación:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Orina materna sin ftalatos o bisfenol A 	<p>Un 90% de las muestras de orina presentaron bisfenol A y ftalatos. La mayoría de niños con discapacidad social leve-moderada habían estado expuestos en el embarazo a 460µg/L de ftalato (n=25), mientras que los infantes con discapacidad social grave a 1.269 µg/L (n=6). De lo que se puede deducir una relación entre las concentraciones de ftalato y la gravedad de los síntomas del espectro autista. Por otro lado, el bisfenol A no presenta una fuerza de asociación significativa con la puntuación en la Escala de Respuesta Social (RR: 1,18; IC al 95%: 0,75-3,11).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Potencial sesgo de clasificación, al ser los padres los que realizan la Escala de Respuesta Social a sus hijos. - Sesgo de medida no diferencial, ya que el bisfenol A y los ftalatos presentan una vida media corta. - Posible sobreestimación de la relación exposición-trastorno por mayores tasas de trastornos neuroconducturales o neuropsiquiátricos infantiles de la muestra.

²Escala de Respuesta Social. Es una escala compuesta por 65 ítems, en la que se valoran comportamientos sociales característicos del espectro autista como Conciencia social, Cognición social, Comunicación social, Motivación social y Manierismos autistas. A puntuación más alta, sintomatología más grave (ver anexo).

6. DISCUSIÓN

Este estudio recoge un total de 18 artículos, de los cuales **13 demuestran una asociación positiva, y estadísticamente significativa**, entre la exposición a diferentes disruptores endocrinos y el desarrollo de enfermedades hormonodependientes. Se recogen artículos que demuestran que la exposición a EDCs favorece el desarrollo de **alteraciones metabólicas**, como diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso y menarquia precoz (Cardenas A, et al; Liew Z, et al; Ribero C, et al; Marks KJ, et al); **alteraciones en el aparato reproductor** como, criptorquidia, hipospadias, oligospermia, síndrome de ovario poliquístico y endometriosis (Rantakokko P, et al, Bonde JP, et al; Vagi SJ, et al; Upson K, et al); **efectos carcinogénicos**, como cáncer de mama (Barriuso R, et al; Peremiquel-Trillas P, et al); y un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del **espectro autista y/o discapacidad intelectual** (Lyll K, et al; Miodovnik A, et al).

Sin embargo, la mayoría de los riesgos que se establecieron en estos artículos constan de un OR menor de 1,68, lo que se traduce en una **asociación poco significativa** (33). Siendo los únicos artículos con una significación moderada, y los de mayor magnitud en esta revisión, los estudios de Vagi SJ, et al y Pastor-Barriuso R, et al, con OR entre 3,47-6,71. El resto de artículos recuperados presentaron una asociación positiva no estadísticamente significativa, relación nula o negativa.

1. Alteraciones metabólicas

Más específicamente, las sustancias que se han relacionado con un incremento de alteraciones metabólicas son las **sustancias perfluoroalquilo** (factor de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2); **paracetamol**, **ftalato de mono 2-etil-5-carboxipentil** (adipogénicos); y **O-esmetilangolensina** (menarquia precoz).

Obesidad y diabetes mellitus

Independientemente de los artículos de esta revisión, existen otros estudios que también han establecido una asociación entre la diabetes mellitus y algunos de los compuestos que corresponden a la familia de los perfluoroalquilos como la cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale), que mostró, en

mujeres con IMC en normopeso, una relación en U Invertida entre el consumo de alimentos con ácido perfluorooctanoico (PFOAS) y la diabetes mellitus tipo 2 (34). Relación que se establece también con un mayor riesgo de diabetes gestacional (35). Frente a estudios transversales que no han hallado relación, debido posiblemente a una medida sesgada de los compuestos perfluoroalquilos, los cuales se acumulan en el organismo una media de 5,4 años (36, 37).

La relación no lineal de la cohorte E3N se observó en aquellas mujeres que a pesar de la gran exposición a perfluoroalquilos presentaban una dieta rica en sustancias antioxidantes (34). Por lo que, de este artículo, al igual que el estudio de Cardenas A, et al, podemos deducir que una **dieta equilibrada, baja en grasas y rica en antioxidantes puede anular o disminuir el efecto diabético** de los EDCs.

Por otro lado, esta revisión también demuestra una posible capacidad adipogénica de algunos de los químicos, como el paracetamol y ftalato de mono 2-etil-5-carboxipentil. Sin embargo, no son las únicas sustancias que se han relacionado con esta acción. La evidencia científica actual ha demostrado que, compuestos como la genisteína, de alta concentración en la soja; bisfenol A; dietilestilbestrol; sustancias perfluoroalquilos o estaño pueden actuar como obesógenos en experimentos con ratones, sin poderse confirmar esta hipótesis en sujetos humanos (38).

Pubertad precoz.

La mayoría de las investigaciones sobre la pubertad precoz son in vitro y hacen referencia a los fitoestrógenos como factores de riesgo o protectores según el nivel de exposición, es decir, que una misma sustancia podría actuar como estrógeno o antiestrógeno según la concentración existe en el medio (39-41).

En la presente revisión, el artículo de Marks KJ, et al. muestra un disruptor endocrino que actúa como factor de riesgo (O-esmetilangolensina) y otro como factor protector (enterodiol) frente al desarrollo de la menarquia precoz. Aunque puedan parecer resultados contradictorios, estos hallazgos se repiten en otros estudios como el de Wolff MS, et al, de 2017. Sin embargo, este último mostró como factor protector a la

enterolactona (42), sustancia que no se asoció con la menarquia precoz en el estudio de Marks KJ, et al.

La enterolactona puede sintetizarse mediante dos vías mediadas por la microbiota intestinal: la primera, resultado de la ingesta de cereales integrales y la segunda, mediante la transformación de enterodiol (43). Por lo que, podemos entender una sustancia metabolito de la otra y que las diferencias encontradas en los estudios se deban a los diferentes momentos en los que fueron recogidas las muestras.

2. Alteraciones en el aparato reproductor.

En esta revisión las sustancias que parecen asociarse con un mayor riesgo de padecer trastornos del aparato reproductor son: **las sustancias organoestannicas** (criptorquidia), el **ftalato** (mala calidad del embrión), el **diclorodifenildicloetileno** (síndrome de disgenesia testicular), los **bifenilos policlorados o perfluorados ftalatos** (síndrome de ovario poliquístico) y **pesticidas organoclorados** (endometriosis ovárica).

Aparato reproductor masculino

La literatura científica no parece coincidir en que la exposición o consumo de EDCs sea un factor de riesgo para desarrollar criptorquidia u otras manifestaciones clínicas del síndrome de disgenesia testicular. Este hecho puede deberse a la rápida eliminación de algunos EDCs, como el dibutilestaño, o a la imposibilidad de medir las sustancias directamente en los órganos de depósito, como son el cerebro, hígado, riñón y placenta, según estudios extrapolados con ratas (44).

Sin embargo, existen algunos estudios que, a pesar de no demostrar relación, objetivaron que a concentraciones mayores de determinados EDCs, como ftalatos y organoestannos, se producía una disminución de la hormona luteinizante (45, 46). Esta hormona estimula a la teca ovárica para la producción de testosterona, lo que puede explicar que una disminución de la misma en la gestante pueda favorecer el desarrollo prenatal de síndrome de disgenesia testicular en su descendencia. Aunque se necesitan de más estudios para confirmar esta hipótesis.

Aparato reproductor femenino.

El estudio de Vagi, et al, recopilado en nuestra revisión, se distancia de estudios más antiguos que señalan al Bisfenol A, por su capacidad androgénica, como principal disruptor endocrino relacionado con el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico (47, 48). Sin embargo, al ser estos estudios transversales, no permiten establecer una relación de causalidad.

Otro de los trastornos del aparato reproductor femenino que se asocia con concentraciones elevadas de EDCs es la endometriosis. Existen estudios que asocian su desarrollo a la exposición de pesticidas organoclorados como el estudio de cohorte ENDO (Natural History, Diagnosis and Outcomes). Esta cohorte formada por mujeres entre 18 y 44 años con factores de riesgo para presentar endometriosis (menarquia temprana, polimenorrea o hipermenorrea) objetivizó una relación positiva entre la concentración del compuesto gamma y beta hexaclorociclohexano, dos subtipos de pesticidas organoclorado, con la endometriosis ovárica (49). Sin embargo, no se encontró asociación entre esta patología y otras subfamilias de este pesticida, como el denominado mirex, un pesticida muy empleado en la década de 1970. Posiblemente debido al reducido tamaño muestral del estudio referente a este producto químico (50).

Por otro lado, la fertilidad masculina y femenina también parece verse afectada. Los hallazgos de esta revisión se apoyan en otros estudios con resultados similares, como el estudio LIFE (Longitudinal Investigation Study of Fertility and Environment) y el estudio EARTH (Environmental and Reproductive Health Studies), que establecieron una asociación entre niveles detectables de ftalatos en orina y mayores tasas de infertilidad debidas a daño en el DNA de los espermatozoides en el hombre y a una disminución en el número de ovocitos en la mujer (51, 52).

3.Efectos carcinogénicos

En esta revisión, las sustancias que se han relacionado con riesgo de desarrollar **cáncer mama** son los compuestos **alquilfenoles (etaxilatos y nonilfenol) o estrogénicos halogenados**. Sin poderse establecer una relación estadísticamente significativa con el cáncer de próstata o tiroideo.

Cáncer de mama

La exposición de compuestos alquilfenoles en el periodo prenatal ha suscitado un gran interés en la comunidad científica ya que, estas sustancias al atravesar la placenta, podrían alterar la estructura mamaria intraútero y predisponer al desarrollo de un cáncer de mama en el futuro individuo. Esta hipótesis se sustentó en el estudio realizado sobre células epiteliales mamarias humanas MCF-10A expuestas a dos sustancias alquilfenólicas a dosis bajas (4-nonilfenol y 4-terc-octilfenol), que resultó en un aumento de la capacidad de proliferación, migración y resistencia a la apoptosis de las células mamarias. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio mostraron una mayor asociación con cáncer triple negativo, lo que se distancia de la hipótesis de nuestro estudio de que los perfluoroalquilo ejerzan su acción carcinogénica a través de receptores hormonales (53).

La mayoría de los estudios presentes en la literatura científica no pueden demostrar una asociación significativa entre un único EDC y el desarrollo de cáncer de mama, como ejemplifica el estudio de Ibarluzea JM, et al, en el que investiga los compuestos organohalogenados de manera individual sin contemplarlos como un conjunto (54), por lo que resulta imperante promover el estudio de grupos de EDCs frecuentes en el entorno humano laboral o doméstico, con el único fin de obtener resultados concluyentes y de mayor fuerza de asociación que la evidencia actual.

En esta línea, en 2020, se inició un ensayo clínico dirigido a disminuir la exposición de varios disruptores endocrinos en el ámbito doméstico. El grupo control recibió charlas en las que explicaron diferentes maneras de disminuir la exposición a disruptores endocrinos y se les entregó cosméticos o productos de higiene libres de ftalatos, parabeno o fenoles y filtros de aire para sus hogares. Por otro lado, el grupo de intervención recibió las mismas indicaciones y productos que el grupo control, pero durante un periodo de 6 meses. Este estudio, que se encuentra todavía en estado de reclutamiento, habrá que tenerlo en cuenta para revisiones futuras (55).

Cáncer de próstata

El artículo de Peremiquel-Trillas P, et al, es el primero en estudiar la relación entre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata y la exposición a alquilfenoles (art 9). Existen artículos anteriores que sustentan la actividad de los hidrocarburos poliaromáticos, nonilfenol y ftalato de dibutilo como antagonistas androgénicos débiles, lo que podría explicar la no asociación con el cáncer de próstata de la mayoría de los estudios (56). Sin embargo, se necesitan más investigaciones que relacionen los EDCs y el cáncer de próstata, ya que la evidencia científica disponible actualmente es escasa.

Cáncer de tiroides

Al igual que el cáncer de próstata, la investigación en este campo es carente y con tamaños muestrales reducidos. Sin embargo, algunos de los estudios establecen una relación entre determinados tipos de cáncer tiroideo y la exposición de EDCs, como el estudio de Stojsavljević, A, et al, que comprende a 66 pacientes con carcinoma papilar de tiroides. En esta investigación se resuelve que los disruptores endocrinos que parecen tener algún papel en el desarrollo de carcinoma papilar de tiroides podrían ser el Cadmio, que parece influir en el crecimiento tiroideo retroesternal; y el Manganeso, Cobalto y Zinc, que parecen favorecer la invasión capsular (57). El resto de artículos referentes a esta materia no estudian a los EDCs como objetivo principal (58), por lo que no se incluyen en este trabajo.

4. Efectos neurológicos

El artículo de Lyall K, et al, comprendido en esta revisión, es el único de los recopilados que observa relación entre el desarrollo del trastorno del espectro autista o discapacidad intelectual y la exposición intraútero a compuestos **bifenilos policlorados** y **plaquicidas organoclorados**. Sin embargo, no se observó asociación en el artículo Hamra GB, et al, que incluyó los mismos compuestos químicos.

Estas diferencias podrían radicar en que el estudio Lyall K, et al, valoró cada compuesto químico de manera individual como la cohorte PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens: Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance), formada

por 3.421 embarazadas, que asoció la exposición de pesticidas piretroides con puntuaciones más bajas de la memoria de trabajo y comprensión verbal (59).

Sin embargo, el estudio de Hamra GB, et al, empleó un modelo combinado o bayesiano, como también han realizado otros estudios como la cohorte HOME (Health Outcomes and Measures of the Environment). Esta investigación analizó la cantidad de ftalatos, bifenilos policlorados, pesticidas organoclorados, retardantes de llama bromados y perfluoroalquilo presentes en muestras de 175 mujeres embarazadas, pero no demostró una relación significativa entre niños con espectro autista y una mayor exposición intraútero (60).

Por lo tanto, estos resultados podrían respaldar la promoción de un mayor número de investigaciones acordes con la naturaleza sinérgica de los EDCs, con el fin de evitar sesgos o conclusiones erróneas que nos alejen del conocimiento sobre este tema.

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión que analiza simultáneamente enfermedades hormonodependientes y disruptores endocrinos; e intenta mostrar los potenciales riesgos, a largo plazo, de la exposición a sustancias químicas o del consumo de determinados alimentos con capacidad estrogénica. Por lo que, corroborar esta hipótesis podría derivar en nuevas recomendaciones en la práctica diaria con el fin de evitar patologías graves, como las tratadas en esta revisión.

LIMITACIONES

Esta revisión presenta limitaciones que pueden influir en el resultado obtenido. La más notoria radica en la selección de artículos por un único investigador que, a pesar de realizar una búsqueda sistemática, ha podido incurrir en un sesgo de selección. Así mismo, el grueso de artículos presenta una evidencia de calidad moderada, ya que realizar ensayos clínicos en los que pudiesen salir perjudicados los seres humanos rechaza el principio bioético de no maleficencia. El tamaño muestral fue reducido en muchos estudios, lo que pudo afectar a la validez externa, además de criterios de selección muy dispares entre los artículos seleccionados, dificultando la comparación de los mismos. Por último, destacar la carencia de datos longitudinales en la literatura

científica, de especial relevancia para disminuir el sesgo de medida en los disruptores endocrinos de vida media corta.

7. CONCLUSIONES

1. Las sustancias perfluoroalquilo, el paracetamol, el ftalato de mono 2-etil-5-carboxipentil y el O-esmetilangolensina parecen ser factores de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2, obesidad y menarquia precoz, respectivamente.
2. Las sustancias organoestannicas, ftalatos, diclorodifenildicloroetileno (derivado del DDT) se asocian con un mayor riesgo de padecer algún síntoma del síndrome de disgenesia testicular. Mientras que los pesticidas organoclorados se relacionan con un mayor riesgo de endometriosis ovárica; y los bifenilos policlorados o perfluorados ftalatos con un riesgo entre cinco a seis veces mayor de desarrollar síndrome de ovario poliquístico.
3. La exposición a xenoestrógenos halogenados se relacionan con un riesgo entre tres a cuatro veces mayor de tener cáncer de mama. Sin poderse demostrar para el cáncer de próstata o tiroides.
4. No parece existir una asociación entre la exposición prenatal a bifenilos policlorados y el desarrollo del Trastorno del Espectro Autista en la infancia. Aunque si que se relaciona con síntomas de mayor gravedad.

Por lo que se concluye que, la mayoría de los disruptores endocrinos establecieron una asociación poco significativa con el desarrollo de patologías hormonodependientes. Siendo los compuestos xenoestrógenos halogenados, bifenilo policlorado y perfluorado ftalatos los únicos que han demostrado una asociación moderada con el desarrollo de cáncer de mama hormonodependiente y síndrome de ovario poliquístico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Hall JM, Korach KS, Hall JE, autores. Endocrine-disrupting chemicals [monografía en Internet]. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2020 [acceso 7 de Enero de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/endocrine-disrupting-chemicals/>
2. Romano D, autor. Disruptores endocrinos: nuevas respuestas para nuevos retos [monografía en Internet]. Madrid: Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud; 2012 [acceso 10 de Enero de 2021]. Disponible en: <http://www.saludlaboralymedioambiente.ccoaragon.com/publicaciones/edc-istas12.pdf>
3. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editores. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 [monografía en Internet]. Ginebra: Programa Interinstitucional para la Gestión Racional de los Productos Químicos; 2012 [acceso 10 de Enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
4. Guzmán C, Zambrano E. Compuestos disruptores endocrinos y su participación en la programación del eje reproductivo. Rev Invest Clin [Internet]. 2007;59(1):73-81. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v59n1/v59n1a9.pdf>
5. Scaglia H, Chichizola C, Franconi MC, Ludueña B, Mastandrea C, Scaglia J, et al. Disruptores endocrinos: composición química, mecanismo de acción y efecto sobre el eje reproductor. Reproduccion [Internet]. 2009;24(2):74-86. Disponible en: <https://tinyurl.com/68c3abpj>
6. Espejo MS. Participación del receptor de estrógenos acoplado a proteína G (GPER/GPR30) en los efectos no genómicos de aldosterona en el corazón [tesis doctoral]. Buenos Aires: Universidad Nacional de la Plata; 2019.
7. Hatch E, Karam A, autores. Outcome and follow-up of diethylstilbestrol (DES) exposed individuals [Internet]. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2021 [acceso 27 feb 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/outcome-and-follow-up-of-diethylstilbestrol-des-exposed-individuals#H2>
8. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPAR γ as the target of obesogens. J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. 2011 octubre [acceso 17 abril de 2021];127(1-2):4-8.

DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.01.005

9. Sánchez P, Zanabria M, Latorre S, Calvache J, Coy A, Rojas A, et al. Endocrine disruptors and their pathway to metabolic imbalance. *Rev ACE* [Internet]. 2020 marzo [acceso 17 abril de 2021];7(1). Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/567>
10. Ros M, Medina-Gómez G. Obesity, adipogenesis and insulin resistance. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2011 agosto-septiembre [acceso 17 abril de 2021];58(7):360-9. DOI: 10.1016/j.endonu.2011.05.008
11. Martín BM. Análisis de la relación entre microbiota intestinal, permeabilidad intestinal y niveles de glucemia, en niños con diabetes mellitus tipo 1 comparados con diabetes tipo mody 2 y controles sanos [tesis doctoral]. Málaga: Universidad de Málaga; 2017.
12. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation and management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009 noviembre;84(11):1010-5. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60671-X
13. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2000 septiembre;108(9):895-900. DOI: 10.1289/ehp.108-2556932.
14. Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, et al. Lavender products associated with premature thelarche and prepubertal gynecomastia: case reports and endocrine-disrupting chemical activities. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;104(11):5393-405. DOI: 10.1210/jc.2018-01880.
15. Demory-Luce D, Motil KJ, autores. Organic foods and children [Internet]. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2021 [acceso 30 abr 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/organic-foods-and-children>
16. Olea N, Freire C, Fernández MF. Seguridad farmacológica y ambiental: disrupción endocrina. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2008;55(supl 1):63-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(08\)76251-X](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(08)76251-X)
17. Gonzalez GL, Tejera RL, Hernández-Sánchez C, Rubio C, Revert C, Gutiérrez A, et al. Toxicidad del Bisfenol A (BPA): migración desde los envases a los alimentos. *Aula la Farm* [Internet]. 2011;7(87):58-65. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3885188>

18. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* [Internet]. 1998;70(4):613–22.
19. Tena-Sempere M. Neuroendocrinología de la reproducción: the kisspeptin age. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2009;56(3):103–5. disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-estadisticas-S1575092209708381>
20. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. *Int J Fertil Steril*. 2016;9(4):424-35.
21. Goldman RH, Wylie BJ, autores. Occupational and environmental risks to reproduction in females: Specific exposures and impact [Internet]. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2021 [acceso 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/occupational-and-environmental-risks-to-reproduction-in-females-specific-exposures-and-impact>
22. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001 May;16(5):972-8. DOI: 10.1093/humrep/16.5.972.
23. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer. *Invest Clin* [Internet]. 2016;57(1):77-92. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000100009
24. Sartor AO, autor. Risk factors for prostate cancer [Internet]. Massachusetts: Wolters Kluwer; 2021 [acceso 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer>
25. Tafani M, De Santis E, Coppola L, Perrone GA, Carnevale I, Russo A, et al. Bridging hypoxia, inflammation and estrogen receptors in thyroid cancer progression. *Biomed Pharmacother*. 2014;68(1):1-5. DOI: 10.1016/j.biopha.2013.10.013
26. Garrido A, de la Maza MP, Valladares L. Fitoestrógenos dietarios y sus potenciales beneficios en la salud del adulto humano. *Rev Méd Chile*. 2003;131:1321-8. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003001100015
27. Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the

- management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(5):278-88. DOI: 10.1038/nrendo.2016.210.
28. Kar S, Slowikowski SP, Westaway D, Mount HT. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci*. 2004 Nov;29(6):427-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15644984/>
 29. AECC. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. Madrid: AECC; c2018 [acceso 7 febrero 2021]. Disponible en: <http://observatorio.aecc.es/#observatorio>
 30. Eden J, Levit L, Berg A, Morton S, editores. Finding what works in health care: standards for systematic reviews [Internet]. Washington: National Academy Press; 2011 [consulta 9 feb 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24983062/>
 31. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español [Internet]. Alicante: CASPe; c1998 [acceso 10 feb 2021]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/>
 32. AHRQ. Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. Rockville: AHRQ; c2012 [actualizada 2018; citada 3 febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/index.html>
 33. Dominguez-Lara SA. El odds ratio y su interpretación como magnitud del efecto en investigación. *Educ Med* [Internet]. 2018;19(1):65-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2017.01.008>
 34. Mancini FR, Rajaobelina K, Praud D, Dow C, Antignac JP, Kvaskoff M, et al. Nonlinear associations between dietary exposures to perfluorooctanoic acid (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS) and type 2 diabetes risk in women: Findings from the E3N cohort study. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2018;221(7):1054–60. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.07.007.
 35. Zhang C, Sundaram R, Maisog J, Calafat AM, Barr DB, Buck Louis GM, et al. Un estudio prospectivo de las concentraciones séricas de perfluoroquímicos antes del embarazo y el riesgo de diabetes gestacional. *Fertil Steril*. 2015;103:184-9.
 36. Karnes C, Winqvist A, Steenland K. Incidence of type II diabetes in a cohort with substantial exposure to perfluorooctanoic acid. *Environ Res* [Internet]. 2014;128:78–83. DOI: 10.1016/j.envres.2013.11.003.
 37. Jiménez Martín A. Microcontaminantes emergentes: PFOS y PFOA. CT Catastro

[Internet]. 2018;10:215-28. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6573034>

38. Teeguarden JG, Calafat AM, Ye X, Doerge DR, Churchwell MI, Gunawan R, et al. Twenty-four hour human urine and serum profiles of bisphenol a during high-dietary exposure. *Toxicol Sci* [Internet]. 2011;123(1):48-57. DOI: 10.1093/toxsci/kfr160.
39. Tang R, Chen M, Zhou K, Chen D, Yu J, Hu W, et al. Exposiciones prenatales a lignanos, perfiles de estrógenos en la orina del embarazo y resultados del parto. *Environ Pollut*. 2015;205:261-8.
40. Mueller SO, Simon S, Chae K, Metzler M, Korach KS. Los fitoestrógenos y sus metabolitos humanos muestran distintas propiedades agonistas y antagonistas sobre el receptor de estrógenos alfa (ERalpha) y ERbeta en células humanas. *Toxicol Sci*. 2004;80(1):14-25.
41. Adlercreutz H. Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2007;44(5):483-525. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943494/>
42. Wolff MS, Pajak A, Pinney SM, Windham GC, Galvez M, Rybak M, et al. Associations of urinary phthalate and phenol biomarkers with menarche in a multiethnic cohort of young girls. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2017;67:56-64. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.11.009.
43. Boluda CJ, Duque B, Gulyas G, Aragón Z, Duque A, Díez F, et al. Lignanos: enterolignanos y actividad estrogénica. *Rev Fitoter* [Internet]. 2006;6(1):45-57. Disponible en: <https://tinyurl.com/5x63h2d6>
44. Cooke GM, Forsyth DS, Bondy GS, Tachon R, Tague B, Coady L, et al. Organotin speciation and tissue distribution in rat dams, fetuses, and neonates following oral administration of tributyltin chloride. *Toxicol Environ Health A* [Internet]. 2008;71(6):384-95. DOI: 10.1080/15287390701801653.
45. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard ID, Chellakooty M, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2006;114(2):270-6. DOI: 10.1289/ehp.8075.
46. Penza M, Jeremic M, Marrazzo E, Maggi A, Ciana P, Rando G, et al. The environmental chemical tributyltin chloride (TBT) shows both estrogenic and

- adipogenic activities in mice which might depend on the exposure dose. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2011;255(1):65-75. DOI: 10.1016/j.taap.2011.05.017.
47. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J* [Internet]. 2004;51(2):165-9. DOI: 10.1507/endocrj.51.165.
 48. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;96(3):480-4. DOI: 10.1210/jc.2010-1658.
 49. Buck Louis GM, Chen Z, Peterson CM, Hediger ML, Croughan MS, Sundaram R, et al. Persistent lipophilic environmental chemicals and endometriosis: the ENDO Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012;120(6):811-6. DOI: 10.1289/ehp.1104432.
 50. Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML, Vexler A, Kostyniak PJ. Organochlorine pesticides and endometriosis. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2010;30(3):365-9. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.05.011.
 51. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K, et al. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;101(5):1359-66. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.022.
 52. Hauser R, Gaskins AJ, Souter I, Smith KW, Dodge LE, Ehrlich S, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations and reproductive outcomes among women undergoing in vitro fertilization: results from the EARTH study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016;124(6):831-9. DOI: 10.1289/ehp.1509760.
 53. Chamard-Jovenin C, Thiebaut C, Chesnel A, Bresso E, Morel C, Smail-Tabbone M, et al. Low-dose alkylphenol exposure promotes mammary epithelium alterations and transgenerational developmental defects, but does not enhance tumorigenic behavior of breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2017;8:272. doi: 10.3389/fendo.2017.00272.
 54. Ibarluzea JM, Fernández MF, Santa-Marina L, Olea-Serrano MF, Rivas AM, Aurrekoetxea JJ, et al. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2004;15(6):591-600. DOI:

10.1023/B:CACO.0000036167.51236.86.

55. Terry MB. Family-based intervention study of the effects of environmental exposures on breast tissue composition [Internet]. *Good Clin Pract J*; 2020. Disponible en: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04265547>
56. Weiss JM, Hamers T, Thomas KV, Van Der Linden S, Leonards PE, Lamoree MH, et al. Masking effect of anti-androgens on androgenic activity in European river sediment unveiled by effect-directed analysis. *Anal Bioanal Chem* [Internet]. 2009;394(5):1385-97. DOI: 10.1007/s00216-009-2807-8.
57. Stojšavljević A, Rovčanin B, Krstić Đ, Jagodić J, Borković-Mitić S, Paunović I, et al. Cadmium as main endocrine disruptor in papillary thyroid carcinoma and the significance of Cd/Se ratio for thyroid tissue pathophysiology. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2019;55:190-5. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.06.009.
58. Piciu A, Andrianou XD, Irimie A, Bălăcescu O, Zira C, Bărbuş E, et al. Investigation of thyroid nodules in the female population in Cyprus and in Romania. *Clujul Med* [Internet]. 2015;88(4):494-9. DOI: 10.15386/cjmed-518.
59. Viel JF, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Limon G, Rouget F, et al. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother–child cohort. *Environ Int* [Internet]. 2015;82:69-75. DOI: 10.1016/j.envint.2015.05.009.
60. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjödin A, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014;122(5):513-20. DOI: 10.1289/ehp.1307261.

9. ANEXO



John N. Constantino, MD

Assessment ID _____

SRS-2 Profile Sheet

Preschool

MALE

FEMALE

Child's name _____ Child's age _____ years _____ months Date of rating _____

Rater's name _____ Relationship to rated individual Mother Father Other custodial adult
 Teacher Other specialist

This profile for the SRS-2 is designed to aid in diagnosis and treatment planning. The user should be familiar with the materials presented in the SRS-2 Manual (WPS Product No. W-608M). See Chapter 3 of the manual for additional interpretation of scores. No diagnostic or treatment decisions should be made solely on the basis of this report without confirming information from independent sources.

SRS-2 TOTAL SCORE RESULTS	
T-score	Total raw score
≥90	≥145
	142-144
	140-141
	137-139
	135-136
85	132-134
	129-131
	127-128
	124-126
	122-123
80	119-121
	116-118
	114-115
	111-113
	109-110
75	106-108
	103-105
	101-102
	98-100
	96-97
	93-95
70	90-92
	88-89
	85-87
	83-84
65	80-82
	77-79
	75-76
	72-74
	70-71
60	67-69
	64-66
	62-63
	59-61
	57-58
55	54-56
	51-53
	49-50
	46-48
	44-45
50	41-43
	38-40
	36-37
	33-35
	31-32
45	28-30
	25-27
	23-24
	20-22
	18-19
40	15-17
	12-14
	10-11
	7-9
	5-6
35	2-4
	0-1
	.
	.
	.
30	.

TOTAL SCORE DISCUSSION	
59T and below—Within normal limits	
Scores in this range are generally not associated with clinically significant autism spectrum disorders.	
60T to 65T—Mild range	
Scores in this range indicate deficiencies in reciprocal social behavior that are clinically significant and may lead to mild to moderate interference with everyday social interactions.	
66T to 75T—Moderate range	
Scores in this range indicate deficiencies in reciprocal social behavior that are clinically significant and lead to substantial interference with everyday social interactions. Such scores are typical for children with autism spectrum disorders of moderate severity.	
76T or higher—Severe range	
Scores in this range indicate deficiencies in reciprocal social behavior that are clinically significant and lead to severe interference with everyday social interactions. Such scores are strongly associated with clinical diagnosis of an autism spectrum disorder.	

TREATMENT SUBSCALES						
T-score	Awr	Cog	Com	Mot	RRB	T-score
≥90	≥22	≥32	≥51	≥27	≥25	≥90
			50			
	20	30		25		85
85			45			
					20	80
80		25	40			
				20		
75			35			
70	15	20			15	70
			30	15		
65						
60		15	25		10	60
55	10		20	10		55
50		10	15		5	50
				5		
45			10			45
	5	5				
40			5		0	40
				0		
35		0	0			35
30	0					30

DSM-5 COMPATIBLE SCALES			
SCI		RRB	
T-score	Raw score	T-score	Raw score
≥90	≥123	≥90	≥25
	121-122		.
	118-120		24
	116-117		.
	114-115		23
85	112-113	85	.
	110-111		22
	108-109		.
	105-107		21
	103-104		.
80	101-102	80	20
	99-100		.
	97-98		19
	95-96		.
	92-94		18
75	90-91	75	.
	88-89		17
	86-87		.
	84-85		16
	82-83		.
70	79-81	70	15
	77-78		.
	75-76		14
	73-74		.
	71-72		13
65	69-70	65	.
	66-68		12
	64-65		.
	62-63		11
	60-61		.
60	58-59	60	10
	56-57		.
	53-55		9
	51-52		.
	49-50		8
55	47-48	55	.
	45-46		7
	43-44		.
	40-42		6
	38-39		.
50	36-37	50	5
	34-35		.
	32-33		4
	30-31		.
	27-29		3
45	25-26	45	.
	23-24		2
	21-22		.
	19-20		1
	16-18		.
40	14-15	40	0
	12-13		.
	10-11		.
	8-9		.
	6-7		.
35	3-5	35	.
	1-2		.
	0		.
	.		.
	.		.
30	.	30	.

EXAMINER: REMOVE THIS SHEET BEFORE COMPLETING FORM.



John N. Constantino, MD

Assessment ID _____

SRS-2 AutoScore™ Form

Preschool

MALE

FEMALE

INSTRUCTIONS

For each question, please darken the circle that best describes this child's behavior **over the past 6 months**.

Child's name _____ Child's age _____ years _____ months

Rater's name _____ Date of rating _____

Relationship to rated individual Mother Father Other custodial adult Teacher Other specialist

School or clinic _____

PLEASE PRESS HARD WHEN MARKING YOUR RESPONSES.

1 = NOT TRUE 2 = SOMETIMES TRUE 3 = OFTEN TRUE 4 = ALMOST ALWAYS TRUE

1. Seems much more fidgety in social situations than when alone. (1) (2) (3) (4)
2. Expressions on his or her face don't match what he or she is saying. (1) (2) (3) (4)
3. Seems self-confident when interacting with others. (1) (2) (3) (4)
4. When under stress, child seems to go on "autopilot" (for example, shows rigid or inflexible patterns of behavior that seem odd). (1) (2) (3) (4)
5. Doesn't recognize when others are trying to take advantage of him or her. (1) (2) (3) (4)
6. Would rather be alone than with others. (1) (2) (3) (4)
7. Is aware of what others are thinking or feeling. (1) (2) (3) (4)
8. Behaves in ways that seem strange or bizarre. (1) (2) (3) (4)
9. Clings to adults, seems too dependent on them. (1) (2) (3) (4)
10. Unable to pick up on any of the meaning of conversations of older children or adults. (1) (2) (3) (4)
11. Has good self-confidence. (1) (2) (3) (4)
12. Is able to communicate his or her feelings to others in words or gestures. (1) (2) (3) (4)
13. Is slow or awkward in turn-taking interactions with peers. (1) (2) (3) (4)
14. Is not well coordinated in physical activities. (1) (2) (3) (4)
15. Is able to understand the meaning of other people's tone of voice and facial expressions. (1) (2) (3) (4)
16. Avoids eye contact or has unusual eye contact. (1) (2) (3) (4)
17. Recognizes when something is unfair. (1) (2) (3) (4)
18. When on the playground or in a group with other young children, child does not attempt to interact with other children. (1) (2) (3) (4)
19. Gets frustrated trying to get ideas across in conversations. (1) (2) (3) (4)
20. Has a strange way of playing with a toy. (1) (2) (3) (4)
21. Is able to imitate others' actions. (1) (2) (3) (4)
22. Plays appropriately with children his or her age. (1) (2) (3) (4)
23. Does not join group activities unless told to do so. (1) (2) (3) (4)
24. Has more difficulty than other children with changes in his or her routine. (1) (2) (3) (4)
25. Doesn't seem to mind being out of step with or "not on the same wavelength" as others. (1) (2) (3) (4)
26. Offers comfort to others when they are sad. (1) (2) (3) (4)
27. Avoids starting social interactions with peers or adults. (1) (2) (3) (4)
28. Thinks or talks about the same thing over and over. (1) (2) (3) (4)
29. Is regarded by other children as odd or weird. (1) (2) (3) (4)
30. Becomes upset in a situation with lots of things going on. (1) (2) (3) (4)
31. Can't get his or her mind off something once he or she starts thinking about it. (1) (2) (3) (4)
32. Wants to be changed when diaper or underwear is soiled or wet. (1) (2) (3) (4)

Continue on back page

PLEASE PRESS HARD WHEN MARKING YOUR RESPONSES.

1 = NOT TRUE 2 = SOMETIMES TRUE 3 = OFTEN TRUE 4 = ALMOST ALWAYS TRUE

33. Is socially awkward, even when he or she is trying to be polite. 1 2 3 4
34. Avoids people who want to be emotionally close to him or her. 1 2 3 4
35. Has trouble keeping up with the flow of normal interaction with other children. 1 2 3 4
36. Has difficulty relating to adults. 1 2 3 4
37. Has difficulty relating to peers. 1 2 3 4
38. Responds appropriately to mood changes in others (for example, when a friend's or playmate's mood changes from happy to sad). 1 2 3 4
39. Has a restricted (or unusually narrow) range of interests. 1 2 3 4
40. Is imaginative, good at pretending (without losing touch with reality). 1 2 3 4
41. Wanders aimlessly from one activity to another. 1 2 3 4
42. Seems overly sensitive to sounds, textures, or smells. 1 2 3 4
43. Separates easily from caregivers. 1 2 3 4
44. Doesn't understand how events are related to one another the way other children his or her age do. 1 2 3 4
45. Focuses his or her attention to where others are looking or listening. 1 2 3 4
46. Has overly serious facial expressions. 1 2 3 4
47. Is too silly or laughs inappropriately. 1 2 3 4
48. Has a sense of humor, understands jokes. 1 2 3 4
49. Does extremely well at a few tasks, but does not do as well at most other tasks. 1 2 3 4
50. Has repetitive, odd behaviors such as hand flapping or rocking. 1 2 3 4
51. Responds to clear, direct questions in ways that don't seem to make any sense. 1 2 3 4
52. Knows when he or she is talking too loud or making too much noise. 1 2 3 4
53. Talks to people with an unusual tone of voice (for example, talks like a robot or like he or she is giving a lecture). 1 2 3 4
54. Seems to react to people as if they are objects. 1 2 3 4
55. Knows when he or she is too close to someone or is invading someone's space. 1 2 3 4
56. Walks in between two people who are talking. 1 2 3 4
57. Other children do not like to play with him or her. 1 2 3 4
58. Concentrates too much on parts of things rather than seeing the whole picture. For example, spins the wheels of a toy car but doesn't play with it as a car, or plays with doll's hair but not with the whole doll. 1 2 3 4
59. Is overly suspicious. 1 2 3 4
60. Is emotionally distant, doesn't show his or her feelings. 1 2 3 4
61. Is inflexible, has a hard time changing his or her mind. 1 2 3 4
62. Gives unusual or illogical reasons for doing things. 1 2 3 4
63. Touches others in an unusual way (for example, he or she may touch someone just to make contact and then walk away without saying anything). 1 2 3 4
64. Is too tense in social settings. 1 2 3 4
65. Stares or gazes off into space. 1 2 3 4

USING THE SCORING WORKSHEET TO CALCULATE RAW SCORES

On the Scoring Worksheet, enter the darkened response value for each item in the box in the same row as that item. If a response is missing (no response has been darkened), enter the median value (the number in **bold print**). *Treatment subscale raw scores are obtained first and then used to calculate all other raw scores. Calculating each subscale score requires reference to responses on both page 1 (Items 1-32) and page 2 (Items 33-65) of this worksheet.* To calculate the raw score for each Treatment subscale, locate the subscale's column on page 1 and add the item response values you entered in the boxes in that column. Transfer that sum to the box in row *Sum of scores for Items 1-32* in the same column on page 2. Add the responses in the column on page 2 for that subscale and enter that sum in the box in row *Sum of scores for Items 33-65*, above the sum transferred from page 1. Add these two sums to obtain the raw score for the subscale. Repeat this process for the other four Treatment subscales, adding the response values from the columns on both pages of the worksheet. Add the raw scores for the Awr, Cog, Com, and Mot subscales and enter the resulting sum in the space at the left labeled *SCI RAW SCORE*. Add the raw scores for all five subscales and enter the resulting sum in the space at the right labeled *SRS-2 TOTAL RAW SCORE*.

USING THE PROFILE SHEET TO DETERMINE T-SCORES

Two Profile Sheets, one for male children and another for female children, are attached to the Preschool **AutoScore™** Form. Each Profile Sheet has columns for determining overall *T*-score, *DSM-5*-compatible *T*-scores, and *T*-score for each Treatment subscale.

Select appropriate Profile Sheet: Select the Profile Sheet version that corresponds to the gender of the child who is the subject of the report.

Transfer raw scores: Transfer the raw scores from the Scoring Worksheet to the spaces at the bottom of the columns on the Profile Sheet.

- Transfer the SRS-2 Total raw score to the space labeled *Total raw score* under "SRS-2 Total Score Results."
- Transfer the SCI raw score to the space labeled *Raw score* in the SCI column under "DSM-5 Compatible Scales."
- Transfer the RRB raw score to the space labeled *Raw score* in the RRB column under "DSM-5 Compatible Scales."
- Transfer the raw score of each Treatment subscale (Awr, Cog, Com, Mot, and RRB) to the space labeled *Raw score* in the corresponding column under "Treatment Subscales."

Determine T-score: Under "SRS-2 Total Score Results," find the raw score value in the *Total raw score* column. Mark where that value appears. Find the corresponding *T*-score in the scale to the left of that mark. Enter the *T*-score in the space provided below.

Determine T-scores for DSM-5-compatible scales (SCI and RRB): Under "DSM-5 Compatible Scales," in the SCI and RRB columns, find the raw score value in each *Raw score* column. Mark where that value appears. Find the corresponding *T*-score in the scale to the left of that mark. Enter the *T*-score in the space provided below.

Determine T-scores for Treatment subscales (Awr, Cog, Com, Mot, and RRB): Under "Treatment Subscales," find the raw score value in each column. Mark where that value appears. Find the corresponding *T*-score in the scale to the left or right of each mark. Enter the *T*-score in the space provided below.

Awr	Cog	Com	Mot	RRB					
					0	1	2	3	1.
					0	1	2	3	2.
					3	2	1	0	3.
					0	1	2	3	4.
					0	1	2	3	5.
					0	1	2	3	6.
					3	2	1	0	7.
					0	1	2	3	8.
					0	1	2	3	9.
					0	1	2	3	10.
					3	2	1	0	11.
					3	2	1	0	12.
					0	1	2	3	13.
					0	1	2	3	14.
					3	2	1	0	15.
					0	1	2	3	16.
					3	2	1	0	17.
					0	1	2	3	18.
					0	1	2	3	19.
					0	1	2	3	20.
					3	2	1	0	21.
					3	2	1	0	22.
					0	1	2	3	23.
					0	1	2	3	24.
					0	1	2	3	25.
					3	2	1	0	26.
					0	1	2	3	27.
					0	1	2	3	28.
					0	1	2	3	29.
					0	1	2	3	30.
					0	1	2	3	31.
					3	2	1	0	32.
					Sum of scores for Items 1-32 (copy to Scoring Worksheet page 2)				
Awr	Cog	Com	Mot	RRB					

