



PLÁSTICOS, SALUD, Y PERTURBADORES ENDOCRINOS

GUÍA SOBRE SUSTANCIAS QUÍMICAS PERTURBADORAS
DEL SISTEMA ENDOCRINO Y PLÁSTICOS PARA
ORGANIZACIONES DE INTERÉS PÚBLICO Y
FORMULADORES DE POLÍTICAS



*Jodi Flaws, PhD
Pauliina Damdimopoulou, PhD
Heather B. Patisaul, PhD
Andrea Gore, PhD
Lori Raetzman, PhD
Laura N. Vandenberg, PhD*



Fundada en 1916, la **Sociedad de Endocrinología** (Endocrine Society) es la organización más antigua, más grande y más activa del mundo que se dedica a investigar las hormonas y la práctica clínica de la endocrinología. La membresía de la Sociedad de Endocrinología está conformada por más de 18,000 científicos, médicos, educadores, trabajadores de enfermería y estudiantes de más de 100 países. Los miembros de la Sociedad representan todos los intereses básicos, aplicados y clínicos en el campo de la endocrinología. Entre los miembros de la Sociedad se encuentran los principales expertos del mundo en el campo de los efectos sobre la salud de las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino (PE ó EDCs por sus siglas en inglés). Los miembros de la Sociedad de Endocrinología ha estado a la vanguardia de los avances científicos en el campo de los PE desde que se reconociera por primera vez que existen sustancias químicas exógenas que pueden tener efectos sobre el sistema endocrino. Fue en el año 2005 que la Sociedad tuvo su primera reunión pública sobre PE en conjunción con su Asamblea Anual realizada en la ciudad de San Francisco. La Declaración Científica sobre PE que realizara la Sociedad en el año 2009 -que llegó a ser un importante punto de referencia- fue la primera revisión integral de la literatura sobre PE y representó la primera declaración pública sobre el tema por parte de una sociedad médica internacional.

www.endocrine.org



por un futuro sin tóxicos

Establecida en 1998, **IPEN** actualmente está conformada por más de 600 Organizaciones Participantes en más de 120 países, primordialmente en países en desarrollo y en transición. IPEN reúne grupos que ocupan posiciones de liderazgo en el campo de la salud ambiental y de la salud pública en diferentes países del mundo que buscan establecer e implementar políticas y prácticas referentes a sustancias químicas seguras que protejan la salud humana y el medio ambiente. La misión de IPEN es lograr un futuro para todos que esté libre de sustancias tóxicas.

www.ipen.org

PLÁSTICOS, SALUD, Y PERTURBADORES ENDOCRINOS

DECIEMBRE 2020

AUTORES

Los autores que aparecen a continuación dirigieron la elaboración de los contenidos científicos de este documento a nombre de la Sociedad de Endocrinología.

Autora principal

Dr. Jodi Flaws (Universidad de Illinois en Urbana-Champaign, Estados Unidos)

Dr. Pauliina Damdimopoulou (Instituto Karolinska, Suecia)

Dr. Heather B. Patisaul (Universidad Estatal de Carolina del Norte, Estados Unidos)

Dr. Andrea Gore (Universidad de Texas en Austin, Estados Unidos)

Dr. Lori Raetzman (Universidad de Illinois en Urbana-Champaign, Estados Unidos)

Dr. Laura N. Vandenberg (Universidad de Massachusetts Amherst, Estados Unidos)

RECONOCIMIENTOS

La Sociedad de Endocrinología y la red IPEN desean reconocer las contribuciones realizadas a este documento por parte del Equipo de Recursos de IPEN dirigido por la Dra. Sara Brosché, la Dra. Mariann Lloyd-Smith y la Dra. Pamela K. Miller. IPEN además reconoce a los siguientes individuos por los insumos que aportaron para elaborar este documento: Alex Caterbow, Griffins Ochieng Ochola, Joe DiGangi, Mao Da, Semia Gharbi, Sofía Chávez, y muchas personas más.

A IPEN le gustaría reconocer que se produjo este documento con las contribuciones financieras del Plastic Solutions Fund (Fondo de Soluciones para el Plástico), el Gobierno de Suecia y otros donantes. Los puntos de vista expresados en este documento no necesariamente reflejan la opinión oficial de los donantes.

EDICIÓN TRADUCIDA

Esta es una edición traducida del documento titulado “Plastics, EDCs & Health: A Guide for Public Interest Organizations and Policy-Makers on Endocrine Disrupting Chemicals & Plastics.” Cualquier interpretación del contenido del documento debe basarse en la edición en inglés.

CONTENTS

Foreword	5
1. Major Health and Science Institutions Highlight Concerns about Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs)	7
2. Introduction to the Human Endocrine System and EDCs	13
Background on the human endocrine system	13
What are EDCs, how are they used, and where are they found?	16
3. Impacts of EDCs	19
Historical perspective on EDCs	19
The importance of development as a period of vulnerability to EDCs	20
EDCs in the body	21
Multigenerational effects of EDCs	23
EDCs and endocrine disease	25
Summary of major concepts about EDCs, and their implications	28
4. EDCs added to plastics and synthetic fibers	31
Types of plastics	31
Microplastics	32
Bioplastics	33
World production of plastics	34
Uses of plastics and their EDC additives	36
Human exposure to plastics and EDC additives	39
Bisphenols	41
Brominated flame retardants (BFRs)	58
Phthalates	62
UV Stabilizers	64
Other relevant EDCs linked to Plastics: Triclosan; SCCPs & Dioxin	65
Toxic Metals in Plastics	68
5. Summary	73
References	74

PREFACIO

Los aditivos químicos en los plásticos y la amenaza que representan para la salud humana y el medio ambiente es un problema emergente de preocupación global que está atrayendo atención cada vez mayor conforme la sociedad está empezando a abordar el problema de la contaminación que producen los plásticos a nivel mundial. La publicación titulada “Plastics, EDCs and Health” (“Los plásticos, los Perturbadores endocrinos y la salud”), producida por la Sociedad de Endocrinología, cuyos autores pertenecen a un grupo internacional de científicos y profesores, líderes en la materia, es un recurso integral de gran autoridad. El informe detalla cuáles son las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino (PE, ó EDCs por sus siglas en inglés) en los plásticos y los peligros que representan para la salud humana a través del ciclo de vida de los plásticos.

Se sabe que muchos aditivos plásticos interfieren en el funcionamiento hormonal y, por definición, son sustancias químicas que perturban el sistema endocrino. Esta publicación proporciona evidencia clara y extensiva de los impactos en la salud humana de muchas de las sustancias químicas contenidas en los plásticos comunes. Los impactos en la salud de estas sustancias químicas ampliamente utilizadas pueden ser profundos y potencialmente mortales. Muchas de las exposiciones a PE, las cuales son parte integral de los plásticos, puede tener como consecuencia impactos sobre diferentes tipos de cáncer, diabetes, los riñones, el hígado y la tiroides, desórdenes metabólicos, impactos neurológicos, inflamación, alteraciones al desarrollo reproductivo tanto masculino como femenino e impactos sobre generaciones futuras como resultado de alteraciones a las células germinales.

Siguiendo los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud y del informe del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente sobre el estado de la ciencia de los PE, la comunidad internacional identificó la necesidad de entrar en acción en relación a los PE. Para el año 2015, más de 100 países reunidos en la IV Conferencia Internacional sobre Gestión de Sustancias Químicas (ICCM4) concordaron que urgía tomar acción en materia de políticas con respecto a los PE. Desde entonces, el PNUMA desarrolló tres informes generales sobre los PE, además, en fechas recientes, los estados miembros de la Unión Europea publicaron una lista de los PE recomendadas para ser sometidas a control regulatorio. Adicionalmente, en el año 2020, un Grupo de Expertos en Convenios sobre Sustancias Químicas de la ONU, dirigido por el Centro Regional del Convenio de Estocolmo, emitió un informe sobre los aditivos tóxicos en

los plásticos y la economía circular que identificaba muchas “sustancias químicas que constituyen una preocupación para la salud” comunes y generalizadas en los plásticos, muchas de las cuáles son PE.

El Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, ha tomado acción para incluir varios aditivos plásticos en su lista, incluyendo sustancias retardantes de llama, para su eliminación global ya que representan amenazas inmanejables a la salud humana y al medio ambiente. En el mes de mayo de 2020, el gobierno suizo entregó una propuesta al Convenio de Estocolmo para incluir otro aditivo químico en los plásticos, el primer estabilizador de rayos ultra-violeta (UV), UV-328, en proponerse para ser incluida en la lista que aparece bajo el Anexo A del Convenio. El Convenio de Estocolmo es el instrumento global definitivo para evaluar, identificar y controlar algunas de las sustancias químicas más peligrosas en el planeta para proteger la salud humana y el medio ambiente. Esta publicación proporciona una perspectiva de varios estabilizadores de UV que son también PE y aditivos químicos que se le agregan a los plásticos.

El gobierno suizo reconoce la amenaza que representa la radiación UV-328 para la salud pública y el medio ambiente, haciendo notar que es una sustancia química producida en grandes volúmenes que se utiliza en plásticos transparentes, revestimientos, productos de cuidado personal y plásticos de uso único, incluyendo materiales que están en contacto con alimentos. Tiene las características que definen a los Contaminantes Orgánicos Persistentes: es persistente (no se descompone fácilmente), se dispersa por la atmósfera (viaja grandes distancias y se pueden encontrar en ambientes lejanos de los lugares donde se hacen y utilizan los productos), se bio-acumula y es tóxico, incluso para los humanos.

Los plásticos, los PE y la salud quedan coaligados en el trabajo científico referente a los PE y los plásticos. Es nuestra responsabilidad colectiva implementar políticas públicas que aborden esta clara evidencia científica de que los PE en los plásticos son peligrosos. Tenemos la esperanza de que la ciencia induzca a la acción global en torno a políticas públicas que aborden los peligros generalizados en los plásticos que amenazan nuestro medio ambiente, nuestra salud y nuestro futuro.



Franz Xaver Perrez
Embajador del Medio Ambiente
Gobierno de Suiza



1. LAS PRINCIPALES INSTITUCIONES DE SALUD Y CIENCIA DESTACAN LA PREOCUPACIÓN POR LOS PERTURBADORES ENDOCRINOS (PE)

Muchos productos químicos potencialmente dañinos se utilizan durante la producción de plásticos, ya sea como bloques de construcción del propio material plástico o como aditivos para proporcionar ciertas propiedades como el color o la flexibilidad. Estas sustancias químicas permanecen en el producto final y, por lo tanto, los plásticos contienen y lixivian muchas sustancias químicas peligrosas, incluyendo las que alteran los sistemas hormonales del organismo o Perturbadores Endocrinos (PE). Un ejemplo muy conocido es el del bisfenol A (BPA), utilizado en los plásticos de polycarbonato. Además, una amplia gama de otros aditivos plásticos, incluidos los ftalatos, los retardantes de llama y los metales pesados son conocidos como PE. Los importantes avances en la investigación de los PE, su prevalencia y su amplia gama de efectos en la salud han suscitado preocupación acerca de estos productos químicos y han llevado a varias organizaciones científicas y sanitarias internacionales a considerarlos. Las declaraciones publicadas, los dictámenes, las resoluciones y otras acciones similares han tenido éxito para avanzar globalmente en la toma de conciencia y la comprensión sobre los PE y han contribuido para que muchos actores, in-

cluyendo algunos gobiernos, distribuidores y fabricantes, realicen acciones basadas en la ciencia de los PE.

La Sociedad de Endocrinología fue el primer organismo científico que adoptó una postura pública sobre el desarrollo de la investigación científica de los PE con la publicación en 2009 de su Declaración Científica sobre los PE [1]. En ese momento, los miembros de la Sociedad afirmaron que había pruebas suficientes para concluir que los PE representaban un riesgo para la salud pública. En 2015, la Sociedad emitió una segunda declaración [2], en la que reiteró y actualizó la solidez de las pruebas que vinculan los PE con enfermedades y afecciones humanas como el cáncer, la pubertad precoz en las niñas, la obesidad y la diabetes, los trastornos reproductivos masculinos y femeninos y los efectos en el desarrollo neurológico, entre otros. La segunda declaración también destacó los principales avances para entender la forma en la que actúan los PE, así como la

A FIN DE ACELERAR LA IDENTIFICACIÓN DE LOS PE PARA SU CONTROL REGLAMENTARIO EN LA UE, LOS ESTADOS MIEMBROS PUBLICARON RECIENTEMENTE UNA LISTA SOBRE LA SITUACIÓN ACTUAL DE LAS SUSTANCIAS IDENTIFICADAS COMO PERTURBADORAS ENDOCRINAS O QUE SE ESTÁN EVALUANDO POR SUS PROPIEDADES DE PERTURBACIÓN ENDOCRINA.

comprensión de los conceptos clave de la investigación de los PE, incluyendo los efectos a muy baja exposición a los PE, y la particular vulnerabilidad de los fetos y lactantes en desarrollo, conceptos que se examinarán con más detalle a continuación. Estas publicaciones históricas han sido fundamentales para sintetizar la ciencia de los PE y comunicar los riesgos potenciales que plantean a los seres humanos, al ecosistema e incluso al bienestar económico de un país.

El número de sociedades médicas que expresan su preocupación por la exposición a los PE y éstos, dentro de un universo más amplio de sustancias químicas tóxicas, ha aumentado desde entonces incluyendo una diversidad de voces. Entre ellas se encuentra la Asociación Médica Americana (AMA), la mayor organización de profesionales médicos de los Estados Unidos que en 2009 y 2011 pidió que se mejorara la supervisión regulatoria de los PE sobre la base del conjunto de investigaciones científicas (Política D-135. 982); los Laboratorios de Salud Pública de los Estados



Más de 100 países reconocieron la necesidad de adoptar medidas de política en la Cuarta Conferencia Internacional sobre la Gestión de los Productos Químicos (ICCM4), organizada por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente en 2015. Foto Giulia Carlini

Unidos y la Sociedad Química Americana, que han recomendado ampliar la educación y la investigación, actualizar los protocolos de prueba y desarrollar alternativas más seguras a los PE; el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, que en 2013 conjuntamente emitieron su opinión a través de un comité “en la que se pide una acción oportuna para identificar y reducir la exposición a los agentes ambientales tóxicos” [3]; El Real Colegio Británico de Obstetricia y Ginecología, que en 2013 publicó un documento de impacto científico sobre las exposiciones químicas durante el embarazo “para informar a las mujeres embarazadas o lactantes sobre las fuentes y vías de exposición química a fin de que adoptaran medidas dirigidas a reducir al mínimo los daños al feto”. La Conferencia Internacional sobre la Salud Infantil y el Medio Ambiente emitió en 2003 la Declaración de Jerusalén sobre su “compromiso de proteger la salud de los niños contra los peligros



ambientales”. En 2015, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia publicó un dictamen sobre los impactos en la salud reproductiva por la exposición a las sustancias químicas ambientales tóxicas [4].

También están surgiendo estimaciones sobre los costes para la salud y otros costes económicos relacionados con la exposición a los PE. En 2015, un estudio de Trasande et al. concluyó que “es probable que las exposiciones a los PE en la Unión Europea (UE) contribuyan sustancialmente a enfermedades y trastornos a lo largo de la vida con costes de cientos de miles de millones de euros al año” [5]. En su histórico informe “Costes de salud que pueden estar asociados con los químicos disruptores endocrinos”, el Instituto de Ciencias de Evaluación de Riesgos de la Universidad de Utrecht estimó los costes asociados con cinco posibles efectos sobre la salud relacionados con los PE. Concluyen que “según la literatura disponible actualmente, para la UE la carga socioeconómica de los efectos a la salud asociados a los PE pueden ser considerables” y que éstos oscilan entre 46 mil millones de euros y 288 mil millones de euros al año [6]. Un estudio

similar de 2016 que estimó el coste de la exposición a los PE concluyó que “la exposición a los PE en los Estados Unidos contribuye a enfermedades y trastornos con costes anuales que ocupan más del 2% del PIB” [7].

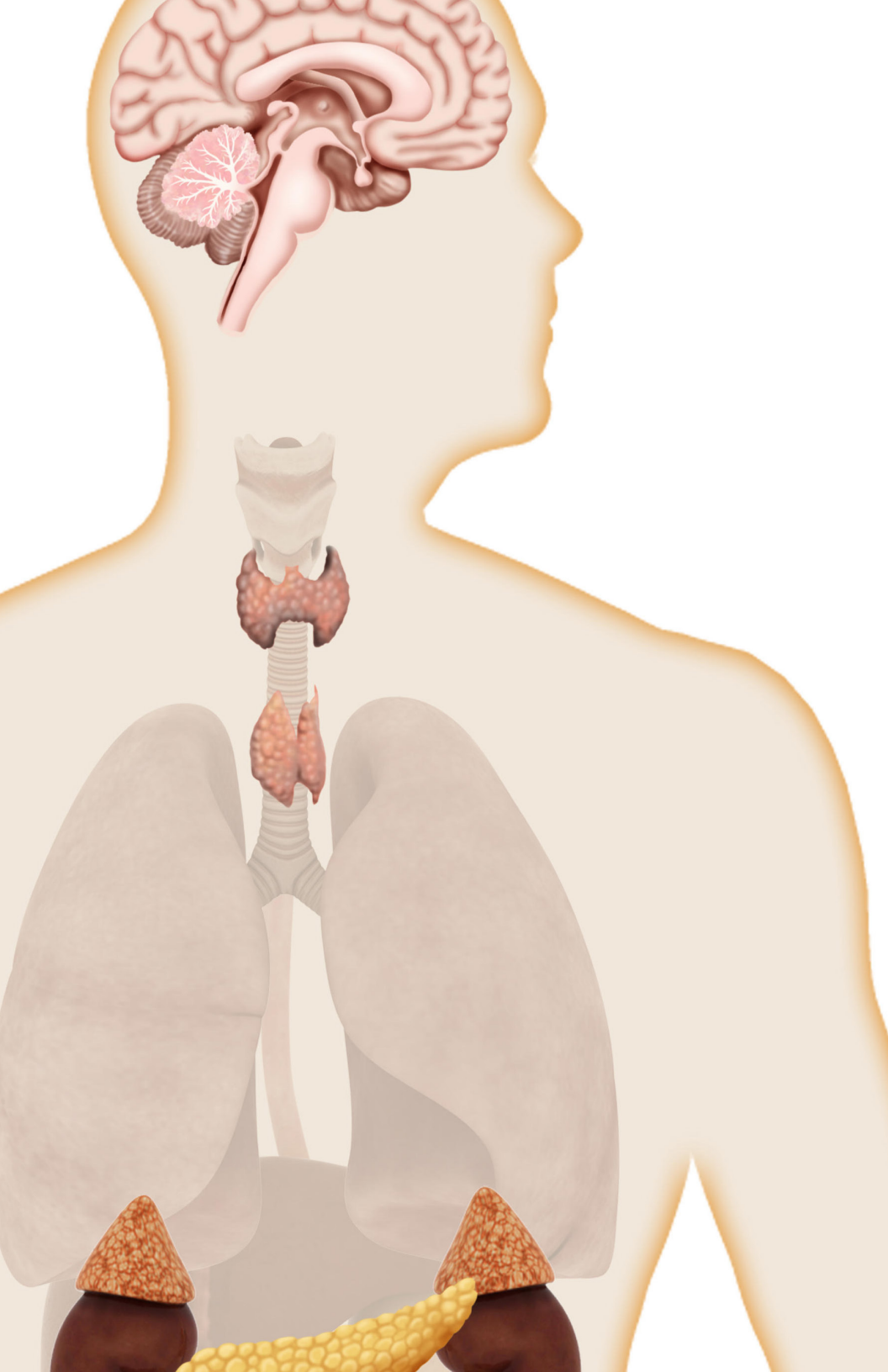
Diversas organizaciones internacionales de la salud han hecho un llamamiento a mejorar las políticas en materia de los PE. Uno de los más influyentes es el Informe sobre el estado de los conocimientos científicos de las sustancias alteradoras hormonales de 2012, elaborado conjuntamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) [8]. El informe esboza la comprensión actual de los PE y sus efectos en la salud humana. Este estudio además recomienda mejorar las pruebas y reducir las exposiciones a los PE.

Muchos gobiernos también han reconocido la necesidad de adoptar medidas políticas. En 2015, un acuerdo consensuado por más de 100 países fue presentado en la Cuarta Conferencia Internacional sobre la Gestión de Productos Químicos (ICCM4) organizada por el PNUMA afirmó en la resolución IV/2 que el Informe sobre el Estado de los Conocimientos Científicos de 2012 es fidedigno y debería ser utilizado por los gobiernos.

Atendiendo al llamamiento, el Departamento Temático de Derechos de los Ciudadanos y Asuntos Constitucionales del Parlamento Europeo encargó su propio estudio sobre los PE. Publicado en enero de 2019, “[Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection](#)” (Perturbadores endocrinos: de la evidencia científica a la protección de la salud humana) fue escrito por dos expertos franceses en los PE, ambos miembros de la Sociedad de Endocrinología. Este documento resume el estado de los conocimientos científicos que rodean a los PE, incluyendo las fuentes, los efectos, los niveles de exposición humana y las estimaciones de los impactos económicos. También propone una mayor investigación sobre los efectos de los PE y el desarrollo de alternativas químicas a aquellas con actividad alteradora hormonal. A fin de acelerar la identificación de los PE para su control reglamentario en la UE, los Estados Miembros publicaron recientemente una lista sobre la situación actual de las sustancias identificadas como perturbadoras hormonales o aquellas que están siendo evaluadas por propiedades de perturbación endocrina.

Las reiteradas llamadas de atención de la comunidad científica y médica mundial para que se promulguen políticas públicas que protejan contra los efectos perjudiciales de los PE basadas en las más recientes pruebas científicas disponibles, están cobrando fuerza especialmente en la UE. En abril de 2019, el Parlamento Europeo emitió una resolución dentro

de un marco amplio de la Unión Europea sobre los PE, en la que se pide a la Comisión que “adopte rápidamente todas las medidas necesarias para garantizar un alto nivel de protección de la salud humana y el medio ambiente contra los PE minimizando efectivamente la exposición general de los seres humanos y el medio ambiente a este tipo de sustancias”. Esta resolución histórica trajo esfuerzos más amplios para reducir la contaminación y mejorar la sostenibilidad, incluyendo los Objetivos de Desarrollo Sostenible establecidos por las Naciones Unidas, en su justificación para “asegurar que el marco de la Unión Europea sobre los PE se convierta en una contribución efectiva a su estrategia para alcanzar un medio ambiente no tóxico, para ser adoptado lo antes posible”. Esto responde a la decisión de 2013 del Parlamento Europeo y del Consejo, en la que se comprometieron a una estrategia que pueda limitar la exposición a los PE. Estos tipos de esfuerzos nacionales e internacionales globales serán necesarios para reducir la contaminación de los plásticos y, por ende, las exposiciones a los PE. Es importante destacar que, a principios de 2019, 170 países acordaron “reducir significativamente” el uso de plásticos para 2030 tras las conversaciones en la Asamblea de Medio Ambiente de la ONU. Muchos países, estados y municipios de Estados Unidos, y algunos distribuidores están empezando a eliminar gradualmente los plásticos de un solo uso.



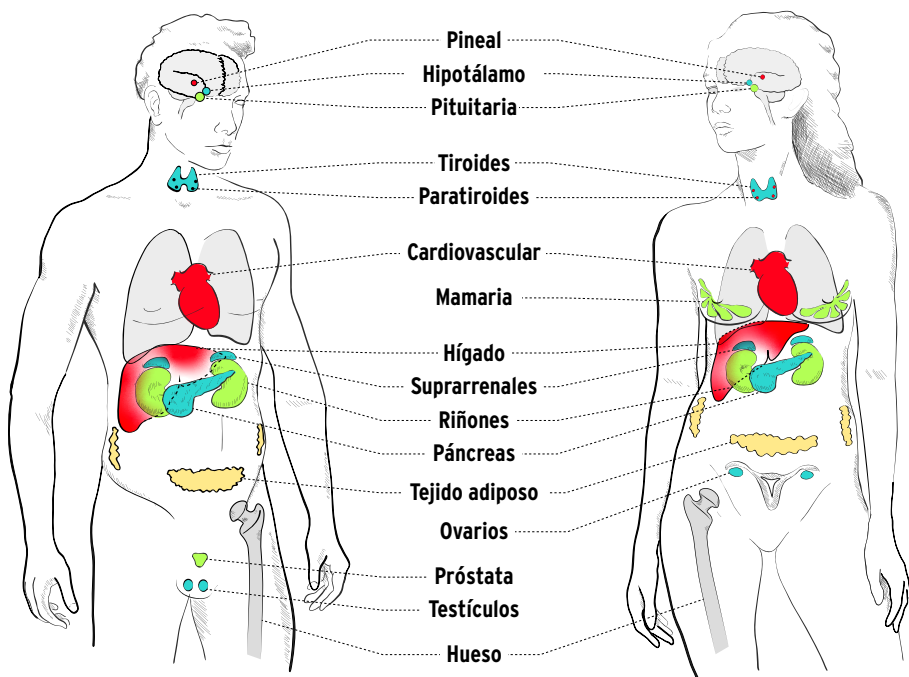
2. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA ENDOCRINO HUMANO Y A LOS PE

ANTECEDENTES SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO HUMANO

El sistema endocrino consiste en una serie de glándulas que se distribuyen por todo el organismo (ver “Visualización del sistema endocrino” en la página 18), cada una de las cuales produce una o más hormonas. Estas hormonas son sustancias químicas naturales que se liberan al torrente sanguíneo y circulan por todo el cuerpo. Cuando llegan a un órgano diana, se unen a receptores específicos, desencadenando una respuesta parecida a la producción de otra hormona, un cambio en el metabolismo, una respuesta de comportamiento, u otras, dependiendo de la hormona específica y su objetivo. La Tabla 1 muestra una lista de ejemplos representativos de las glándulas endocrinas, las hormonas que producen y sus efectos en el

EL SISTEMA ENDOCRINO CONSISTE EN UNA SERIE DE GLÁNDULAS QUE SE DISTRIBUYEN POR TODO EL CUERPO, CADA UNA DE LAS CUALES PRODUCE UNA O MÁS HORMONAS. ESTAS HORMONAS SON SUSTANCIAS QUÍMICAS NATURALES QUE SE LIBERAN EN EL TORRENTE SANGUÍNEO Y CIRCULAN ALREDEDOR DEL CUERPO.

cuerpo. Los sistemas endocrinos y sus funciones son complejos y diversos con cada glándula y hormona desempeñando papeles únicos para la salud y el bienestar. Además, el correcto funcionamiento sistema endocrino es necesario para la salud humana. Las glándulas endocrinas y las hormonas que se producen permiten que el organismo se adapte a los cambios ambientales; permiten que se produzcan ajustes metabólicos en respuesta a



Visualización del sistema endocrino. Los principales órganos endocrinos en el cuerpo humano en un hombre (izquierda) y en una mujer (derecha).

las diferentes demandas nutricionales (por ejemplo, el hambre, la desnutrición, la obesidad, etc.); son fundamentales para la función reproductiva; y son esenciales para el desarrollo normal del cuerpo y el cerebro por sus efectos en el crecimiento y la maduración de los órganos. Así pues, en su conjunto, el sistema endocrino es una de las principales interfaces del organismo con el medio ambiente, permitiendo el desarrollo y mantenimiento de los procesos corporales y la salud, y la procreación de la especie a través de la reproducción.

Debido al papel fundamental del sistema endocrino en muchas funciones biológicas y fisiológicas importantes, las alteraciones en cualquier parte del sistema endocrino pueden provocar enfermedades o incluso la muerte. Por ejemplo, los diabéticos tienen deficiencias en la liberación y/o acción de la insulina, y las personas con diabetes tipo 1 morirían sin el reemplazo de insulina. A menudo, la secreción insuficiente o excesiva de hormonas como la hormona tiroidea provoca trastornos metabólicos y muchos cambios físicos y neurobiológicos, debido al papel fundamental cotidiano

TABLA 1. PRINCIPALES GLÁNDULAS ENDOCRINAS CON EVIDENCIAS DE ALTERACIÓN HORMONAL

Glándula endocrina	Ubicación en el cuerpo	Principal(es) Hormona(s) liberada(s) por la glándula	Efecto(s) general(es)
Pituitaria	Justo debajo del cerebro, y por encima del paladar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hormona de crecimiento 2. Hormona estimulante de la tiroides 3. Hormona adrenocorticotropa 4. Hormona luteinizante 5. Hormona folículo estimulante 6. Prolactina 7. Oxitocina 8. Vasopresina 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Crecimiento 2. Metabolismo 3. Estrés y respuestas inmunes 4 y 5. Reproducción tanto en hombres como en mujeres 6. Producción de leche 7. Liberación de leche durante la lactancia y contracción uterina durante el parto. 8. Equilibrio electrolítico y presión arterial.
Tejido adiposo	Distribuido a través del cuerpo	Leptina	Regulación del peso corporal
Tiroidea	Ambos lados de la parte inferior de la garganta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hormonas tiroideas 2. Calcitonina 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metabolismo y neurodesarrollo 2. Balance de calcio
Hipotálamo	Parte del cerebro, ubicada en su base	<ol style="list-style-type: none"> 1. GHRH 2. TRH 3. CRH 4. GnRH 5. Dopamina 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Crecimiento 2. Metabolismo 3. Estrés y respuestas inmunes 4. Reproducción 5. Lactancia (la dopamina es la hormona inhibidora de la prolactina)
Páncreas endocrino	Abdomen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Insulina 2. Glucagón 	1 y 2. Regulación del azúcar en la sangre y otros nutrientes.
Suprarrenal	Arriba del riñón	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glucocorticoides (cortisol) 2. Mineralocorticoides (aldosterona) 3. Esteroides sexuales (DHEA y otros) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. El estrés y las respuestas inmunológicas 2. Presión sanguínea y balance de agua 3. Crecimiento de músculo y hueso
Ovario (femenino)	Abdomen	Esteroides sexuales, especialmente estrógenos y progesterona	Reproducción en mujeres
Testículos (hombres)	Escroto	Esteroides sexuales, especialmente andrógenos (testosterona)	Reproducción en hombres

En esta tabla se muestran las principales glándulas endocrinas junto con su ubicación, las hormonas que éstas producen y sus funciones. Cuando una glándula produce más de una hormona, esas hormonas se numeran en la tercera columna que corresponden a los números de la cuarta columna que describen sus funciones. Abreviaturas: ACTH: hormona adrenocorticotropa; CRH: hormona liberadora de corticotropina; DHEA: dehidroepiandrosterona; GHRH: hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; TRH: hormona liberadora de tirotropina.



de la hormona tiroidea en el metabolismo celular y la función cerebral. Otras disfunciones hormonales son la infertilidad, los trastornos del crecimiento, los trastornos del sueño y muchas otras enfermedades crónicas y agudas. Por lo tanto, las hormonas endocrinas deben liberarse en las cantidades apropiadas y las glándulas endocrinas deben ser capaces de ajustar la liberación de hormonas en respuesta a los cambios del entorno, para permitir una vida saludable.

¿QUÉ SON LOS PE, CÓMO SE USAN Y DÓNDE SE ENCUENTRAN?

La Sociedad de Endocrinología (endocrine.org), el mayor grupo internacional de científicos y médicos que trabajan y ejercen en el campo de la endocrinología, definió a los PE como: “una sustancia química exógena [no natural], o una mezcla de sustancias químicas, que interfiere con cualquier aspecto de la acción hormonal” [9]. En la actualidad existe una gran cantidad de productos químicos manufacturados en uso. Un estudio reciente de los inventarios de productos químicos de 19 países y regiones muestran que la cantidad es mucho mayor de lo que se pensaba, con más de 350 mil productos y mezclas de productos químicos registrados para producción y uso. Cabe señalar que en el estudio también se constató que la identidad de muchos productos químicos (más de 50 000) sigue siendo

públicamente desconocida porque se alega como información confidencial o se describen de manera ambigua (hasta 70 000) [10]. Si bien la mayoría de ellos no han sido evaluados en cuanto a sus propiedades de alteración hormonal, una estimación conservadora diría que más de mil de ellos pudieran ser PE. Aunque hay muchos tipos de PE, la presente guía se centrará en los PE de los plásticos, en particular sobre los bisfenoles, los ftalatos, los alquilfenoles etoxilados, los nonilfenoles, los retardantes de llama bromados, las sustancias perfluorinadas, el benzotriazol como estabilizador de la radiación UV y los metales tóxicos.

Las sustancias químicas entran en nuestro organismo principalmente por la vía oral (al consumir alimentos y agua que contengan sustancias químicas que se han lixiviado del medio ambiente o de los envases), por contacto con la piel (por ejemplo, por uso de cosméticos, productos antibacteriales, protectores solares),

**UNA ESTIMACIÓN CONSERVADORA ES QUE
MÁS DE MIL DE ESTOS [350 000 PRODUCTOS
QUÍMICOS] PUEDEN SER PE.**

por vía intravenosa y por inhalación (por ejemplo, fumigación de plaguicidas, contaminación del aire) (Tabla 2) [11]. Las sustancias químicas presentes en el cuerpo de una mujer embarazada o lactante también pueden transferirse al feto o al bebé a través de la placenta o de la leche materna. Este último concepto se discute en el siguiente apartado.

TABLA 2. EJEMPLOS DE DÓNDE SE PUEDAN ENCONTRAR LOS PE

Ejemplo(s) de fuentes de PE



Agua

Compuestos perfluorados (PFAS)



Materiales en contacto con alimentos

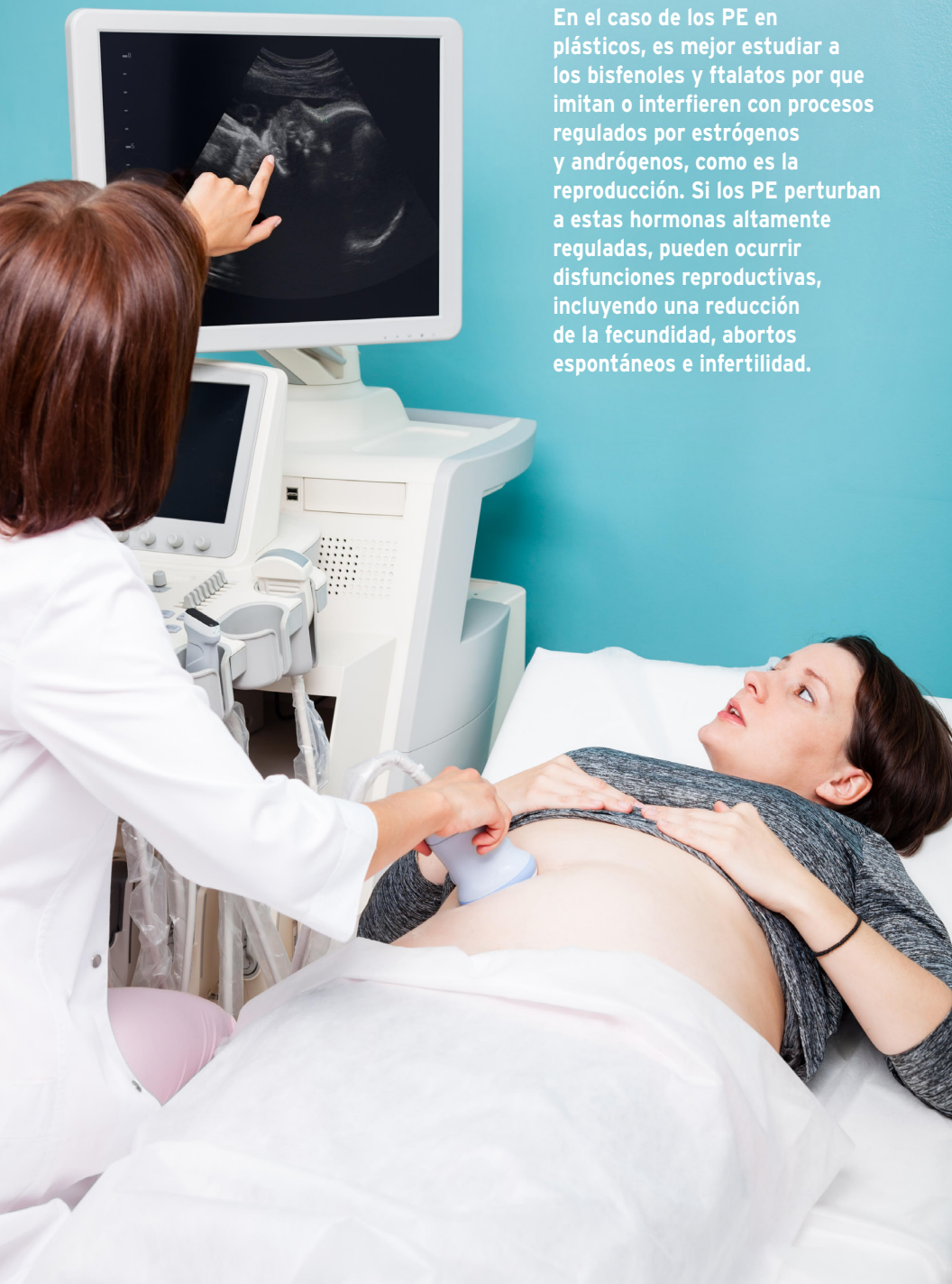
BPA
Ftalatos



Muebles

Retardantes de llama bromados (BFRs)

Muchos PE interfieren con el sistema endocrino porque pueden imitar o bloquear las hormonas naturales y sus actividades en el cuerpo. Por ejemplo, en el caso de los PE en los plásticos, los bisfenoles y los ftalatos son los más estudiados por imitar o interferir en los procesos regulados por los estrógenos y andrógenos, como lo es la reproducción. Estas hormonas están estrictamente reguladas; si se interrumpen por los PE, pueden producirse disfunciones reproductivas, como la reducción de la fertilidad, el aborto y la infertilidad.



En el caso de los PE en plásticos, es mejor estudiar a los bisfenoles y ftalatos por que imitan o interfieren con procesos regulados por estrógenos y andrógenos, como es la reproducción. Si los PE perturban a estas hormonas altamente reguladas, pueden ocurrir disfunciones reproductivas, incluyendo una reducción de la fecundidad, abortos espontáneos e infertilidad.

3. IMPACTOS DE LOS PE

PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LOS PE

Desde 1940, ha habido un aumento exponencial del número y la abundancia de productos químicos manufacturados, muchos de los cuales se han liberado (ya sea intencionalmente o no) al medio ambiente. Esta revolución química ha cambiado irreversiblemente los ecosistemas con graves impactos en la vida silvestre y la salud humana. El libro de Rachel Carson *Silent Spring*, publicado en 1962, fue la primera advertencia pública de que la contaminación ambiental, en particular la del plaguicida DDT, podría ser responsable de la reducción del número de aves debido a los trastornos reproductivos causados por esta y otras sustancias químicas tóxicas. Mientras tanto, los caimanes americanos salvajes de Florida (EUA) expuestos a un plaguicida, al dicofol, mostraron malformaciones genitales y reproductivas. El des-

cubrimiento de ranas deformes en Minnesota (EUA) por parte de estudiantes en un viaje de campo a la naturaleza reveló aún más el problema de la contaminación crónica por los vertidos agrícolas. Estos y otros muchos ejemplos de asociaciones entre estos y otros

PE se han confirmado desde entonces en todas las clases de vida silvestre [12,13] y fueron relatados en el histórico libro *Nuestro Futuro Robado* de 1996 que advirtió de que los humanos corrían el mismo riesgo [14].

Sin embargo, en el caso de los seres humanos, ha sido difícil probar con seguridad si una exposición química particular causó un efecto tóxico específico, con la excepción de los derrames químicos masivos o la con-

**DEBIDO AL PAPEL
FUNDAMENTAL DEL SISTEMA
ENDOCRINO EN TANTAS FUNCIONES
BIOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS
IMPORTANTES, LAS ALTERACIONES
EN CUALQUIER PARTE DEL SISTEMA
ENDOCRINO PUEDEN PROVOCAR
ENFERMEDADES O INCLUSO
LA MUERTE.**

taminación. Al igual que en la vida silvestre, las pruebas más directas de causa y efecto proceden, lamentablemente, de los desastres a gran escala, a la que los seres humanos han estado expuestos a diversas cantidades de PE: los altos niveles eran sumamente tóxicos, y se comprobó que los niveles más bajos estaban asociados con efectos crónicos, imperceptibles y de larga duración adversos para la salud. Un ejemplo es la explosión de una planta de fabricación de productos químicos en Seveso (Italia), que expuso a los residentes a altos niveles de dioxinas. Dos ejemplos más trágicos de exposición son Yusho en Japón (PCB), y Yucheng en Taiwán (policlorodibenzofuranos) en los que el aceite de cocina contaminado causó envenenamiento masivo. Motivo de preocupación reciente es el envenenamiento de estudiantes en la India en julio de 2013 por aceite contaminado con el plaguicida organofosforado monocrotofos, que causó 23 muertes. Aún no se han observado los efectos de alteración hormonal a largo plazo del monocrotofos en seres humanos, aunque interfiere con los sistemas de estrógeno y tiroides en estudios realizados en ratones y peces [15-18].

LA IMPORTANCIA DEL DESARROLLO COMO UN PERÍODO DE VULNERABILIDAD A LOS PE

El feto en desarrollo es particularmente vulnerable a los PE. Aunque ahora se ha demostrado que algunos productos químicos y farmacéuticos pueden atravesar la placenta, hace cincuenta años se pensaba que la placenta actuaba como una barrera, protegiendo al feto en desarrollo de cualquier fármaco o producto químico de la madre. Dos desafortunados eventos clínicos transformaron y finalmente negaron esta perspectiva. La primera fue la constatación de que las mujeres embarazadas a las que se les administraba talidomida para aliviar las náuseas durante el primer trimestre del embarazo a veces daban a luz niños con graves malformaciones en sus extremidades. Claramente, el feto era vulnerable a los fármacos que se le daban a la madre. El segundo descubrimiento importante fue en relación con el dietilestilbestrol (DES) que se administra a las mujeres embarazadas para evitar el aborto. El DES es similar en sus propiedades a las hormonas naturales de estrógeno. Las niñas que habían estado expuestas al DES en el útero a menudo tenían malformaciones del aparato reproductivo y algunas desarrollaron cánceres reproductivos raros en la adolescencia que normalmente sólo se veían en mujeres posmenopáusicas [19]. Debido al largo tiempo de espera entre la exposición (feto) y la enfermedad (adolescencia), la conexión con el DES no era inicialmente tan clara. No obstante, el trabajo experimental en ratones y fetos expuestos al DES también demostró trastornos reproductivos en la descendencia cuando llegaron a la edad adulta. Esta relación de causa y efecto entre la exposición fetal al DES, las malformaciones del aparato reproductivo y el



El equipo de perforación perforando un pozo cerca de unas casas y una escuela con el fin de abrir un sitio de fracturación hidráulica para la extracción futura de gas natural. Aquellas personas que viven cerca de sitios donde se utilizan plaguicidas agrícolas, de industrias pesadas, minas, rellenos sanitarios y se extraen combustibles fósiles, sufren exposiciones más altas

cáncer que se presentaba posteriormente en la vida de las niñas, se vincularon con los efectos experimentales de la exposición al DES en ratones, y así nació el campo de la alteración hormonal.

La vulnerabilidad a la exposición a los PE continúa en la infancia y la niñez, cuando el cuerpo y el cerebro experimentan un rápido crecimiento. Numerosas investigaciones en animales de laboratorio muestran que la exposición temprana en la vida afecta a todos los sistemas hormonales del cuerpo estudiados hasta la fecha [20]. Durante el resto del ciclo de vida, tanto la exposición como la respuesta a los PE pueden continuar hasta la edad adulta e incluso durante el envejecimiento. Los sistemas endocrinos del cuerpo no son estáticos: a lo largo de nuestras vidas, la liberación de hormonas y los niveles suben y bajan en respuesta a las necesidades del cuerpo y como forma de adaptarse al entorno. Todos y cada uno de estos procesos pueden ser interrumpidos por los PE.



LOS PE EN EL CUERPO

Toda persona está expuesta a una mezcla de sustancias químicas determinada por el entorno exterior, el entorno interior y el estilo de vida. Una mayor exposición se produce en las personas que viven cerca de actividades agrícolas donde se utilizan plaguicidas, cerca de la industria pesada, de la minería, de la extracción de combustibles fósiles (como la extracción de gas natural y fracking), de actividades de manufactura y en la proximidad de vertederos. El entorno interior influye aún más en las exposiciones (por ejemplo, el uso de productos de limpieza para el hogar, productos químicos como los retardantes de llama liberados por los muebles o los biocidas). Por último, el estilo de vida juega un papel clave en la exposición química. Por ejemplo, una dieta orgánica previene la exposición a muchos plaguicidas que son PE, y el consumo de alimentos frescos evita la exposición a los PE que están en los alimentos procesados y enlatados.

Se ha comprobado que las mezclas de sustancias químicas pueden actuar conjuntamente para generar efectos combinados, incluyendo las mezclas de PE. En 2019 el proyecto EDC-MixRisk, financiado por la Unión Europea, determinó que: “La legislación actual de los productos químicos fabricados por el hombre subestiman sistemáticamente los riesgos para la salud asociados a las exposiciones combinadas de los PE o a los potenciales PE” [21]. Aunque no es el tema del presente informe, cabe señalar que las sustancias químicas de las que se ha hablado, no se producen de

forma aislada, sino como parte de escenarios más complejos de exposición a mezclas.

Los animales y los humanos tienen cargas corporales propias (cantidad de sustancias químicas contenidas en los tejidos de un individuo) producto de las exposiciones directas que experimentan a lo largo de sus vidas. Algunos son PE y son persistentes y bioacumulativos (es decir, se acumulan con el tiempo en los tejidos del cuerpo). Cuando se realizan análisis en seres humanos para detectar la presencia de PE en sangre, grasa, orina y otros tejidos, los resultados demuestran sistemáticamente variedad en el contenido de PE en las personas de diferentes partes del mundo. El número exacto varía entre las poblaciones. El Informe *El Estado de los Conocimientos Científicos sobre las Sustancias Químicas que Perturban la Función Endocrina* de la OMS y el PNUMA de 2012 señala que “se sabe o se sospecha que cerca de 800 sustancias son capaces de interferir con los receptores de hormonas, la síntesis de hormonas o la conversión de hormonas”. En 2017, el PNUMA dio a conocer tres informes complementarios sobre los PE, que abarcan iniciativas para identificar los PE; los conocimientos actuales sobre un grupo específico de ellas; y marcos normativos que abordan los PE. La grasa es un depósito particularmente importante para muchos PE porque debido a su estructura química, tienden a ser solubles en grasa. Mediciones de PE en cargas corporales reflejan no sólo el contacto actual con los PE, sino que también incluyen exposiciones pasadas a sustancias químicas persistentes, a veces de décadas atrás.

EFFECTOS MULTIGENERACIONALES DE LOS PE

Las sustancias químicas ambientales pueden tener efectos en las generaciones futuras. Cuando una persona tiene una carga corporal química determinada, sus espermatozoides u óvulos pueden estar expuestos a las sustancias químicas que la componen. Se ha demostrado los efectos directos de los PE en el número y la calidad de los espermatozoides, en las anomalías cromosómicas de los óvulos y en los procesos biológicos que intervienen en la producción de espermatozoides y óvulos [22-24], entre otros. En una revisión reciente de los estudios disponibles sobre reducción de conteo espermático evaluaron una disminución del 50-60% en hombres de Norteamérica, Europa, Australia y Nueva Zelanda entre 1973 y 2011 [25]. Estos procesos están asociados a

**LAS CÉLULAS GERMINALES
CONTIENEN EL ADN QUE SE
TRANSMITE DE GENERACIÓN EN
GENERACIÓN.**

CONOCIMIENTO CIENTÍFICO DE LOS PERTURBADORES ENDOCRINOS

Tras la decisión de la ICCM4 de 2015, el PNUMA convocó un Grupo Asesor sobre los PE en el que participaron múltiples interesados, entre ellos el Gobierno, los organismos de las Naciones Unidas, la industria, la ciencia y las instituciones de interés público. Este Grupo Asesor sobre los PE elaboró los siguientes informes de los PE del PNUMA:

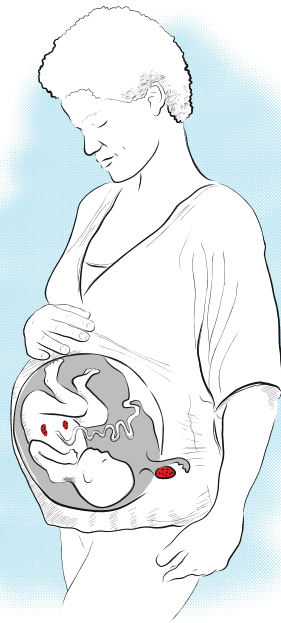
- **Resumen Informe I:** Iniciativas mundiales para identificar perturbadores endocrinos (PE) y posibles PE
- **Sinopsis Informe II:** Una visión general de los conocimientos científicos actuales sobre los ciclos de vida, las exposiciones ambientales y los efectos ambientales de determinadas perturbadores endocrinos (PE) y posibles PE
- **Hojas de datos sobre productos químicos para el Informe general II**
- **Informe sinopsis III:** Marcos normativos nacionales, regionales y mundiales existentes que abordan las sustancias PE

Estos informes incluyen la primera referencia internacional de las Naciones Unidas de una lista de 45 sustancias denominadas como PE y posibles PE. Varias de los PE enumerados son aditivos de productos plásticos.^[283]

resultados reproductivos deficientes como disminución de la fertilidad o la infertilidad, afectando la viabilidad y la salud de la descendencia.

Los PE también pueden provocar efectos en las generaciones futuras a través de sus acciones sobre las células germinales, que son los precursores del esperma y los óvulos (*ver “Exposición temprana”*). Cuando la exposición ocurre en una mujer embarazada, su feto en desarrollo está expuesto, así como también las células germinales dentro del feto, que se convierten en los nietos. De manera que tres generaciones están expuestas simultáneamente.

¿Por qué es esto importante? **Las células germinales contienen el ADN que se transmite de generación en generación.** Sabemos que las mutaciones del ADN son hereditarias y pueden dar lugar a enfermedades hereditarias, pero no es así como actúan los PE. Más bien, se pueden programar otros tipos de cambios hereditarios en el ADN: se trata de cambios epigenéticos, definidos como modificaciones del ADN (pero no mutaciones) que cambian la forma en la que ese ADN es regulado convirtiéndose en proteínas [26]. Eso significa que estos cambios pueden heredarse a lo largo de una o más generaciones. Se ha demostrado que los PE causan varios tipos de modificaciones epigenéticas en las células germinales, producidas a partir del espermatozoides o de los óvulos, que en la descendencia (los hijos) dan lugar a una mayor propensión a trastornos endocrinos y neurológicos en la siguiente generación (los nietos) [26]. Por lo tanto, la exposición a los PE antes de la concepción o temprana en la vida, influye en múltiples generaciones.



Exposición temprana. Esquema de cómo la exposición a los PE puede afectar a varias generaciones: la madre, sus hijos e incluso sus nietos, indicados por puntos como las células germinales.

El ciclo de exposición no termina con los nietos. Algunas modificaciones epigenéticas de las células germinales causadas por los PE son permanentes y hereditarias para los bisnietos, tataranietos y más allá. De hecho, esto se demostró primero en un modelo para ratas que utilizaba el fungicida vinclozolina, en el que se observó una propensión a la transmisión de la enfermedad (anormalidades reproductivas y hormonales) hasta 4 generaciones alejadas de la exposición original [27]. Ese estudio implicó un mecanismo epigenético para la transmisión de esta enfermedad. Desde

entonces, numerosos productos químicos han demostrado en estudios con animales que causan efectos epigenéticos a través de generaciones [28], incluyendo productos químicos en plásticos, y que están asociados con problemas reproductivos y endocrinos [29,30].

LOS PE Y ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Se ha estimado que, a nivel mundial, más del 23% de todas las muertes y el 22% de las discapacidades humanas son atribuibles a factores ambientales [16,31] y que el medio ambiente desempeña un papel en el 80% de las enfermedades más letales, incluido el cáncer y las enfermedades respiratorias y cardiovasculares [32]. Los individuos más susceptibles

son los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 50 años [16]. Dado a que las alteraciones del sistema hormonal son básicas para las enfermedades más frecuentes, los PE pueden ser los principales contribuyentes. La incidencia de los trastornos pediátricos asociados con el sistema endocrino, incluidos los problemas reproductivos masculinos (criptorquidia, hipospadias, cáncer testicular), la pubertad precoz en mujeres, la leucemia, el cáncer

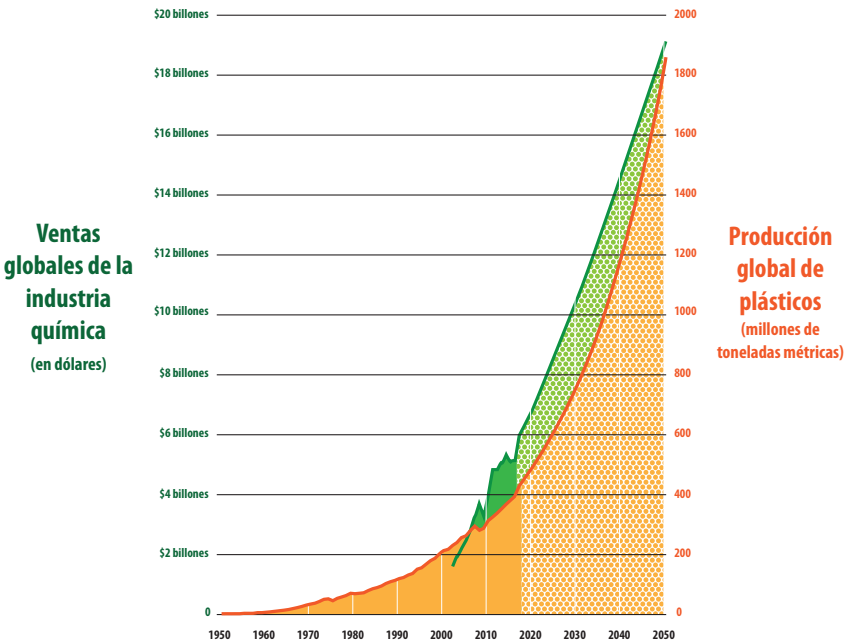
cerebral y los trastornos neuroconductuales, han aumentado rápidamente en los últimos 20 años. La frecuencia de alteración del desarrollo en los niños de EUA aumentó del 13% al 15% entre 1997 y 2008 [33]. También se encontró un aumento significativo en 2014-2016, aun cuando se utilizaron criterios restrictivos para lo que constituye una discapacidad del desarrollo [34]. La tasa de nacimientos prematuros en Estados Unidos, Reino Unido y Escandinavia ha aumentado en más de un 30% desde 1981, un resultado asociado con el aumento de las tasas de trastornos neurológicos, afecciones respiratorias y mortalidad infantil, así como obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Los datos de los estudios en humanos, animales y células han generado una considerable evidencia que relaciona la exposición a los PE con estos y otros desórdenes en la salud humana [2].

El aumento de las tasas de enfermedades endocrinas se incrementó paralelamente con el aumento de la producción de sustancias químicas,

**LOS PE ESTÁN
RELACIONADOS CON
DESÓRDENES NEUROLÓGICOS
Y DE COMPORTAMIENTO,
OBESIDAD Y DISFUNCIÓN
METABÓLICA, DESÓRDENES
REPRODUCTIVOS Y CÁNCERES
SENSIBLES A LAS HORMONAS.**

incluyendo las sustancias químicas añadidas a los plásticos. La producción mundial de plásticos creció exponencialmente de 50 millones de toneladas métricas a mediados de la década de 1970 a 360 millones de toneladas métricas en 2018. Se observan tendencias similares en otras fuentes a sustancias químicas, como los plaguicidas, los retardantes de llama, los disolventes y los surfactantes. Las ventas de la industria química mundial han aumentado considerablemente, pasando de 171 000 millones de dólares en 1970 [35] a más de 5 billones de dólares en 2019. Para 2030, se espera que las ventas se dupliquen [36]. Una amplia gama de sustancias químicas industriales y agrícolas, como los PCB, el BPA y los ftalatos, son detectables en suero, grasa y la sangre del cordón umbilical de los seres humanos [37-39] y recientemente se han detectado sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas (PFAS) en fetos humanos [40].

Si bien las asociaciones entre el aumento de la exposición humana a sustancias químicas y el aumento de las tasas de enfermedad son indicativas, estas asociaciones no “demuestran” estar vinculadas. Sin embargo, los datos de los estudios celulares, estudios en animales y otros sistemas experimentales en las últimas décadas han proporcionado una gran



Con un aumento en la producción adicional de plásticos, se proyecta que suban las ventas de la industria química. Derivado de GRID-Arendal, Maphoto/Riccardo Pravettoni



cantidad de evidencias que apoyan la relación directa de causa y efecto. Para comprobar que una sustancia química contribuye a una enfermedad humana se requeriría exponer a un grupo de personas a ella, para luego observar el trastorno resultante. Aunque este tipo de pruebas se hace para los productos farmacéuticos, obviamente no sería ético y por lo tanto sería imposible probar el impacto de los agentes tóxicos en los seres humanos. Sin embargo, la capacidad de inferir el riesgo a partir de una mezcla de pruebas científicas está mejorando rápidamente junto con las herramientas para generar datos críticos. Se pueden sacar conclusiones muy confiables sobre los efectos de los PE en la salud utilizando una combinación de datos de estudios epidemiológicos, que pueden revelar asociaciones y estudios experimentales con animales o modelos basados en células. Por lo tanto, aunque es difícil encontrar una prueba irrefutable que vincule un PE específico con una enfermedad concreta, es posible reconocer cuándo las exposiciones ambientales están contribuyendo a trastornos relacionados con el sistema hormonal. A pesar de la insistencia de algunos grupos – generalmente aquellos que tienen intereses económicos- en que las pruebas no son concluyentes, el conjunto de datos que revelan los efectos de los PE en la salud son suficientes para justificar la adopción de medidas para reducir la exposición a los PE y prevenir sus efectos adversos en la salud pública.

Los PE están relacionados con trastornos neurológicos y de comportamiento, obesidad y disfunción metabólica, desórdenes reproductivos y cánceres sensibles a las hormonas (Tabla 3). En 2014, IPEN y la Sociedad de Endocrinología en el documento “Introducción a las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino (PE)” proporcionaron pruebas detalladas [41]. Es importante señalar que se trata de enfermedades complejas y multifactoriales que se producen debido a una combinación de predisposición genética, estilo de vida y medio ambiente. Por lo tanto, los PE son uno de los factores ambientales que contribuyen a aumentar la probabilidad o la gravedad de las enfermedades.

Una nueva frontera en la investigación son los efectos inmunes e inflamatorios de los PE. La inflamación se asocia con una amplia gama de enfermedades crónicas como la obesidad, los déficits cognitivos, las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, el cáncer, la diabetes e incluso el autismo. Los sistemas inmunológico y endocrino suelen trabajar conjuntamente para responder a las amenazas ambientales, y la convergencia de sus rutas de señalización pueden ser la base de algunos de los efectos inflamatorios de las sustancias químicas ambientales. Además de ser cancerígenos, se ha demostrado que los compuestos perfluorinados alteran aspectos de la función inmunológica, incluida la respuesta a las vacunas [42]. El trabajo en modelos animales demostró que el BPA, los PCB, el tributilestano y otros PE pueden aumentar los aspectos de neuroinflamación [43-46].

TABLA 3. VÍNCULOS ENTRE LOS PE Y LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES

Tipo de enfermedad	Frecuencia y datos demográficos	Vínculos con los PE y el medio ambiente
Neurológica y de comportamiento	Aumento de la frecuencia de los trastornos neuropsiquiátricos infantiles, como trastornos del espectro autista y trastorno de déficit de atención e hiperactividad	Vínculos entre los PE y el deterioro del desarrollo neurológico, bajo coeficiente intelectual, problemas de atención, memoria y habilidades de motricidad fina en humanos, resultados sustentados por modelos animales
Obesidad y disfunción metabólica	Aumento mundial de las tasas de obesidad y diabetes tipo 2	Las sustancias químicas “obesogénicas” favorecen el aumento de peso, estimulan las células grasas y predisponen a trastornos relacionados con el metabolismo, como la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, los trastornos del metabolismo de los lípidos y enfermedades de la tiroides
Trastornos reproductivos	Aumento de la frecuencia de la infertilidad o baja fertilidad	Disminución del recuento espermático y de la calidad del semen, malformaciones genitales, inicio anormal de la pubertad, trastornos ovulatorios en los humanos; corroborado por modelos animales
Cáncer	La mayoría de los cánceres están vinculados al medio ambiente, con pocos cánceres vinculados a un solo gen	Vínculos entre la exposición laboral a sustancias químicas y el aumento del riesgo de cáncer; respaldados por modelos animales de cáncer de mama, próstata, endometrio y otros cánceres reproductivos

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES CONCEPTOS SOBRE LOS PE Y SUS IMPLICACIONES

Existe un acuerdo generalizado y concluyente sobre los peligros que plantea el humo del cigarro, el plomo, los materiales radiactivos y muchos productos químicos. En el caso de la evaluación y gestión de productos químicos, la capacidad de vincular una exposición a un resultado adverso para la salud, o la muerte directamente, puede demostrarse en casos de exposiciones conocidas a altos niveles de una sustancia química en particular, como se ha mencionado anteriormente para los casos de aceite de cocina contaminado o de accidentes industriales. Sin embargo, dado que la mayoría de las personas están expuestas a diversos PE, por lo general en

dosis bajas, combinadas y en diferentes etapas de la vida, la capacidad de relacionar directamente una enfermedad en la edad adulta (por ejemplo, la diabetes tipo 2) con la exposición a los PE, especialmente durante los períodos críticos de desarrollo, es mucho más difícil.

Los principios básicos necesarios para comprender los efectos de las exposiciones a los PE y sus manifestaciones a largo plazo como el deterioro de la calidad de vida, las enfermedades crónicas y los cánceres se resumen en la Tabla 4, y se analizaron en detalle en el documento de 2014 de IPEN y la Sociedad de Endocrinología *Introducción a las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino* [41]. Estos conceptos son igualmente aplicables a los PE de los plásticos.

TABLA 4. CONCEPTOS CLAVE SOBRE LOS PE

Concepto	Implicaciones
La exposición a los PE y sus efectos pueden producirse en dosis muy bajas, por debajo de un umbral reglamentario establecido	Es probable que no haya una dosis "segura" de un PE
En un intervalo de dosis más altas o bajas, es posible que los efectos de los PE no se puedan predecir.	Los PE (y las hormonas) tienen en muchos casos curvas no lineales y no monotónicas a las dosis de respuesta
Las exposiciones a los PE son de por vida	Las pruebas agudas de PE no representan exposiciones reales
Los efectos de la exposición a los PE varían según la edad de desarrollo	Es necesario considerar las edades en los momentos de exposición y la evaluación de los resultados
Estamos expuestos a múltiples PE	Es necesario tener en cuenta las combinaciones de PE en la investigación y la regulación
Puede ocurrir un largo periodo de espera entre la exposición y la enfermedad o la disfunción	Las enfermedades endocrinas y neurológicas crónicas deben considerar que los PE contribuyen a su etiología (causa)
Los efectos de los PE pueden manifestarse a través de generaciones	La exposición de las mujeres embarazadas también expone el desarrollo de los hijos (fetos) y de sus nietos (células germinales dentro de los fetos)










4. LOS PE AÑADIDOS A LOS PLÁSTICOS Y A LAS FIBRAS SINTÉTICAS

TIPOS DE PLÁSTICOS

La mayoría de los materiales plásticos actuales se fabrican a partir de materias primas de combustibles fósiles producidas por la industria del petróleo y el gas. Los productos petroquímicos, principalmente el etileno y el propileno, se procesan para formar largas cadenas de polietileno y polipropileno o se utilizan para producir otros tipos de plásticos como el policloruro de vinilo (PVC). Posteriormente, se añaden sustancias químicas para aportar propiedades específicas al amplio y diverso grupo de materiales poliméricos llamados plásticos. Los plásticos pueden clasificarse en diferentes categorías sobre la base de diversos conjuntos de criterios; la clasificación más comúnmente utilizada identifica siete grupos sobre la base de sus componentes, los monómeros. La Sociedad de la Industria del Plástico desarrolló esto para permitir a los consumidores y a los recicladores identificar diferentes tipos de plásticos (Tabla 5). La categoría “otros” incluye plásticos como el acrílico, el policarbonato y el nylon. Los fluoropolímeros son otro amplio grupo de plásticos basados en productos químicos fluorados. Los fluoropolímeros como el PTFE pueden descomponer o lixiviar productos químicos perfluorinados como el PFOA.

SE ESTIMA QUE LA MITAD DE TODO EL PLÁSTICO PRODUCIDO ESTÁ DISEÑADO PARA SER USADO UNA SOLA VEZ Y LUEGO DESECHADO.

TABLA 5. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LOS PLÁSTICOS

Categoría	Tipo de plástico
	Tereftalato de polietileno (PET)
	Polietileno de alta densidad (HDPE)
	Policloruro de vinilo (PVC)
	Polietileno de baja densidad (LDPE)
	Polipropileno (PP)
	Poliestireno (PS)
	Otros

Otra forma de clasificar los materiales plásticos se basa en sus propiedades: los *termoplásticos* pueden fundirse y modificarse varias veces, mientras que los *termoestables* cambian su composición química una vez que se preparan y se quedan permanentemente en estado sólido [47]. Los termoplásticos comunes incluyen al polietileno, PP, PVC, PET, PS, y al policarbonato. Los termoestables incluyen plásticos como el poliuretano, las resinas epóxicas y silicona. Además, los plásticos pueden dividirse según su uso en *plásticos básicos* y *plásticos de ingeniería*. Los plásticos para productos básicos son los que se utilizan en aplicaciones que demandan bajas propiedades mecánicas; el costo de la producción es, por lo tanto, bajo y los volúmenes de producción son consecuentemente altos. Entre los ejemplos de productos básicos de plástico se encuentran los botes de basura, la ropa, película de empaquetamiento, los vasos y las bandejas. Los tipos de materia prima de los plásticos más comunes son el polietileno, el PP, el PVC, el PS y el PET. Se estima que la mitad de todo el plástico que se ha producido está diseñado para ser usado una sola vez y luego desechado, el llamado plástico de un solo uso. Los plásticos de ingeniería son los que requieren un mayor rendimiento mecánico o térmico. La producción de estos plásticos es más costosa y, por lo tanto, se utilizan en menor medida en comparación con los plásticos básicos. Ejemplos de productos con plásticos de ingeniería son los ladrillos de Lego, los cascos, los esquís y los tipos comunes de plásticos de ingeniería incluyen el acrilonitrilo



Casi todos los plásticos que se fabrican y utilizan cada año a nivel mundial se arrojan a los vertederos o terminan en el medio ambiente, las vías fluviales y los océanos. (Jambeck 2015)

butadieno estireno (ABS) utilizado, por ejemplo, en las carcasas de los aparatos electrónicos, en los policarbonatos y en las poliamidas. También se puede analizar el plástico desde el punto de vista de su vida útil. Algunos productos que contienen plásticos tienen una larga vida útil, como los materiales de construcción y los automóviles, mientras que las bolsas de plástico son artículos de un solo uso.

MICROPLÁSTICOS

La fabricación, el uso y la eliminación de los plásticos produce liberación de microplásticos al medio ambiente. Los microplásticos es un término general para cualquier partícula plástica menor de 5 mm de diámetro. Debe reconocerse que ésta es sólo una clasificación basada en el tamaño y que no todos los microplásticos son iguales; sus propiedades dependen del tipo de plástico, su forma y los aditivos químicos [48].

Los microplásticos se forman debido a la degradación de los productos plásticos o son fabricados intencionadamente, como las fibras de las prendas de vestir sintéticas que, por ejemplo, se liberan como microplásticos durante el lavado y las microesferas en los cosméticos. Los microplásticos pueden entrar en el medio ambiente por diversas fuentes, como serían

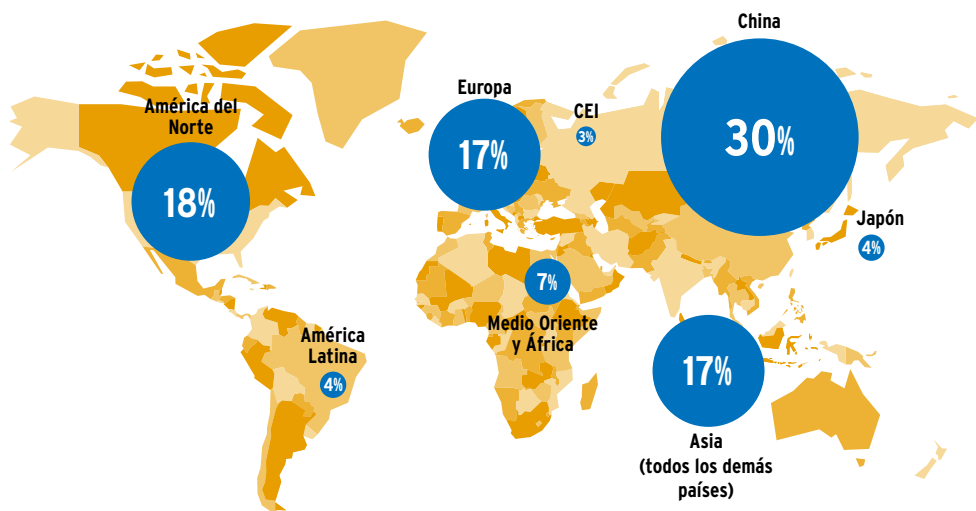
las descargas de las lavadoras, el desgaste de los neumáticos de los automóviles, el césped artificial y los materiales de construcción, por el derrame accidental de los gránulos de plástico utilizados en la fabricación de plástico, y las redes y equipo de pesca utilizados por la industria pesquera. Los microplásticos se han estudiado principalmente en los océanos y los sistemas de agua dulce, pero también se pueden encontrar en el suelo e incluso en el aire [48]. Los microplásticos suelen quedar atrapados en los sedimentos de las plantas de tratamiento de aguas residuales y se transfieren al suelo cuando estos sedimentos se utilizan como fertilizantes, con la capacidad de alterar las propiedades del suelo y afectar el rendimiento de las plantas que allí crecen [49,50]. Una fuente común de microplásticos en el suelo se debe a los diversos materiales plásticos que se utilizan en las prácticas agrícolas. Actualmente, los microplásticos se han extendido incluso a los compartimentos ambientales más remotos, incluyendo el Ártico, las fosas más profundas del Océano Pacífico y las áreas montañosas más remotas [51-53]. Varios estudios recientes también han investigado los alimentos y las bebidas como importantes fuentes de exposición a los microplásticos. Según las estimaciones, los océanos del mundo están contaminados con más de 5 billones de partículas microplásticas que suman 270,000 toneladas de desechos plásticos [54]. Un informe reciente estimó que la cantidad es mucho mayor y que su resultado indicaba que en el caso de los microplásticos flotantes (de más de 100 micrómetros), el depósito mundial de plástico es del orden de 12,5-125 billones de partículas [55].

BIOPLÁSTICOS

Con el afán de abordar algunos de los muchos problemas que presentan los plásticos convencionales, surgió el campo de los bioplásticos. Los bioplásticos abarcan los plásticos de base biológica y los plásticos biodegradables [56]. En el caso de los plásticos biológicos, las fuentes no renovables de monómeros plásticos han sido reemplazadas por otras renovables. Por ejemplo, en el bio-PE, el monómero plástico etileno se produce a partir del almidón de la caña de azúcar en vez de productos petroquímicos. Sin embargo, si bien el cambio hacia el uso de fuentes de origen vegetal tiene un efecto positivo al disminuir la demanda de productos petroquímicos, surgen otros problemas como la deforestación, el aumento del uso de plaguicidas y la necesidad de procesamiento químico. Los plásticos biológicos no difieren en sus propiedades de sus homólogos convencionales y contienen aditivos químicos similares a los de los plásticos convencionales. A diferencia de los plásticos convencionales, los plásticos biodegradables pueden descomponerse en agua, dióxido de carbono y abono en determinadas circunstancias en el medio ambiente por la acción de microorganismos. No se han establecido límites de tiempo para que un plástico se considere biodegradable; el proceso puede llevar meses, y si no existen las

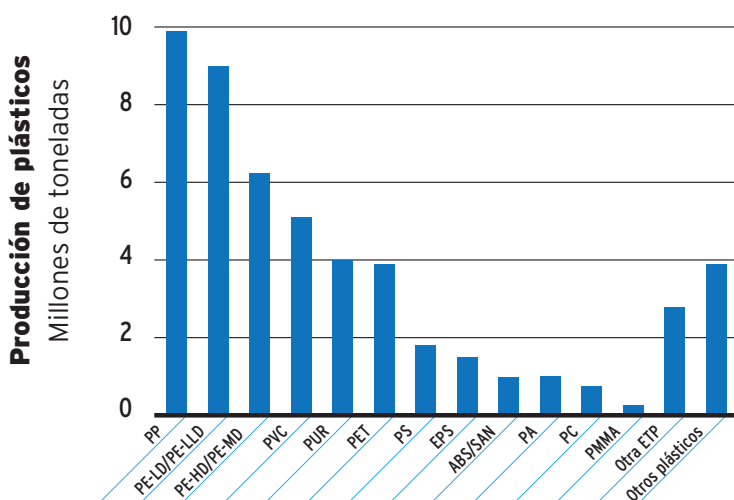
Producción global de plásticos

Producción regional - 2018



Incluye termoplásticos, poliuretanos, termoestables, elastómeros, adhesivos, revestimientos y selladores, así como fibras de PP. No incluye: fibras de PET, fibras de PA y fibras de poliacrilato. Fuente: Plastics Europe Market Research Group y Conversio Market and Strategy GmbH

Producción de plásticos por tipo - 2018

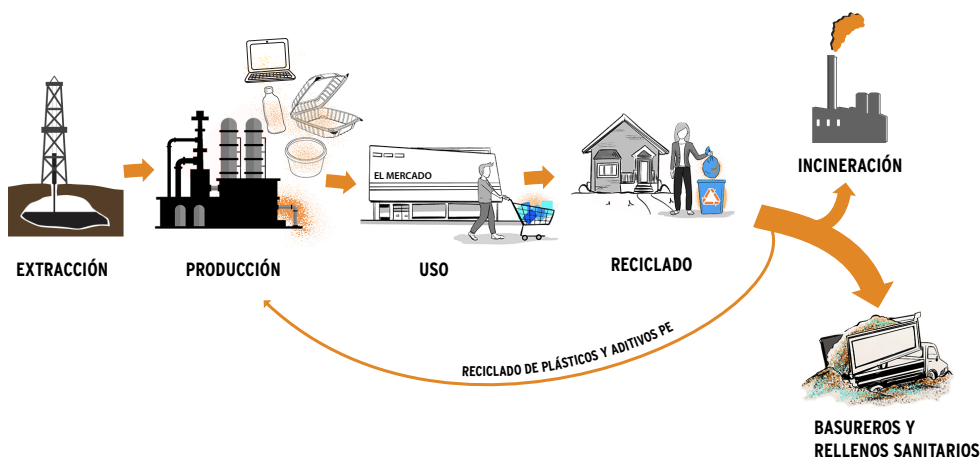


circunstancias adecuadas, los plásticos biodegradables no se degradarán y terminarán contaminando los vertederos al igual que los plásticos normales. Los plásticos biodegradables pueden prepararse a partir de fuentes fósiles no renovables o de recursos renovables como la madera, los cultivos y los desechos de alimentos, y suelen utilizarse en aplicaciones de corta duración como el envasado de alimentos, vajillas desechables y algunas aplicaciones agrícolas. En conjunto, el campo de los bioplásticos refleja la necesidad de un cambio en la industria de los plásticos hacia soluciones más sostenibles para el medio ambiente. Sin embargo, se requiere mucho más desarrollo antes de que podamos atender plenamente los problemas relacionados con la reciclabilidad; el uso de la tierra, los biocidas y el agua en la producción de plantas que contienen almidón para la fabricación de plásticos de base biológica; y la solución de los aditivos tóxicos en los plásticos.

PRODUCCIÓN MUNDIAL DE PLÁSTICOS

La producción mundial de plásticos en 2017 fue de casi 350 millones de toneladas, la mayoría de las cuales se produjeron en Asia (50.1%), Europa (18.5%) y América del Norte (Canadá, Estados Unidos y México) (17.7%) [47]. Los bioplásticos sólo representaron aproximadamente el 1% de los volúmenes totales de producción, 4.2 millones de toneladas en 2016, lo que indica el predominio de los plásticos convencionales y la industria petroquímica en la industria de los plásticos. Aproximadamente el 6% de los recursos mundiales de petróleo y gas se utilizan en la industria del plástico [57]. Los mayores sectores en los que se utilizan los plásticos son la industria de los embalajes, seguida del sector de la construcción, la industria automovilística, la electrónica, los textiles y los productos de consumo [47,57]. Los bioplásticos se utilizan principalmente en el envasado de alimentos y en la industria textil [47]. La industria del plástico en Europa abarca 60 000 empresas, y tuvo ganancias de 355 000 millones de euros en 2018 [47]. Los tipos de plásticos más comunes en la UE son los típicos plásticos básicos: PE de baja y alta densidad, PP, PVC, poliuretano, PS y PET. Se espera que la producción mundial de plásticos aumente a 1 100 millones de toneladas para 2050 [47], convirtiendo así a esta industria en una fuente importante de contaminación química para nuestra agua, suelo, aire, cadena alimentaria y el medio ambiente en general. El coste sanitario, ambiental y económico de la exportación de desechos plásticos de los países industrializados a los países menos ricos de Asia y África, por ejemplo, está recibiendo ahora una atención generalizada.

La mayor parte de la contaminación plástica en el medio ambiente comienza en la tierra a través de acciones humanas. Las fuentes terrestres de contaminación plástica provienen de la producción de plástico, los verte-



Los aditivos en los plásticos incluyen sustancias químicas que se ha demostrado que tienen efectos peligrosos sobre la salud, incluyendo la perturbación del sistema endocrino. Estas sustancias químicas persisten a través de cada una de las partes del flujo de residuos, incluyendo el reciclado en nuevos productos plásticos.

deros, las aguas residuales no tratadas y los escombros arrastrados por el viento [58]. Además, existe contaminación plástica en las vías fluviales. Se estima que el 70-80% de la contaminación plástica marina se origina en los ríos, principalmente procedente de los procesos de fabricación, la agricultura y las plantas de tratamiento de aguas residuales que vierten sus efluentes a los sistemas acuáticos. Algunas fuentes marinas de contaminación plástica provienen del transporte marítimo, el transporte de nodos de plástico, las plataformas de petróleo y gas, y las redes de pesca desechadas [58,59]. El comercio de los desechos plásticos de los países desarrollados hacia los países en desarrollo es uno de los principales factores que contribuyen a la contaminación marina, lo que dará lugar a fuertes restricciones al comercio de los desechos plásticos en el marco del Convenio de Basilea en 2019.

La mayoría de los plásticos producidos no se han reciclado. La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) estima que entre 1950 y 2015 se generaron alrededor de 6 300 millones de toneladas de desechos plásticos, pero sólo se recicló el 9%. Además, el 12% fue incinerado y el resto (casi el 80%) se permitió que se acumulara en los

vertederos o en el medio ambiente natural [60]. El Foro Económico Mundial estimó que el 90% de todos los plásticos son plásticos vírgenes hechos de nuestros recursos finitos de gas y petróleo; y 8 millones de toneladas de plásticos terminan en los océanos anualmente [57].

USOS DE LOS PLÁSTICOS Y SUS ADITIVOS PE

El reciente auge del gas de esquisto en los Estados Unidos ha hecho que la materia prima plástica sea muy barata, lo que significa que hoy en día se pueden producir plásticos a bajo coste. Los plásticos también tienen propiedades tan deseables como la ligereza, la resistencia al agua y la no corrosión. Estas circunstancias han dado lugar a un rápido aumento de una amplia variedad de usos, como el embalaje, la construcción, los suelos, en la industria automovilística, la producción y el embalaje de alimentos y la atención de la salud. Los plásticos también se utilizan ampliamente en juguetes, artículos de ocio, aparatos electrónicos para el hogar; y han llegado a la ropa, los muebles, los textiles, los cigarrillos, el equipo médico y los cosméticos.

Los plásticos se utilizan en una amplia gama de aplicaciones con requisitos muy diferentes que se cumplen con la ayuda de aditivos químicos como rellenos, plastificantes, retardantes de llama, colorantes, estabilizadores de UV, biocidas, estabilizadores de calor, antioxidantes, lubricantes, agentes espumantes y catalizadores [61]. Además de los aditivos que se introducen intencionadamente en los plásticos, pueden surgir productos secundarios no deseados durante el proceso de fabricación, introducirse como impurezas asociadas a los aditivos o ser el resultado de una polimerización incompleta. Por ejemplo, los plásticos de poliestireno pueden contener monómero de estireno residual, que es un carcinógeno; los plastificantes pueden contener hidrocarburos aromáticos policíclicos como impurezas; y los retardantes de llama bromados pueden estar contaminados con dioxinas y furanos bromados [61,62].

No existen catálogos sistemáticos de los productos químicos utilizados en la fabricación de plásticos; sin embargo, los números oscilan en los miles [61-63]. Los aditivos más comunes incluyen plastificantes como los bisfenoles y ftalatos, retardantes de llama, compuestos de cadmio y plomo, alquilfenoles, agentes de curado como el formaldehído, biocidas como los compuestos de arsénico, compuestos orgánicos de estaño y triclosán, y colorantes como los azocolorantes y los compuestos de cadmio [61]. Muchos de ellos son PE. Las cantidades que se añaden a los plásticos varían. Los plastificantes y los retardantes de llama pueden constituir el 70% y el 25% del producto final en peso, respectivamente, mientras que los estabilizadores, los agentes de curado y los colorantes suelen constituir sólo un pe-

queño porcentaje del producto [61]. Algunos tipos de plásticos se asocian con un mayor uso de aditivos que otros plásticos. El PVC es el plástico que requiere el mayor uso de aditivos: hasta el 80% del producto final puede ser añadido a plastificantes como los ftalatos. El BPA se utiliza comúnmente en plásticos de policarbonato. Se sabe que muchos de los compuestos utilizados en los plásticos son peligrosos [63]. Por ejemplo, los monómeros utilizados en la síntesis de poliuretano, PVC, resinas epoxídicas y polímeros estirénicos están clasificados como CMR, lo que significa que son cancerígenos, mutagénicos o tóxicos para la reproducción [63].

Un informe del Consejo Nórdico de Ministros presenta una lista de 144 productos químicos de grupos químicos de los que se sabe que son peligrosos y que se utilizan activamente en los plásticos para funciones que varían desde la actividad antimicrobiana hasta los colorantes, los retardantes de llama, los disolventes y los plastificantes [62]. Por ejemplo, las cortinas de ducha, la ropa de lluvia y los pañales contienen agentes antimicrobianos; los juguetes de plástico, los asientos de coche y la ropa contienen colorantes y estabilizadores a base de metal; la ropa de los niños y de los trabajadores contiene compuestos perfluorados; y los juguetes de los bebés están contaminados con retardantes de llama y plastificantes como las parafinas cloradas de cadena corta que se sabe que son peligrosas [62]. Esto incluye el uso de productos químicos industriales como las parafinas cloradas de cadena corta (PCCC) que se han detectado en juguetes y que han demostrado tener propiedades de alteración endocrina y afectar negativamente al riñón, el hígado y la glándula tiroidea. Asimismo, Groh et al. identificaron más de 100 productos químicos peligrosos utilizados en los plásticos [63]. Esto es preocupante ya que la mayoría de los aditivos no están ligados a la estructura del polímero plástico y pueden migrar al medio ambiente aumentando el riesgo de exposición [61]. La exposición puede tener lugar durante toda la vida útil de los productos plásticos, desde el proceso de fabricación hasta el contacto con el consumidor, el reciclaje, la gestión de residuos y la eliminación. Se ha demostrado que los microplásticos absorben los productos químicos del agua, funcionando como portadores de compuestos tóxicos en el medio ambiente. La concentración de contaminantes hidrofóbicos absorbidos en los microplásticos puede ser de órdenes de magnitud mayores que en el agua circundante [64].

Cuando se considera el contenido químico de los productos plásticos, hay que tener en cuenta la vida útil media del producto. En los productos de larga vida, como los materiales de construcción y las carcasas de los aparatos electrónicos, las sustancias químicas que se han eliminado gradualmente pueden seguir estando presentes [62]. Además, los distintos países tienen una reglamentación más o menos restrictiva. Por ejemplo,



En capturas por todo el mundo, se han encontrado microplásticos en peces y mariscos comerciales.

los suelos de PVC pueden contener ftalatos tóxicos, retardantes de llama bromados y metales tóxicos. Los plásticos reciclados también pueden contener sustancias químicas tóxicas si los desechos plásticos utilizados para la fabricación del producto no han sido procesados o clasificados eficientemente para eliminar los peligros. Se ha demostrado que muchos tipos de productos de consumo fabricados a partir de plásticos reciclados contienen sustancias químicas peligrosas, incluidos productos y juguetes para niños.

EXPOSICIÓN HUMANA A LOS PLÁSTICOS Y A LOS ADITIVOS DE PE

La exposición humana y ambiental a los plásticos es preocupante. Grandes cantidades de desechos plásticos entran diariamente en el medio ambiente y muchos de los productos que se conocen se filtran del plástico al cuerpo humano durante el uso de diversos productos. Los PE conocidos que se lixivian de los plásticos incluyen BPA, PBDE, TBBPA y ftalatos. Por ejemplo, los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos están expuestos a altas dosis de ftalatos que se filtran de los tubos intravenosos y las bolsas de sangre [65].

También existen preocupaciones relacionadas con la exposición humana a los microplásticos. Los microplásticos no sólo contienen aditivos químicos endógenos, que no están ligados al microplástico y pueden lixivarse del microplástico y exponer a la población, sino que también pueden ligarse y acumular sustancias químicas tóxicas del medio ambiente circundante, como el agua de mar y los sedimentos. Los microplásticos tienen una superficie hidrofóbica y, por lo tanto, concentran fácilmente contaminantes orgánicos hidrofóbicos como hidrocarburos poliaromáticos (PAH), PCB y pesticidas. También acumulan metales tóxicos como el plomo y el cadmio. Los diferentes tipos de polímeros parecen atraer a los contaminantes orgánicos persistentes del medio ambiente de manera diferente. Por ejemplo, la adsorción se produce más fácilmente en los desechos de plástico LDPE y PP que en los fragmentos de PET y PVC [66].

El consumo de mariscos es una fuente importante de exposición a los microplásticos. En China, nueve de las especies de mariscos más populares comercialmente estaban contaminadas con microplásticos. En el Canadá y Bélgica, los mejillones silvestres y de cultivo estaban contaminados por microplásticos. Es probable que los mejillones cultivados estuvieran contaminados con microplásticos ya que se cultivaron en líneas de polipropileno. Como resultado de la contaminación de los mariscos con microplásticos, se estima que los consumidores europeos de mariscos ingieren hasta 11 000 partículas de microplástico por año [67]. Además, se ha descubierto que el agua embotellada contiene microplásticos y se estima que contribuye a la exposición humana diaria en 40 mg/kg de peso corporal [68].

Se han encontrado microplásticos en especies de peces comerciales (bentónicos y pelágicos) del Canal de la Mancha, el Mar del Norte, el Mar Báltico, el Océano Indo-Pacífico, el Mar Mediterráneo, el Mar Adriático y el Atlántico Nororiental [26]. Todas las muestras de peces de aguas profundas del Mar del Sur de China estaban contaminadas por microplásticos [134]. Los peces del Golfo Pérsico también tenían microplásticos en sus tractos gastrointestinales, piel, músculo, branquias e hígado, mientras que los microplásticos se encontraban en el exoesqueleto y, lo que es más importante, en el músculo de los langostinos tigre del Golfo Pérsico [192].

Los humanos también pueden inhalar microplásticos en el lugar de trabajo y en el hogar. La exposición ocupacional puede llegar a 0,5 partículas/ml para el PVC y 0,8 partículas/ml para el nylon [67]. Las personas que trabajan en la fabricación de plásticos tienen niveles más altos de exposición a los ftalatos que las personas que trabajan en ocupaciones como la gestión de desechos [69]. Un estudio muestra 88-605 partículas microplásticas por cada 30 g de polvo seco, con un tamaño de 250-500 nm [70]. El estudio también estima que el polvo de la calle es una importante fuente de contaminación microplástica en los entornos urbanos y puede

dar lugar a que 3.223 partículas microplásticas sean ingeridas por los adultos y 1.063 partículas microplásticas sean ingeridas por los niños cada año.

Los humanos también tienen niveles medibles de PE de los plásticos. Por ejemplo, las pruebas indican que las personas están expuestas a 60 ng/día de retardantes de llama en los utensilios de cocina de plástico [71]. Además, se cree que los artículos en contacto con alimentos contribuyen a los niveles de bisfenol A (BPA) no conjugado en la orina, que oscilan entre 2-4 ng/ml [72]. Los artículos que entran en contacto con los alimentos también contribuyen a los niveles de ftalatos en el cuerpo. La ingesta diaria estimada de ftalatos en las mujeres de los Estados Unidos es de 41,7 mg/kg/día, nivel que excede el nivel de ingesta diaria tolerable de 37 mg/kg/día [73]. Informes recientes indican que los metabolitos de ftalato están presentes en casi el 100% de las muestras de orina humana analizadas [74-77]. Las concentraciones de DEHP en bebidas como el agua embotellada, la leche y el vino varían; el agua embotellada contiene hasta 13 mg/l, el vino contiene hasta 242 mg/l, y la leche cruda contiene hasta 30 mg/l de DEHP [78]. Aunque el DEHP no se utiliza para fabricar botellas de agua, se ha detectado en muchas muestras de agua de botellas de agua, independientemente del material, lo que sugiere la contaminación de las fuentes de agua y el procesamiento [78].

BISFENOLES

Los bisfenoles como el bisfenol A (BPA) se utilizan como componentes químicos en los plásticos de policarbonato y las resinas epoxídicas, y pueden encontrarse en los envases reutilizables de alimentos y bebidas, en los revestimientos de las latas de alimentos, en el equipo médico y deportivo, en las lentes de gafas, en los recibos de papel térmico y en las tuberías de plástico para el agua (*ver "Las estructuras de los PE conocidos en los plásticos" en la página 57*) [79]. Debido a la creciente preocupación por la salud, el uso del BPA en algunos envases de plástico, como los biberones, está prohibido en muchos países y en otros se está reduciendo o eliminando voluntariamente. A medida que se dispone de productos sin BPA fabricados con diferentes materiales, existe la preocupación de que las sustancias químicas de sustitución incluyan muchas sustancias químicas similares, como los análogos del bisfenol. De hecho, las evaluaciones de los papeles térmicos, plásticos y alimentos enlatados sin BPA han revelado la presencia de bisfenol S (BPS), bisfenol F (BPF), y/u otros compuestos con estructuras químicas similares [80,81].

Según la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, el BPA es un producto químico de alto volumen de producción, con estimaciones



En respuesta a las crecientes preocupaciones por la salud, se prohibió el uso de bisfenol-A (BPA) en algunos productos o bien se le retiró voluntariamente. Sin embargo, incluso en aquellos productos de los que se ha retirado, las evaluaciones muestran que muchas veces se le reemplaza con compuestos que tienen efectos similares sobre la salud, en particular BPS y BPF.

globales de más de 5 millones de toneladas métricas producidas anualmente y más de 450 toneladas métricas liberadas en el medio ambiente cada año [82]. Según los organismos reguladores de todo el mundo, la mayoría de las personas están expuestas al BPA a través de los materiales en contacto con los alimentos y las bebidas que consumen, en los que el BPA se filtra del recipiente. Las concentraciones de BPA se han medido en una amplia variedad de alimentos enlatados, y algunas pruebas indican que factores como el tiempo de almacenamiento y la temperatura pueden influir en la migración del BPA desde los revestimientos de las latas al alimento contenido [83, 84]. Además, el BPA se encuentra en otros productos de consumo como juguetes y equipos deportivos, así como en textiles y ropa para bebés [85]. La presencia de BPA en el papel térmico utilizado en los recibos y en diversos tipos de billetes puede ser una importante fuente de exposición humana [86]. La manipulación de los papeles térmicos puede transferir el BPA no aglutinado del papel a la piel humana, donde se absorbe fácilmente, y esto es aún más probable cuando las personas manipulan el papel térmico de manera impredecible [87]. Otras posibles fuentes de exposición, aunque no bien estudiadas, incluyen la inhalación o ingestión de polvo, ya que se ha documentado la presencia de BPA en muestras de aire interior y exterior [88]. La exposición al BPA es casi universal; las mediciones realizadas en todo el mundo indican que, en un momento dado, entre el 90 y el 99% de los individuos tienen BPA

en sus cuerpos [89]. El BPA y sus metabolitos se han encontrado en la orina, la sangre, la saliva, el cordón umbilical, la placenta y el líquido amniótico. Los niveles que se encuentran en los lactantes y los niños suelen ser más altos que en los adolescentes, con niveles algo más bajos en los adultos. Esto se debe probablemente al aumento del consumo de alimentos por peso corporal en los jóvenes, así como al mayor uso de productos plásticos y al aumento de la ingesta de polvo. Las pruebas también indican que las personas que reducen el consumo de alimentos enlatados y hacen otros cambios en su estilo de vida para reducir el contacto con artículos que contienen BPA tienen niveles más bajos detectados en sus cuerpos [90-92]. El BPA se metaboliza rápidamente, y alrededor de la mitad de lo que se ingiere en el cuerpo se excreta en 6 horas. Debido a que el BPA no se acumula en el cuerpo, la disminución de la ingesta puede tener efectos positivos para reducir la carga corporal [93]. Sin embargo, ni siquiera los mejores esfuerzos para reducir la exposición al BPA han eliminado las cargas corporales, lo que sugiere que es probable que las personas estén expuestas a partir de una serie de fuentes desconocidas [94,95].

Incluso si el BPA se elimina progresivamente en jurisdicciones específicas, es probable que las exposiciones ambientales continúen durante décadas o más. En los Estados Unidos, la Agencia de Protección Ambiental estima que menos del 10% de todos los plásticos son reciclados, con diferencias según el tipo de plástico y su uso [96]. Los plásticos que no se reciclan suelen acabar en vertederos o sistemas acuáticos. Se han detectado BPA y otros análogos del bisfenol en los lixiviados de los vertederos [97], las aguas residuales, el agua dulce y el agua subterránea [98,99]. El BPA, lixiviado de algunos de estos residuos, se ha detectado en el agua de mar y en las especies marinas [100,101]. A medida que los productos plásticos que contienen BPA sigan descomponiéndose a lo largo de los siglos, es probable que continúe la exposición a los seres humanos y a otras especies.

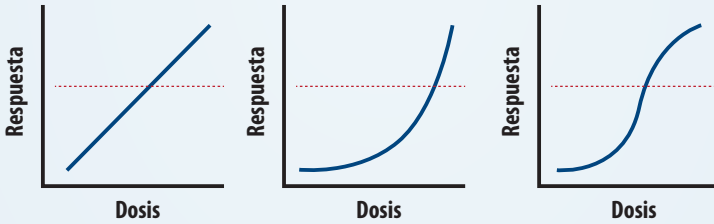
Evidencia de que el BPA es un PE

El BPA es una de los PE más estudiados y conocidos. Los químicos lo sintetizaron por primera vez en 1891, y para la década de 1930, el BPA se identificó como un imitador de estrógeno [102] y se consideró su uso como agente farmacéutico [103]. Los ensayos en células y roedores revelaron desde entonces que el BPA puede imitar los efectos de los estrógenos al unirse y estimular los receptores de estrógeno (RE) tanto en el núcleo de la célula como en la superficie de las células [104,105]. Aunque el BPA se consideró en su día un estrógeno “débil” porque se une a los RE más débilmente que los estrógenos naturales, todavía puede ejercer acciones en algunos tejidos a las mismas concentraciones bajas [106]. Además, el BPA se une a otros receptores en las células sensibles a las hormonas y puede

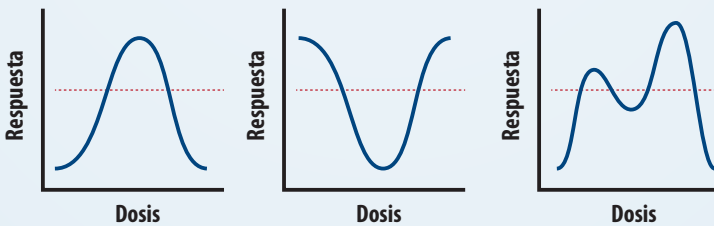
LOS BAJOS NIVELES DE EXPOSICIÓN PUEDEN TENER EFECTOS TÓXICOS

El entendimiento convencional de la toxicidad argumenta que entre mayor sea la exposición, mayor será la toxicidad, con el corolario de que las exposiciones bajas –aquellas por debajo de la toxicidad aguda– no tienen un efecto negativo o bien su efecto es insignificante. Sin embargo, se ha demostrado que las curvas de respuesta no monótona enmascaran los efectos tóxicos, en particular en dosis muy bajas. Además, en los diferentes sistemas biológicos existen diferentes relaciones entre la dosis y la respuesta. Por lo que mientras que una dosis baja podrá mostrar ningún efecto en un órgano, puede que en otro órgano ocurran efectos tóxicos relationships exist in different biological systems. So while a low dose might show no effect in one organ, toxic effects may occur in another.

Respuesta clásica, monótona – “La dosis hace el veneno”



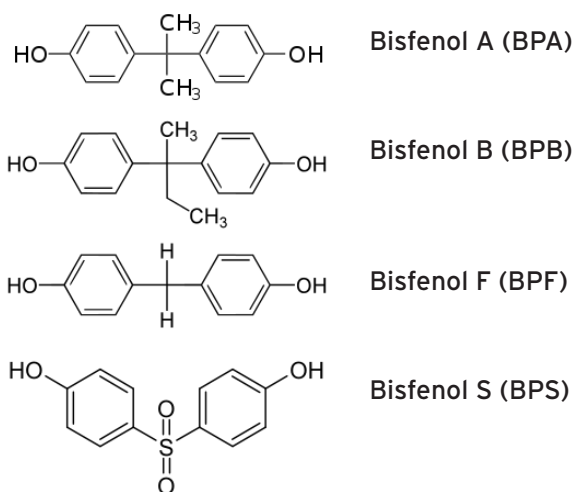
Dosis-respuesta no monótona (DRNM) – Interacciones bioquímicas complejas



perturbar otras hormonas naturales como la testosterona y la hormona tiroidea [107].

Los efectos del BPA en la señalización hormonal van más allá de las pruebas celulares. Desde 2017, el BPA se incluyó en la lista de la Unión

Los análogos del BPA muestran acciones similares de alteración endocrina y merecen un estudio más detallado.

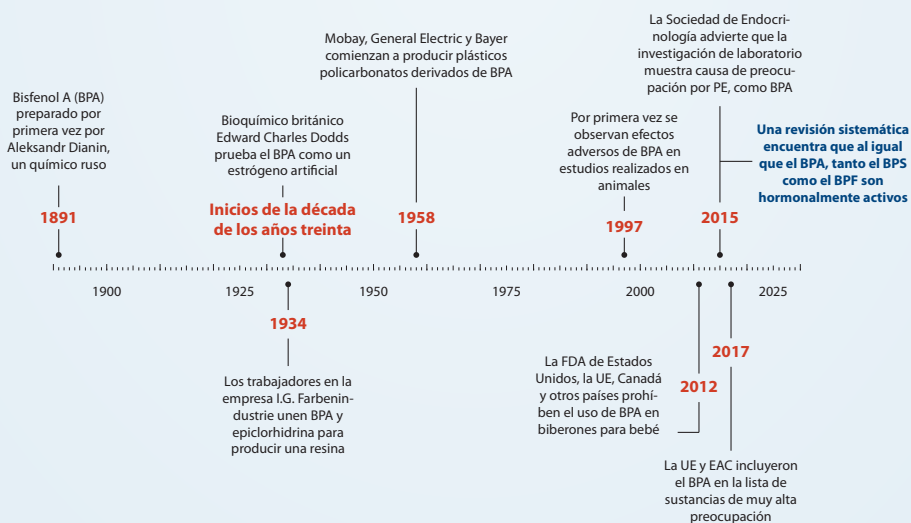


Europea como “sustancia altamente preocupante” debido a sus efectos tóxicos en la reproducción, y desde 2018 se reconoce su idoneidad para esta lista debido a sus propiedades de alteración endocrina que causan efectos adversos en el medio ambiente [108]. Cientos de estudios en animales sugieren que el BPA altera las funciones reproductivas, el metabolismo, las respuestas inmunológicas, las características neurológicas y los comportamientos neurológicos [109]. Incluso dosis bajas de BPA pueden interrumpir la expresión de receptores hormonales como $RE\alpha$, $RE\beta$ o el receptor de progesterona en regiones específicas del cerebro [110], en la glándula mamaria [111] y en el útero [112], entre otros. En varios estudios se ha demostrado que la exposición temprana al BPA aumenta la sensibilidad de los órganos sensibles a las hormonas a las exposiciones posteriores a estrógenos [113,114] o carcinógenos químicos [115,116]. Las pruebas también indican que la exposición al BPA puede aumentar el peso corporal, perturbar la función del páncreas endocrino e inducir una enfermedad de hígado graso no alcohólica en roedores, lo que concuerda con múltiples aspectos del síndrome metabólico [117].

Se han publicado más de 100 estudios epidemiológicos que muestran asociaciones entre el BPA y los efectos sobre la salud humana [105,118]. En estos estudios se examinaron poblaciones humanas de muchas naciones y se incluyeron personas de varias de las etapas de la vida. Varios organismos de salud pública han expresado su preocupación por el impacto del BPA en el desarrollo del cerebro y el comportamiento del feto. Además de



SUSTITUCIÓN LAMENTABLE: SE CAMBIA A UNA SUSTANCIA LIBRE DE BPA, PERO CONTIENE BPF O BPS



los muchos estudios en animales que han demostrado que la exposición al BPA durante el desarrollo temprano puede aumentar la ansiedad, la agresión y otros comportamientos, numerosos estudios en humanos muestran efectos similares en niños expuestos a niveles más altos de BPA [119]. Las revisiones sistemáticas sugieren que las exposiciones al BPA están aso-



Se han aprobado algunos alquiflenoles para su uso como sustancias en contacto indirecto con alimentos y otros se utilizan como estabilizadores térmicos para cloruro de polivinilo (PVC), que se utiliza en las tubos para agua y pisos.

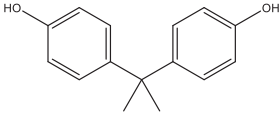
ciadas con mayores tasas de ansiedad, depresión, hiperactividad, falta de atención y problemas de conducta en los niños [120].

Los estudios también indican que la exposición al BPA está vinculada a resultados reproductivos adversos. En las mujeres, la exposición al BPA afecta negativamente al inicio de la meiosis (división celular) en los óvulos, altera la esteroidogénesis (proceso en el que el colesterol se convierte en hormonas esteroideas biológicamente activas) y reduce la calidad de los óvulos en las mujeres que se someten a fecundación in vitro (FIV) [121].

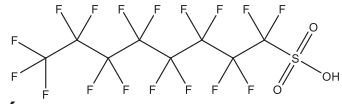
La exposición al BPA también se asocia con el síndrome de ovario poliquístico (SOP) en las mujeres. Esta es una compleja condición hormonal asociada con ciclos menstruales irregulares, crecimiento excesivo de vello facial y corporal, acné, obesidad, reducción de la fertilidad y aumento del riesgo de diabetes. En los hombres, el BPA disminuye la calidad y la motilidad del espermatozoides, causa estrés oxidativo y altera la esteroidogénesis. Además, el BPA está asociado con la disfunción sexual entre los hombres expuestos a altos niveles ocupacionales [121].

Un amplio conjunto de pruebas también demuestra las asociaciones entre las exposiciones al BPA y varios aspectos de las enfermedades metabólicas [105,117]. Estudios realizados en seres humanos demostraron relaciones entre la exposición prenatal al BPA y el aumento de la grasa corporal o las curvas de crecimiento postnatal en los niños, resultados que son relevantes para la obesidad en la primera infancia [122-124]. La exposición al

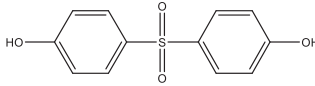
Las estructuras de los PE conocidos en los plásticos.



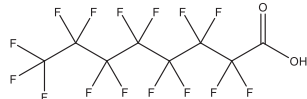
Bisfenol A (BPA)



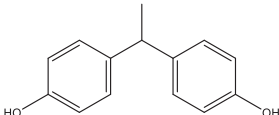
Ácido perfluorooctano-sulfónico (PFOS)



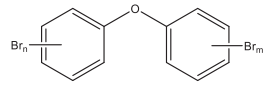
Bisfenol S (BPS)



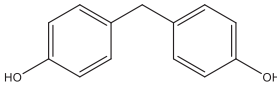
Ácido perfluorooctanoico (PFOA)



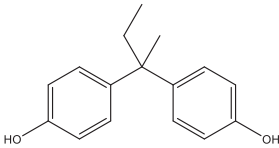
Bisfenol E (BPE)



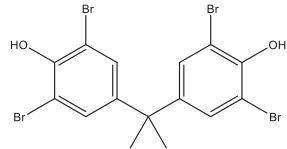
Éteres difenólicos polibromados (PBDE)



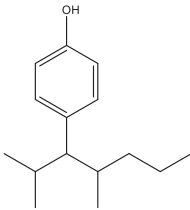
Bisfenol F (BPF)



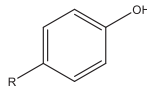
Bisfenol B (BPB)



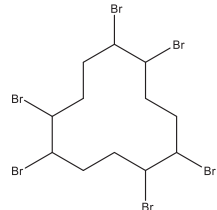
Tetrabromobisfenol A



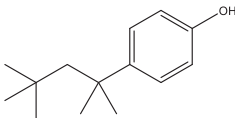
Nonilfenol



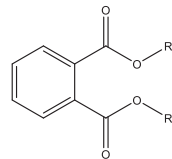
Alcalfenol



Hexabromociclododecano (HBCD)



Octilfenol



Ftalatos

BPA también se asoció con la alteración de la función de las células β y el aumento de la resistencia a la insulina en los adultos, lo que concuerda con los efectos sobre la salud observados en la diabetes tipo 2 [125]; y con niveles anormales de enzimas hepáticas, consistentes en la alteración de la función hepática y la enfermedad de hígado graso no alcohólico [126,127].

Los sustitutos de BPA también son PE

A medida que los funcionarios de salud pública y los consumidores han expresado su preocupación por el BPA, éste ha sido reemplazado cada vez más por otros compuestos, incluyendo muchos análogos de los bisfenoles como el BPS y el BPF (*ver “Las estructuras de los PE conocidos en los plásticos” en la página 57*). Se ha planteado la preocupación de que estos productos químicos de sustitución sean también PE [128]. La exposición humana a estos análogos no está tan bien documentada en las poblaciones mundiales, pero los estudios sugieren exposiciones generalizadas tanto a la BPS como a la BPF [129,130]. Más evidencia de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) indica que la exposición a estos análogos está aumentando en la población de los Estados Unidos [131].

Aunque el BPA se ha estudiado ampliamente, otros análogos de los bisfenoles se examinan con relativa menor profundidad. A pesar de estas limitaciones, los estudios que utilizan pruebas celulares han demostrado que muchos de estos análogos tienen propiedades estrogénicas [132,133]. Tal como se ha demostrado para el BPA, el BPS se une a los receptores de estrógeno [134]. Varios análogos, incluyendo la BPS, BPE, BPF y BPB se unen a los receptores de estrógeno y a los receptores de andrógeno [133]. Los estudios en roedores demuestran que la exposición a dosis bajas de BPS altera el desarrollo de la glándula mamaria tanto en machos como en hembras, interrumpe la lactancia e induce cánceres mamarios [135-138]. El BPS también altera el comportamiento materno en ratones hembra expuestos durante el desarrollo, así como en hembras expuestas en la edad adulta durante el embarazo [139]. El BPF sólo se ha estudiado en dosis relativamente altas, pero estas exposiciones alteran los resultados hormonalmente dependientes conocidos, incluyendo el peso uterino y el peso de los órganos reproductivos masculinos [140].

Con la reciente atención prestada a los análogos del bisfenol, apenas se están empezando a realizar estudios en seres humanos. En un estudio reciente realizado en China se encontró una asociación entre la exposición a la BPS y la duración de la gestación en las mujeres embarazadas, en la que las mujeres con altas concentraciones de BPS en la orina tenían más probabilidades de tener embarazos más largos [141]. En contraste, un estudio

en los Estados Unidos encontró una asociación entre la exposición a la BPS y el nacimiento prematuro [142]. Estos resultados diferentes deberán ser reconciliados, y pueden reflejar diferencias en las exposiciones entre estas poblaciones (por ejemplo, la BPS sólo se detectó en la orina del 20% de las muestras de EUA, pero estuvo presente en el 94% de las muestras de orina de las mujeres chinas). Otro estudio reciente que utiliza datos del estudio nacional de biomonitorio del Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos sugiere asociaciones entre las exposiciones al BPF y al BPS y la obesidad en los niños [143]. Esos estudios, si bien son limitados en número y alcance, proporcionan pruebas iniciales de que los análogos del bisfenol pueden tener efectos adversos en las poblaciones humanas expuestas.

ETOXILATOS DE ALQUILFENOL

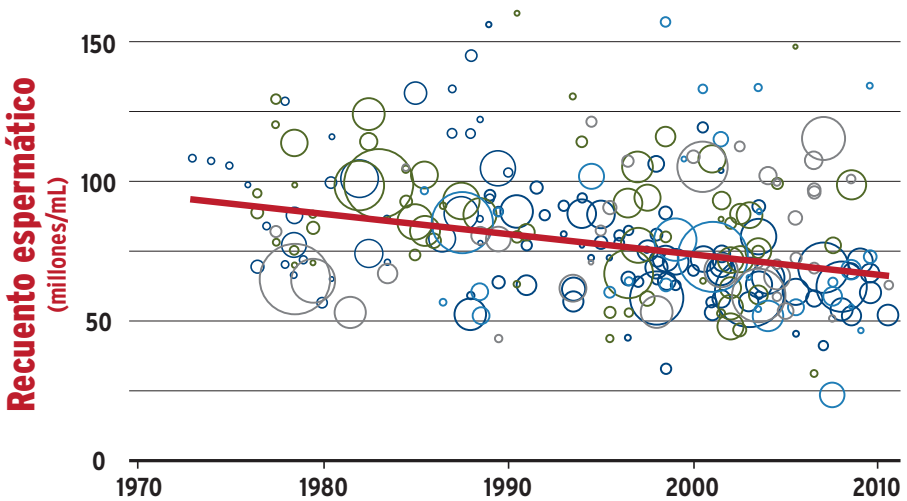
Los etoxilatos de alquifenol son surfactantes¹ que se utiliza habitualmente en las pinturas de látex, los pesticidas, los limpiadores industriales, los detergentes, los productos de cuidado personal y muchos tipos diferentes de plásticos, por ejemplo, como estabilizadores de calor en el PVC. Entre los ejemplos figuran el nonilfenol y el octilfenol, que se utilizan para estabilizar, prevenir la degradación por rayos ultravioleta y mejorar las propiedades tensoactivas de los plásticos que van a utilizarse en contacto con líquidos (*ver “Las estructuras de los PE conocidos en los plásticos” en la página 57*) [144]. El nonilfenol se utiliza también como catalizador en la fabricación de resinas epoxídicas. Normalmente, en los entornos acuáticos, los etoxilatos de alquifenol se descomponen en alquifenoles (por ejemplo, el etoxilado de nonilfenol se convierte en nonilfenol). Dado que estos productos de degradación no se degradan en los sistemas de agua, se han prohibido varios alquifenoles en numerosas jurisdicciones, entre ellas la Unión Europea y el Canadá.

Los alquifenoles y los etoxilatos de alquifenol también se producen en grandes volúmenes, y su liberación en el medio ambiente, especialmente en los medios acuáticos, es generalizada [145]. Los etoxilatos de nonilfenol se utilizaban comúnmente en los detergentes para el hogar, pero ese uso se ha ido eliminando gradualmente en muchos lugares; su uso en limpiadores y detergentes industriales continúa, lo que contribuye a la contaminación del medio ambiente. Los alquifenoles y los etoxilatos de alquifenol son surfactantes muy eficaces y, por consiguiente, se utilizan

¹ Los surfactantes son sustancias químicas que se añaden a los productos para reducir la tensión de su superficie, facilitando su distribución. Cuando se le agregan surfactantes a líquidos como pinturas o tintes, puede permitir que se distribuyan de manera uniforme en los materiales sólidos o tejidos. Los surfactantes también se utilizan comúnmente en los detergentes para lograr que se descompongan los aceites y las grasas en manchas más pequeñas, pudiendo así quedar en suspensión en el agua para retirarse. Cuando se añaden surfactantes a los plásticos, pueden evitar las cargas de estática, actuar como lubricantes y controlar la producción de espuma.

en numerosas aplicaciones que contribuyen a la exposición humana, como limpiadores y desengrasantes, adhesivos, emulsionantes, productos agroquímicos, incluidos plaguicidas para interiores, cosméticos y productos de cuidado personal, pinturas y agentes de control del polvo [145]. Algunos alquilfenoles están aprobados para su uso como sustancias de contacto indirecto con alimentos, y otros se utilizan como estabilizadores de calor para el PVC, que se emplea en tuberías de agua y suelos [146]. Debido a estas diversas aplicaciones, es probable que las exposiciones humanas se produzcan por vía oral (ingestión de productos contaminados, envases de alimentos y polvo) y por vía dérmica (contacto con productos de cuidado personal, uso de plaguicidas en interiores) [147]. También puede producirse la inhalación y, como los alquilfenoles no se degradan fácilmente en el medio ambiente, es probable que se produzcan exposiciones de fuentes adicionales como el agua y el suelo.

La exposición humana a los alquilfenoles está documentada en todo el mundo. Las muestras de orina evaluadas por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos, recogidas en 2003-2004, tenían niveles detectables de 4-tercio-octilfenol en el 57% de los individuos [148]. En las muestras recogidas en Corea en 2009, el 83% de los adultos tenían



A lo largo de los últimos 50 años, se ha reportado ampliamente evidencia de una disminución del recuento espermático. Se sabe que algunas de las sustancias químicas utilizadas en los plásticos causan una reducción en el recuento espermático y puede que esto se relacione con la caída de las tasas de fecundidad en muchos países. Fuente: Levine *et al.* 2017 [287]

niveles detectables de 4-nonilfenol, y el 92% tenían niveles detectables de 4-terciario-octilfenol [149]. En estudios de biomonitorización también se detectaron alquilfenoles y etoxilatos de alquilfenol en la leche materna [150], lo que sugiere que estos compuestos pueden bioacumularse en los tejidos grasos. De hecho, las evaluaciones del tejido adiposo recogido de mujeres en España revelaron la presencia de nonilfenol en todas las muestras examinadas; también se observó octilfenol en algunas mujeres [151].

En 2010, cuando la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) evaluó el riesgo para las poblaciones expuestas al nonilfenol y a los etoxilatos de nonilfenol, se tuvieron en cuenta varios factores en la elaboración de un plan de gestión de riesgos. En primer lugar, la Agencia de Protección Ambiental observó que el nonilfenol y los etoxilatos de cadena corta pueden bioacumularse en los tejidos y persistir en el medio ambiente. En segundo lugar, se observó que los etoxilatos se compran y utilizan normalmente como mezclas, lo que complica las evaluaciones de estos productos químicos. Por último, la Agencia de Protección Ambiental estimó que la mayoría de las liberaciones al medio ambiente proceden del uso de etoxilatos de alquilfenol en operaciones de lavado industrial.

Pruebas de que los alquilfenoles son PE

Los alquilfenoles y los etoxilatos de alquilfenol fueron algunos de los primeros compuestos que se encontraron que se lixivaban de los plásticos que se identificaron como PE. Estudios de principios de los años 90 demostraron que el nonilfenol liberado de los utensilios de laboratorio de plástico podría inducir la proliferación celular en las células en las que la proliferación depende de la ER [152]. Otros estudios han demostrado que los alquilfenoles y los etoxilatos de alquilfenol imitan las acciones de los estrógenos en las células, los animales acuáticos y los roedores [153]. Varios estudios realizados con roedores han demostrado que la exposición a los etoxilatos de alquilfenol perturba las funciones reproductivas masculinas, incluyendo el peso de los testículos, la organización de las células y los tejidos en los testículos y el recuento de espermatozoides [105]. En un examen sistemático de la bibliografía se llegó a la conclusión de que los efectos del nonilfenol en el espermatozoides y otros aspectos de la salud reproductiva masculina son coherentes en todos los estudios sobre células, ratas, ratones, erizos de mar, jabalíes y peces [154]. En consonancia con su capacidad de unirse a los receptores de estrógeno, los alquilfenoles pueden inducir la proliferación de las células epiteliales de la próstata humana [155] e interrumpir el desarrollo de la próstata, con cambios en el peso de la próstata después de exposiciones neonatales [156].

En 2010, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) examinó los efectos del nonilfenol y los etoxilatos de nonilfenol en los organismos acuáticos, los animales de laboratorio y los seres humanos [145]. En ese momento, la EPA indicó que tomaría medidas para reducir el uso de esos alquilfenoles, con el fin de reducir la liberación de esos compuestos en el medio ambiente. La EPA observó que en ese momento se disponía de relativamente pocos datos sobre los seres humanos, pero que esos productos químicos debían regularse sobre la base de los efectos de los mismos en las especies acuáticas porque el nonilfenol es sumamente tóxico para los peces y otros animales acuáticos, así como para las plantas acuáticas.

Desde entonces, un pequeño número de estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de asociaciones entre la exposición al alquilfenol y los resultados reproductivos masculinos, así como los cánceres. En un estudio de casos y controles en el que se examinó a hombres de China, las concentraciones urinarias de 4-terc-octilfenol, 4-n-octilfenol y 4-nonilfenol se asociaron con la infertilidad masculina idiopática [157]. Este estudio también reveló asociaciones negativas entre la exposición a dos alquilfenoles y las concentraciones de esperma, en las que los hombres con niveles más altos de 4-terc-octilfenol y 4-n-nonilfenol tenían más probabilidades de tener un número anormalmente bajo de espermatozoides por eyaculación. Unos pocos estudios limitados han examinado las asociaciones entre los alquilfenoles, los etoxilatos de alquilfenol y los resultados del cáncer en las poblaciones humanas. Varios de estos estudios examinaron las exposiciones ocupacionales y encontraron asociaciones entre las exposiciones al alquilfenol y los cánceres de mama (tanto en hombres como en mujeres) y el linfoma [158-160]. Dado que los alquilfenoles tienen vidas medias relativamente cortas (es decir, el tiempo que tarda la concentración de la sustancia en reducirse a la mitad) en los mamíferos, estos estudios tienen limitaciones importantes; existe la preocupación de que se produzcan clasificaciones erróneas de la exposición (en las que las mediciones de la exposición desde un único punto en el tiempo no son representativas de las exposiciones durante períodos de tiempo más largos). Sin embargo, el estudio de las exposiciones ocupacionales, en las que los niveles de exposición son elevados y es probable que sean más constantes que en la población general, sugiere que los trabajadores que utilizan alquilfenoles pueden correr un mayor riesgo.

Compuestos perfluorados

Las sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas (PFAS) se han utilizado desde la década de 1940 en una amplia variedad de productos de consumo, como ropa resistente al agua y a las manchas, envasados de

comida rápida, lubricantes, tratamientos para alfombras, pinturas, utensilios de cocina y espumas antiincendios (ver “Las estructuras de los PE conocidos en los plásticos” en la página 57) [161,162]. Las PFAS también se han utilizado ampliamente en los materiales que entran en contacto con los alimentos, como las superficies de cocción antiadherentes y los papeles que entran en contacto con los alimentos, como las cajas de pizza, las bolsas de palomitas de maíz para microondas, los papeles para hornear y otros envoltorios de papel; el uso de PFAS en estos materiales tiene por objeto impedir la transferencia de la grasa de los alimentos a otras superficies [163]. Las PFAS se utiliza también en la producción de polímeros, incluyendo los fluoropolímeros, como el politetrafluoroetileno (PTFE). Estos son muy estables y resistentes al calor, la luz y otros químicos.

Debido a su amplio y extenso uso, así como a la fabricación de PFAS y a la fabricación y eliminación de productos que las contienen, las PFAS se encuentran omnipresentes en las aguas superficiales, las aguas profundas, el agua potable, las plantas de tratamiento de aguas residuales, los lixiviados de los vertederos, los sedimentos, las aguas subterráneas, el suelo, la atmósfera, el polvo, así como en la biota, incluidas la fauna y la flora silvestres y los seres humanos en todo el mundo [164,165].

Las PFAS contaminan el suelo y las aguas subterráneas debido al uso y la eliminación de espumas antiincendios, y son frecuentes en los sedimentos y el suelo que rodean los centros de capacitación y los aeródromos de los Estados Unidos [166], Suecia [167] y otros países. La contaminación generalizada del agua subterránea y potable por las PFAS continúa en 172 sitios contaminados con PFAS en 40 estados de los Estados Unidos. También se ha demostrado la contaminación en más de 90 sitios en Australia desde sitios de defensa predominantemente militares. En Noruega, se investigaron 50 aeropuertos debido a su amplio uso de espumas contra incendios, y la mayoría estaban contaminados con PFAS. Se demostró que la contaminación del agua con PFAS es generalizada en toda Asia [168].

Se sabe que el agua potable es una importante fuente de exposición humana a PFAS [167]. El consumo de peces y otras criaturas acuáticas capturadas en vías fluviales contaminadas con PFAS también plantea mayores riesgos debido a la bioacumulación de sustancias químicas persistentes en esos animales [169]; Esos riesgos pueden afectar a algunas poblaciones más que a otras debido a las diferentes prácticas de consumo de alimentos de origen marino. A medida que se utilizan productos que las contienen, incluso cuando se utilizan de acuerdo con las instrucciones del fabricante, las PFAS se filtran en los alimentos y bebidas [170]. Estas sustancias químicas también se detectan en los alimentos sin envasar debido a la bioacumulación en la carne y los productos lácteos. Las PFAS también se

PRODUCTOS QUE PUEDEN CONTENER PFAS



COSMÉTICOS



PAPEL DE HORNEAR



ENVOLTORIOS DE CAMELOS



BOLSAS DE PALOMITAS



ROPA SIN MANCHAS



SARTENES ANTIADHERENTES



HILO DENTAL



CAJAS DE PIZZA



IMPERMEABILIZACIÓN



PINTURA Y SELLADORES



CONTENEDORES DE ALIMENTOS



PRODUCTOS DE LIMPIEZA

miden regularmente en el polvo doméstico a medida que se desprenden y se liberan de otros productos de consumo y textiles [171].

Los dos ejemplos más estudiados de PFAS son el perfluorooctanesulfonato (PFOS) y el ácido perfluorooctanoico (PFOA), ambos incluidos en el listado actual del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes. Se recomendó la inclusión en el tratado de otra PFAS, el ácido perfluorohexanesulfónico (PFHxS). El PFOS y el PFOA, junto con una tercera PFAS, el ácido perfluorononanoico (PFNA), se proponen para su regulación por uno o más gobiernos estatales de los Estados Unidos. La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) tiene en la actualidad un aviso de salud para el PFOS y el PFOA en el agua potable de 0,07µg/L, que se estableció en 2016. Los organismos reguladores de varios estados proponen la adopción de medidas reglamentarias a una concentración más baja en el agua potable [172].

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) estima que hay más de 4000 PFAS en uso comercial [173]. A medida que el PFOS y el PFOA se han ido regulando y eliminando de los productos de consumo y las espumas antiincendios, se ha introducido un gran número de PFAS adicionales, como el ácido perfluorobutanesulfónico (PFBS), el ácido perfluorodecanoico (PFDA), ácido perfluorohexanoico (PFHxA), ácido perfluoroheptanoico (PFHpA), ácido perfluorohexanesulfónico (PFHxS), ácido perfluorododecanoico (PFDoA), ácido perfluoroundecanoico (PFUnA) y ácido perfluorotridecanoico (PFTrDA), entre otros.

Ha sido documentada la exposición humana a PFAS, incluyendo PFOA y PFOS y sus sustitutos [174] en orina, suero, plasma, placenta, cordón umbilical, leche materna y tejidos fetales [40,175]. A medida que varios de estos compuestos, como el PFOS y el PFOA, han dejado de utilizarse o se regulan por los organismos de salud pública, sus concentraciones notificadas en algunas poblaciones humanas han comenzado a disminuir [176]. Sin embargo, en los estudios de casos se siguen identificando personas y comunidades con mayor exposición que la población en general, incluidos los bomberos, los trabajadores de las plantas de fabricación de PFAS y de la fabricación de productos derivados, las personas que viven en comunidades afectadas por la contaminación con PFAS procedente de esos lugares de fabricación y/o las actividades de capacitación en materia de lucha contra incendios, y las personas expuestas a través de otras fuentes ocupacionales, incluidos los trabajadores médicos y los empleados de la pesca [177,178]. Dada la gran cantidad de PFAS que aún no se identifican ni se miden adecuadamente, se sigue necesitando urgentemente información sobre las exposiciones humanas a un mayor número de estos compuestos.

Una razón por la que la exposición humana a las PFAS genera preocupación es la relativamente larga vida media de estos compuestos en el organismo. La evidencia indica que el PFOA y el PFOS nunca se descomponen en el medio ambiente debido al vínculo extremadamente fuerte que se crea entre el carbono y el flúor, siendo el vínculo de carbono más fuerte que existe. Además, el PFOA y el PFOS tienen vidas medias de 3 a 5 años en el cuerpo humano, y otras PFAS pueden tener vidas medias aún más largas [175]. Se sabe que las PFAS se bioacumulan, es decir, se acumulan en el cuerpo, y se biomagnifican, lo que significa que sus concentraciones son mayores en los cuerpos de las criaturas que se encuentran en la cima de la cadena alimentaria, incluyendo a los seres humanos.

Evidencia de que las PFAS son PE

Diversos estudios sugieren que las PFAS pueden imitar el estrógeno. En los peces, la exposición al PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA o PFUnDA aumenta la expresión de la vitelogenina, una proteína implicada en el desarrollo del huevo [179]. En los ratones, la exposición al PFOA aumenta el peso del útero, un efecto que también es característico de las exposiciones al estrógeno [180]. En otro estudio que utilizó células de cáncer de mama humano, tanto el PFOS como el PFOA aumentan la proliferación celular, de acuerdo con el comportamiento estrogénico [181]; sin embargo, al estimular estas células con estrógenos naturales y tratarlas también con PFOS o PFOA, los químicos de PFAS bloquearon la proliferación celular. Este estudio sugiere que algunas PFAS también pueden tener propiedades antiestrogénicas.

Las pruebas también indican que varias PFAS pueden unirse a otros receptores en las células, incluyendo el receptor que regula el metabolismo de las grasas, el receptor activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR)- α [182,183]. Consecuentemente, unos pocos estudios demuestran que las dosis bajas de PFOA inducen la obesidad en los ratones expuestos [184], aumentan la insulina y la leptina. Esta última es una hormona que regula el equilibrio energético inhibiendo el hambre, y altera el metabolismo de la glucosa en los ratones [185]. Estos estudios sugieren que muchas PFAS se describen con precisión como químicos perturbadores del metabolismo.

Se han documentado efectos adicionales de las PFAS en resultados sensibles a las hormonas en roedores expuestos [105]. Por ejemplo, los ratones expuestos al PFOA durante el embarazo desarrollan problemas de producción de leche y sus hijas, expuestas durante la gestación, tienen un retraso en el desarrollo de la glándula mamaria [186,187]. Los ratones y



Estudios realizados a envases de papel para comida, envases para microondas, papel para envolver alimentos y otras envolturas para comida de manera reiterada han demostrado contener niveles altos de flúor, lo cual indica que es probable que se les haya tratado con PFAS.

ratas expuestas al PFOA o al PFOS durante la gestación son también típicamente más pequeños, con pesos corporales significativamente reducidos observados al nacer [188].

Teniendo en cuenta los efectos de las PFAS en los resultados metabólicos e inmunológicos en los roedores, y las preocupaciones planteadas en las poblaciones expuestas ocupacionalmente, un número relativamente grande de revisiones sistemáticas y meta-análisis han evaluado los efectos de las PFAS en los humanos. Una revisión sistemática encontró asociaciones entre las PFAS y la dislipidemia, una disfunción hepática caracterizada por cantidades anormales de colesterol y triglicéridos en la sangre [189]. Las pruebas de tres estudios independientes indican que las concentraciones séricas de PFAS se asociaron inversamente a la respuesta de los anticuerpos después de algunas vacunas, lo que significa que los niños con mayor exposición a PFAS fueron menos capaces de montar una respuesta inmunológica efectiva después de recibir las vacunas [190].

Un importante volumen de literatura examinó los efectos de la exposición a las PFAS sobre los resultados sensibles a las hormonas en diferentes

poblaciones humanas. En una revisión sistemática se encontraron algunas pruebas de una asociación entre el PFOS, el PFNA o el PFHxS y la función de la hormona tiroidea en etapas específicas de la vida (madres o hijos evaluados antes de la pubertad) [191]. Las exposiciones a las PFAS también se asociaron con la alteración del período puberal en los niños, medido por la edad de la menarquia en las mujeres y las concentraciones séricas de testosterona en los hombres [192]. Aunque generalmente se considera que el retraso de la pubertad disminuye el riesgo de cáncer de mama, también hay algunas pruebas de que la exposición a las PFAS se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama [193], aunque esta asociación puede ser más fuerte en los cánceres que dependen de los receptores de estrógeno [194].

Los estudios también indican fuertes asociaciones entre el PFOA y cánceres específicos como el de riñón, testículo, próstata, ovario y linfoma no Hodgkin [195]. Se han reunido grandes conjuntos de personas, incluyendo individuos con exposición ocupacional a PFAS, así como poblaciones que viven en zonas muy contaminadas [196]. Estos estudios y otros han llevado a los expertos internacionales a pedir la eliminación gradual de los usos no esenciales de PFAS, así como una mayor conciencia del público y de los encargados de formular políticas sobre los daños asociados a la exposición a las PFAS [197]. Los reguladores comienzan a exigir que se tomen medidas sobre los productos químicos de PFAS como grupo [198].

RETARDANTES DE LLAMA BROMADOS (BFR)

Los retardantes de llama bromados (BFR por sus siglas en inglés) son aditivos utilizados en plásticos y otros productos de polímeros para reducir la inflamabilidad y prevenir la propagación del fuego. Los BFR se añaden a la espuma, el poliestireno, el ABS (acrilonitrilo butadieno estireno) y las resinas epoxídicas, que luego se utilizan para fabricar equipos eléctricos y electrónicos (incluyendo computadoras y televisores), textiles, espuma para muebles, aislamiento de espuma y otros materiales de construcción. Cuatro clases principales de BFR son los bifenilos polibromados (PBB), los éteres difenílicos polibromados (PBDE), los hexabromociclododecanos (HBCD) y el tetrabromobisfenol A (TBBPA). Ciertas clases de PBDE están prohibidas en la UE o fueron retiradas del mercado por los fabricantes. Sin embargo, su uso fue sustituido por el HBCD, el TBBPA y los nuevos BFR. El hexabromobifenilo (HBB), el tetrabromoduro de carbono (TetraBDE), el pentaDBE, el hexaBDE, el heptaBDE, el decaBDE y el HBCD se incluyeron en el anexo A del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) para su eliminación a nivel mundial en reconocimiento de sus efectos adversos para la salud y el medio ambiente.



BFR EN EL RECICLAJE DE PLÁSTICOS Y DESECHOS ELECTRÓNICOS EN ÁFRICA

En un estudio realizado en 2019 se hizo un seguimiento de los desechos electrónicos desde Europa hasta Ghana, donde se desmantelaron. El estudio también encontró los niveles más altos jamás registrados de dioxina bromada extremadamente tóxica en huevos de gallina de corral cerca de la comunidad de reciclaje de desechos electrónicos.^[285]



Los BFR se han utilizado desde la década de 1970 y son los retardantes de llama más comunes, lo que conduce a una exposición generalizada. Los BFR se liberan en el medio ambiente por múltiples rutas, incluso durante su producción y la producción de productos que contienen BFR. Además, como los BFR no están químicamente ligados a los productos, pueden lixiviarse de los artículos domésticos o tras su eliminación en los vertederos. Al igual que otros compuestos organohalogenados, los BFR persisten en el medio ambiente [145] y se bioacumulan en la cadena alimentaria [146]. Los BFR pueden entrar en el cuerpo humano a través de la ingestión e inhalación de polvo doméstico y/o alimentos contaminados. En promedio, los niños tienen concentraciones tres veces más altas de BFR que los adultos en sus cuerpos [153]. La exposición de los niños se produce a través de la leche materna [199]. Los niños también tienen un aumento en la ingesta de polvo debido a su comportamiento y el tiempo que pasan gateando por el suelo y los muebles [154], lo que lleva a una mayor exposición a los BFR.

Una fuente adicional de exposición al BFR es el procesamiento de 20 a 50 millones de toneladas de residuos plásticos. La inclusión de las mezclas comerciales de PentaBDE y OctaBDE en el Convenio de Estocolmo incluye exenciones específicas que permiten el reciclado y el uso en artículos de

materiales reciclados que contienen esas sustancias químicas [200.201]. En cambio en 2010, el comité de expertos, este es el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes recomendó “...eliminar los éteres de difenilos bromados de los flujos de reciclado lo más rápidamente posible”, señalando que “de no hacerlo, se producirá inevitablemente una mayor contaminación humana y ambiental y la dispersión de los éteres de difenilos bromados en matrices cuya recuperación no es técnica o económicamente viable y la pérdida de la credibilidad a largo plazo del reciclado” [202].

El reciclado de equipo eléctrico y electrónico, que tiene lugar en África y Asia, da lugar a exposiciones de BFR en los trabajadores durante la etapa de reciclado y en el uso de productos reciclados [147]. De hecho, un estudio sobre plásticos reciclados en China encontró bromo, y predominantemente PBDE, en el 36,7% de los productos de consumo, siendo los electrodomésticos y los juguetes los objetos más probables (DOI: 10.1039/C8EM00483H). La contaminación de productos plásticos reciclados con BFR también ocurre en Europa. Por ejemplo, un estudio reciente encontró DecaBDE, TBBPA y una variedad de otros productos químicos retardantes de la llama en vasos térmicos y utensilios de cocina de plástico negro reciclado en el mercado europeo [203]. Un estudio reciente de Arnika, HEAL e IPEN también encontró que el 29% de los 430 artículos de plástico reciclado analizados contenían bromo y cuando el subconjunto fue sometido a más pruebas de PBDE y HBCD, el 46% contenía niveles que no cumplirían el reglamento de la UE sobre los contaminantes orgánicos persistentes si los artículos se producían con plástico nuevo en lugar de reciclado [204].

La exposición a los PBDE en América del Norte es de 3 a 10 veces mayor que en Europa (https://www.cdc.gov/biomonitoring/PBDEs_FactSheet.html). Los residentes de California históricamente tienen la mayor exposición no ocupacional del mundo a congéneres del PentaBDE debido a la norma de inflamabilidad única del estado para los muebles de espuma [156]. También se encuentran concentraciones más elevadas de congéneres de PentaBDE en las comunidades de bajos ingresos [154] y en las que están expuestas ocupacionalmente a los PBDE [157]. Las ocupaciones con mayor exposición incluyen a los bomberos, los fabricantes de productos ignífugos, las personas que participan en el reciclaje de productos ignífugos, los técnicos informáticos y los instaladores de alfombras [157-160]. La carga corporal media de PBDE entre los niños recicladores de Nicaragua fue de entre 500 y 600 ng/g de lípidos, alrededor de 10 veces más alta que la de los niños de EUA y entre algunas de las más altas registradas hasta la fecha [161].



PLÁSTICOS RECICLADOS CON BFR Y EXPOSICIÓN HUMANA A LA DIOXINA BROMADA

La dioxina en los nuevos productos infantiles hechos con plásticos reciclados:

En 2020 Chemosphere publicó un estudio que revela que los niños que se llevan a la boca juguetes hechos de este plástico corren el riesgo de sufrir efectos peligrosos para la salud a causa del material tóxico. Es el primer estudio que establece los efectos tóxicos en las células humanas causados por los juguetes plásticos hechos de plásticos reciclados.

Los investigadores analizaron juguetes y componentes de juguetes hechos de plástico negro comprados en Alemania, Argentina, la República Checa, India, Nigeria y Portugal. El plástico negro suele proceder de plásticos de desechos electrónicos altamente tóxicos que contienen sustancias químicas ignífugas bromadas tóxicas. Los investigadores encontraron niveles peligrosamente altos de retardantes de llama y dioxinas en los juguetes muestreados en concentraciones comparables a las de los residuos peligrosos.^[284]

En general, la exposición humana al HBCD es baja. Sin embargo, se informó de que la exposición ocupacional en una planta industrial daba como resultado una concentración sérica media de 190 ng/g de lípidos [205]. Destacando la posibilidad de diferencias regionales, en China los niños de las zonas residenciales tuvieron la mayor exposición al HBCD con 7,09 pg/kg/día [206].

En el caso del TBBPA, un estudio en Canadá encontró un consumo de 10-20 ng/kg bw/día en adultos [207]. Se informa de que la ingesta es menor en Europa, donde se estima que los grandes consumidores de pescado están expuestos a 2,6 ng/kg/día. Mientras que estos y otros estudios previos concluyeron que la exposición al TBBPA produce poco o ningún riesgo para la salud de los seres humanos, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) concluyó en 2016 que “El tetrabromobisfenol A es probablemente carcinógeno para los seres humanos (Grupo 2A)” [208].

Evidencia de que los BFR son PE

Varios estudios han confirmado que los BFR son perturbadores endocrinos con el potencial de alterar el desarrollo reproductivo masculino y femenino y la función reproductiva de los adultos al tener acciones antiandrogénicas (masculinas) y al alterar las actividades esteroideas. Esto se ha demostrado en varios estudios *in vivo* utilizando modelos de roedores, y por sistemas *in vitro* para determinar los efectos en la unión de los receptores (AR y PXR) y en la esteroidogénesis. En los seres humanos, la exposición a los BFR en el desarrollo está vinculada al criptorquidismo y a la reducción de la distancia anogenital en la descendencia masculina, lo que sugiere una interrupción de la síntesis o la acción de los andrógenos [196,209,210]. Además, el aumento de la exposición a los BFR también se correlaciona con la disminución de la concentración y la motilidad de los espermatozoides [211].

Los estudios en animales y humanos sugieren que los BFR alteran los niveles de la hormona tiroidea. Es especialmente preocupante si la exposición ocurre durante la gestación y los primeros años de vida, ya que la hormona tiroidea es esencial para el neurodesarrollo. Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la exposición a los BFR en el desarrollo y los subsiguientes déficits en los niños, incluyendo el índice de desarrollo psicomotor, el comportamiento relacionado con la atención y el rendimiento del coeficiente intelectual [212,213]. Estos efectos pueden estar mediados por la alteración de la hormona tiroidea o por mecanismos adicionales de neurotoxicidad. Por ejemplo, se ha demostrado que los BFR se unen a los receptores de la hormona tiroidea, previniendo su función y

reduciendo los niveles de TSH [214]. Estos efectos llevarían a una reducción de la acción de la hormona tiroidea.

También hay evidencia que sugiere que los BFR pueden interferir con hormonas importantes para la respuesta del cuerpo al estrés. La actividad y las acciones transcripcionales de los receptores de glucocorticoides (GR) pueden ser aumentadas o disminuidas, dependiendo del BFR y de los parámetros de exposición en los estudios in vitro [215,216]. Los datos sobre la exposición humana y los efectos en el eje de tensión son limitados.

FTALATOS

Los ftalatos se utilizan ampliamente como plastificantes en la producción de plásticos. Los plastificantes se añaden a las resinas sintéticas para producir o promover la flexibilidad y reducir la fragilidad. La producción de ftalatos comenzó en la década de 1920 y se intensificó en la década de 1950, cuando se utilizaron para dar flexibilidad a las resinas de PVC [217]. Hasta la fecha, los ftalatos se utilizan predominantemente como plastificantes en productos de consumo de PVC, médicos y de construcción, como matrices y disolventes en productos de cuidado personal y como rellenos en medicamentos y suplementos dietéticos [217,218]. Como plastificantes, los ftalatos están presentes en artículos de uso común como suelos, techos, alfombras, cortinas de ducha, equipos de envasado, envases de alimentos y bebidas, piezas de automóviles e incluso en los juguetes de los niños. Es preocupante que el ftalato conocido como di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) esté presente en los dispositivos médicos comunes que contienen plásticos de PVC, como tubos, bolsas de sangre e intravenosas, equipos de diálisis y en la fabricación de guantes desechables y quirúrgicos [219].

Los humanos están expuestos a los ftalatos diariamente. Esta exposición se debe en gran medida al uso generalizado de ftalatos en los plásticos. La producción y el uso mundiales de plásticos superan los 150 millones de toneladas anuales y el consumo anual de ftalatos supera los 6-8 millones de toneladas anuales [220]. La producción y el consumo de ftalatos dan lugar a una exposición humana diaria por ingestión oral, inhalación y contacto dérmico. Esto se debe a que los ftalatos están unidos de forma no covalente a los plásticos, lo que significa que frecuentemente se filtran de estos artículos al medio ambiente y a los productos que los humanos usan y consumen. Las vías de exposición más comunes son la ingestión oral a través de los envases de los alimentos y el uso de productos cosméticos, pero también hay altos niveles de ftalatos en el polvo doméstico [221,222]. Basándose en los grandes volúmenes de producción, el uso generalizado y la contaminación ambiental, los datos de biomonitorio sugie-

ren que casi el 100% de la población de los Estados Unidos está expuesta a los ftalatos diariamente [75,76,223]. Además, los ftalatos pueden metabolizarse ampliamente al ser absorbidos por el cuerpo, creando metabolitos potencialmente tóxicos. Los estudios muestran que el DEHP y sus metabolitos están presentes en el 90-100% de las muestras de líquido amniótico de los fetos del segundo trimestre, las muestras de sangre del cordón umbilical de los recién nacidos, la leche materna de las madres lactantes, e incluso en el líquido folicular de los ovarios humanos [74,75,77,224]. Los niveles de metabolitos de ftalatos son más altos en los humanos expuestos a través de su ocupación o de terapias médicas que requieren el uso de vías intravenosas, bolsas de sangre y medicamentos orales que contienen revestimientos de ftalatos [225-227].

Evidencia de que los ftalatos son PE

La producción y el uso de ftalatos es motivo de preocupación para la salud pública porque se han identificado varios ftalatos como PE [20,218]. Específicamente, se ha demostrado que los ftalatos reducen tanto los niveles de testosterona como los de estrógeno y bloquean la acción de la hormona tiroidea [218,228,229]. Además, los ftalatos se identificaron como tóxicos para la reproducción [20,218,230]. En la Unión Europea, el DEHP, el DBP, el DIBP y el BBP están clasificados como tóxicos para la reproducción y sustancias muy preocupantes, y su uso en productos requiere autorización.

En las mujeres, la exposición crónica a los ftalatos se asocia con una disminución de las tasas de embarazo, altas tasas de aborto, anemia, toxemia, preeclampsia, reducción del número de folículos, menopausia temprana y niveles anormales de hormonas sexuales esteroideas [74,230-232]. Además, la exposición al ftalato se ha relacionado con complicaciones en el embarazo como la anemia, la toxemia y la preeclampsia [233]. Además, un estudio indica un mayor riesgo de infertilidad en las mujeres expuestas en la industria del plástico [54].

En los hombres, la exposición a ftalatos durante el desarrollo fetal se ha asociado con una reducción del número y la calidad de los espermatozoides y un aumento del riesgo de hipospadias/criptorquidia, lo que se denomina colectivamente síndrome de disgenesia testicular [234]. Algunos estudios muestran una asociación entre los niveles de metabolitos de ftalatos en los hombres que trabajan en la industria del plástico y la alteración de los niveles de estrógeno, testosterona, motilidad de los espermatozoides y el cáncer de testículo [51-53].



El DEHP, un ftalato, está presente en dispositivos médicos comunes que contienen plásticos PVC, como tubos, bolsas de sangre e intravenosas y equipos para diálisis; además se le utiliza en la manufactura de guantes desechables y quirúrgicos.

En animales hembra de laboratorio, los ftalatos reducen las implantaciones, aumentan las resorciones, disminuyen el peso fetal de las crías, provocan un crecimiento anormal de los folículos ováricos, reducen la salud de los folículos y disminuyen la incidencia de los embarazos [235,236]. Además, la exposición a los ftalatos durante el desarrollo reduce la fertilidad femenina de manera multigeneracional y transgeneracional. En los animales macho de laboratorio, la exposición a los ftalatos reduce el número de espermatozoides, disminuye los niveles de testosterona y aumenta el porcentaje de espermatozoides anormales [237].

Los ftalatos también se identificaron como neurotóxicos [238]. El desarrollo de la exposición a los ftalatos afecta a la expresión de los genes y las proteínas del hipotálamo y modifica la expresión de los neurotransmisores de manera específica para cada sexo. Además, la exposición perinatal al ftalato afecta a los comportamientos sociales y sociosexuales. Concretamente, la exposición perinatal a los ftalatos hace que las ratas macho pasen menos tiempo en el juego social juvenil, aumenta el tiempo de contacto pasivo y hace que las hembras pasen más tiempo solas. De manera

similar, la exposición a los ftalatos disminuye las interacciones sociales en los ratones [239].

La exposición a los ftalatos también se asoció con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y otros factores de riesgo cardiometabólico [240,241]. Por ejemplo, la exposición a los ftalatos se asoció con una elevada presión sanguínea, obesidad y niveles elevados de triglicéridos [241]. Además, la exposición a los ftalatos se vincula persistentemente con la diabetes [242].

ESTABILIZADORES UV

Los estabilizadores UV se utilizan para proteger productos como materiales de construcción, piezas de automóviles, ceras y pinturas de la radiación UV dañina. Los estabilizadores UV absorben el espectro completo de la luz UV (UV-A y UV-B) de 280 a 400 nm. Además de proteger algunos productos de la luz UV, algunos estabilizadores UV se utilizan como inhibidores de la corrosión y para evitar la niebla. Incluso algunos estabilizadores de la luz ultravioleta se utilizan como estabilizadores de la luz en los plásticos.

Algunos de los estabilizadores de UV más comunes incluyen el benzotriazol y sus derivados (UV-P, 1H-BT, UV-234, UV-326, UV-327, UV 328, UV-329 y UV-350). En 1999, se estimó que la producción anual de estabilizadores de rayos ultravioleta de benzotriazol era de 9 000 toneladas por año [243,244]. En 2015, la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) incluyó varios estabilizadores UV de benzotriazol (UV-320, UV0327, UV-328 y UV-350) en la Lista de Candidatos de Sustancias Altamente Preocupantes debido a su naturaleza persistente, bioacumulativa y tóxica (<https://www.echa.europa.eu/candidate-list-table>). En 2018, la ECHA añadió los UV-328, UV-320, UV-327 y UV-350 a la Lista de Autorización, que requiere que las empresas soliciten la autorización de la ECHA antes de seguir usando los estabilizadores (<https://www.echa.europa.eu/previous-recommendations>). En Japón, el UV-320 está regulado como una Sustancia Química Especificada de Clase 1 bajo su Ley de Control de Sustancias Químicas. En EUA, los UV-320, UV-328, y UV-329 aparecen en la lista de sustancias químicas preocupantes a nivel estatal, pero no están actualmente en la lista de sustancias químicas para su revisión a nivel federal.



Varios estudios indican que los estabilizadores de rayos UV de benzotriazol – sustancias químicas que absorben la luz ultravioleta (UV) – interfieren con el funcionamiento endocrino normal, impidiendo el desarrollo normal e induciendo efectos estrogénicos.

Evidencia de que los estabilizadores UV del benzotriazol son PE

Varios estudios indican que los estabilizadores del benzotriazol interfieren en la función endocrina normal. Específicamente, UV-234, UV-236, UV-329 y UV-P demostraron suprimir la función tiroidea y disminuir el ritmo cardíaco en el pez cebra [245]. UV-P y 1HBT tienen actividad antiandrogénica, y UV-P y UV-326 inducen la vía del hidrocarburo arilo en el pez cebra, lo que es crucial para el desarrollo normal. La interferencia puede conducir a la toxicidad del desarrollo inducida por químicos [244]. Asimismo, el UV-P y el UV-328 tienen actividad antiandrogénica en los bioensayos del metabolismo [246]. Adicionalmente, el benzotriazol induce efectos estrogénicos en las vieiras masculinas y femeninas [243].

OTROS PE PERTINENTES VINCULADAS A LOS PLÁSTICOS: TRICLOSÁN; PCCC Y DIOXINA

Otros grupos de productos químicos de PE vinculados a los plásticos también son motivo de preocupación.

Triclosán

Los plásticos pueden contener agentes antimicrobianos como el triclosán, que se utiliza para inhibir la degradación del material, reducir los olores y disminuir la decoloración. Los productos químicos antimicrobianos se desarrollaron a mediados de la década de 1990 y desde entonces se han incorporado a numerosos productos de consumo, incluidos los plásticos. En 2015, la producción mundial estimada de triclosán fue de 10,5 millones de libras [247]. Varios estudios indican que el triclosán es un PE en peces, roedores y humanos. Además, la exposición al triclosán está asociada con el desarrollo del cáncer y la disminución de la función cardiovascular en los roedores [247]. También se asocia con un mayor riesgo de alergias y asma, así como con una reducción de la fecundidad en las mujeres [247].

Parafinas cloradas de cadena corta (PCCC)

Los plásticos también pueden contener parafinas cloradas de cadena corta (PCCC). Estos productos químicos se utilizan como plastificantes en el PVC y en los retardantes de llama. El Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo (Nº 850/2004) prohibió su utilización ya que no se degradan en el medio ambiente y son tóxicos para los organismos acuáticos. También se incluyen en la lista del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes para su eliminación a nivel mundial [248]. No obstante, un estudio reciente indica que algunos productos de consumo siguen conteniendo PCCC, probablemente debido a la contaminación con la sustancia durante la fabricación o la entrega del producto. Un estudio de abril de 2017 en el que se examinaron productos de consumo de 10 países demostró que las PCCC estaban ampliamente presentes en los productos para niños [249]. Aunque pocos estudios se han centrado en los efectos de las PCCC sobre la salud, estas pueden causar trastornos endocrinos debido a su similitud estructural con otros PE.

Dioxinas

Los plásticos también pueden contener impurezas o liberar sustancias tóxicas como las dioxinas, que son contaminantes organoclorados persistentes altamente tóxicos. En un informe reciente de Indonesia, donde los niveles de dioxina detectados competían con los detectados en algunas de las zonas más contaminadas de la historia de la humanidad, se demostró una clara conexión entre la importación y la quema de desechos plásticos con la contaminación de la cadena alimentaria por dioxinas [250]. Uno de los miembros más tóxicos de la familia de las dioxinas es la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD). La TCDD es un contaminante ambiental persistente producido inadvertidamente como subproducto de la fabricación de herbicidas y plaguicidas. La TCDD también se libera durante el proceso de blanqueo en las fábricas de pulpa de árboles y de papel, y durante la quema de residuos sólidos municipales incluidos los plásticos. Las dioxinas, incluida la TCDD, tienen una larga vida media ambiental, se bioacumulan en la cadena alimentaria y pueden encontrarse en el tejido adiposo humano, el suero sanguíneo, la leche materna y el líquido folicular de los ovarios. Estudios de poblaciones humanas accidentalmente expuestas a altos niveles de TCDD, y estudios controlados utilizando varios modelos animales expuestos a la TCDD, demuestran que es un potente PE [251,252]. La exposición a la TCDD se relaciona con el retraso de la pubertad y la aparición temprana de la menopausia en las mujeres [253,254]. Del mismo modo, la exposición a la TCDD conduce a una pubertad precoz, ciclos estroboscópicos irregulares, reducción o bloqueo de la ovulación, disminución de los niveles de estradiol circulante y una senescencia reproductiva temprana en las hembras roedoras [251,252,255].



LAS DIOXINAS, LOS PFOS Y OTRAS SUSTANCIAS QUÍMICAS PROHIBIDAS ENVENENAN LAS CADENAS ALIMENTICIAS

Se han encontrado sustancias químicas altamente tóxicas, que representan graves riesgos para la salud humana, en concentraciones peligrosas en los huevos de granja en comunidades de Indonesia y otros lugares donde se acumulan desechos de plástico y la gente quema plástico como combustible. Las altas concentraciones de dioxina son similares a los niveles en los huevos recogidos cerca de Biên Hòa, muy contaminado debido al Agente Naranja en Vietnam, considerado uno de los lugares con mayores niveles de contaminación por dioxinas en el planeta.

Un gran número de estudios ha ligado las sustancias químicas que se han encontrado en los huevos con toda una gama de impactos sobre la salud. La exposición a dioxinas está ligada a una variedad de enfermedades graves en los seres humanos, incluyendo enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y endometriosis. Las sustancias químicas retardantes de llama, las parafinas cloradas de cadena corta (PCCC ó SCCPs en inglés) y los PBDE perturban la función endocrina y afectan la salud reproductiva de manera negativa. El PFOS causa daños tanto al sistema reproductor como al inmunológico y la documentación interna

de las compañías indican que por décadas los productores sabían sobre su toxicidad, pero igual lo seguían produciendo.

Los desechos electrónicos, el papel contaminado con plásticos, además de otros desechos en gran medida se importan desde Australia, Canadá, Irlanda, Italia, Nueva Zelanda, el Reino Unido y Estados Unidos. Muchas veces los desechos que no se pueden reciclar se incineran de manera abierta y se reducen a cenizas tóxicas que contaminan a la agricultura y se escurren a los ríos, lagos y océanos [286].



Durante la incineración de desechos sólidos a nivel municipal, incluyendo los plásticos, se forman y liberan dioxinas.

METALES TÓXICOS EN LOS PLÁSTICOS

Plomo y cadmio

El plomo y el cadmio son metales de tamaño y carga atómica comparables y, por lo tanto, con funciones y efectos biológicos similares. Son elementos naturales que se encuentran en la corteza terrestre, lo que los hace omnipresentes en la naturaleza. En los plásticos, el plomo, el cadmio y sus compuestos se utilizan como pigmentos, estabilizadores y catalizadores. Tanto el plomo como el cadmio pueden encontrarse en diversos productos plásticos, como zapatos y productos de baño de plástico, alfombras, juguetes de plástico y electrónicos, embalajes de PVC blando para juguetes, asientos de automóvil y carcasas para aparatos electrónicos de consumo como televisores y computadoras personales [62]. El uso generalizado del plomo y el cadmio en aplicaciones industriales provoca un aumento de la contaminación del medio ambiente. Las principales fuentes de contaminación ambiental son la minería, la fundición y la fabricación y el reciclaje de baterías.

Sólo una pequeña fracción del plomo y el cadmio ingeridos en la dieta se absorben en el intestino, pero su absorción es significativamente mayor en los niños en comparación con adultos [256,257]. Ambos metales tienen largas vidas medias que van desde unos pocos años en la sangre hasta décadas en los tejidos, lo que significa que son bioacumulativos. Una vez que el plomo y el cadmio entran en el cuerpo, se unen a las proteínas de la metalotionina y se transportan a los tejidos. El plomo compite con el calcio y se acumula en los huesos, el hígado y los riñones, mientras que el cadmio se acumula principalmente en el hígado y los riñones. Ambos metales se acumulan en otros tejidos también, y los niveles difieren con la edad. Por ejemplo, el cadmio se acumula en los ovarios humanos [258]. Su absorción también aumenta debido a las deficiencias minerales, porque el cadmio y el plomo compiten por las mismas proteínas transportadoras de metales como el hierro. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), “la carencia de hierro es el trastorno nutricional más común y generalizado en el mundo”, ya que se estima que el 30% de la población mundial es anémica, y las mujeres en edad de procrear se ven particularmente afectadas (www.who.int/nutrition/topics/ida/en/).

El plomo y el cadmio son metales tóxicos y contaminantes omnipresentes en el medio ambiente. La exposición al plomo está fuertemente asociada con la neurotoxicidad del desarrollo. No se conoce ninguna concentración segura de plomo en la sangre para los niños o para la disfunción renal y los efectos cardiovasculares en los adultos [257,259,260]. Los efectos adversos de la exposición al cadmio incluyen nefrotoxicidad y desmineralización ósea [256,260,261]. La Autoridad Europea de Seguridad Alimen-



En los plásticos, se utilizan metales como estabilizadores, catalizadores, o pigmentos. Se sabe que muchos de estos compuestos dañan la salud, o aumentan el riesgo de sufrir alguna enfermedad.

taria (EFSA) realizó una amplia evaluación de los riesgos de la exposición al plomo y al cadmio y llegó a la conclusión de que pueden tener efectos adversos para la salud [256,257].

Dicha exposición también puede causar cáncer. Sobre la base de estudios realizados en seres humanos y animales, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer clasificó los compuestos inorgánicos de plomo como *probablemente carcinógenos para los seres humanos* debido a su asociación con un mayor riesgo de cánceres de pulmón, estómago y cerebro (gliomas), y los compuestos de cadmio como *carcinógenos para los seres humanos* debido a su asociación con un mayor riesgo de cánceres de pulmón, próstata y riñón [259,261].

Evidencia de que el plomo y el cadmio son PE

Aunque la mayoría de los conocimientos sobre el plomo y el cadmio se centran en sus propiedades como metales tóxicos ambos, en dosis bajas también pueden perturbar el sistema endocrino y, por lo tanto, son PE [262]. En particular, el cadmio, a dosis bajas, puede actuar como un imitador de estrógenos en roedores y líneas celulares [262]. Es probable

que los efectos estrogénicos del cadmio a nivel molecular resulten de la interrupción de múltiples vías de señalización hormonal, incluidos los esteroides sexuales y el factor de crecimiento epidérmico [262-264]. En comparación con el cadmio, las propiedades de PE del plomo se han estudiado en menor medida. Sin embargo, también se reporta que el plomo es un estrógeno débil [265].

De acuerdo con los informes sobre la alteración de la señalización hormonal, el cadmio y el plomo se asocian con niveles hormonales y desarrollo reproductivo anormales; con subfertilidad/infertilidad en los seres humanos y con un mayor riesgo de cáncer de mama y próstata, ambos dependientes de las hormonas [259,261,266]. Las concentraciones de plomo en la circulación están asociadas con el retraso del inicio de la pubertad en las niñas [267,268] e incluso en los niños en algunos estudios [269]; así como con un inicio más temprano de la menopausia [270,271], lo que sugiere que la exposición al plomo puede acortar la vida reproductiva de la mujer. En los hombres, los niveles de plomo y cadmio en la sangre están significativamente asociados con la mala calidad del semen [272]. En las mujeres en edad reproductiva, el plomo y el cadmio se asocian con una alteración significativa del perfil hormonal del suero durante los ciclos menstruales naturales [273]. Las concentraciones de plomo y cadmio en la sangre se asocian con un mayor tiempo de embarazo en las parejas que intentan activamente concebir [274]. Los efectos de los metales en la fertilidad también se han estudiado con la ayuda de parejas infértiles que tratan de concebir con la ayuda de la fertilización in vitro. Aunque los resultados son mixtos, varios estudios sugieren que un mayor contenido de plomo en el suero/sangre o en el líquido folicular, predice menores posibilidades de éxito en los tratamientos [275-278].

Estaño y cromo

El estaño, el cromo y sus compuestos son ejemplos de otros metales tóxicos que se utilizan en la fabricación de plásticos [279,280]. El estaño y sus compuestos se utilizan como estabilizadores térmicos, en particular en el PVC, mientras que el cromo y sus compuestos se utilizan típicamente como pigmentos y catalizadores en el PVC, el PE y el PP. Tanto los compuestos de estaño como los de cromo son sustancias peligrosas conocidas y su uso es problemático en la fase de reciclaje del ciclo de vida de los plásticos, ya que plantean riesgos potenciales para la salud humana y el medio ambiente.

Los organoestánicos son compuestos de estaño que tienen hasta cuatro grupos orgánicos unidos a un átomo de estaño. Los organoestánicos de los plásticos suelen contener uno o dos grupos, denominados compuestos

de estaño mono o diorgánico, respectivamente. La toxicidad de los compuestos de estaño mono y diorgánico depende de su composición de grupos orgánicos. Por ejemplo, el dibutilestaño es más tóxico que el dioctilestaño, pero ambos pueden afectar negativamente al sistema inmunológico. Además, el dibutilestaño es corrosivo, mutagénico y tóxico [281,282]. Los compuestos organoestánnicos se acumulan en los sedimentos marinos, se biomagnifican en la cadena alimentaria y, por lo tanto, se consideran peligrosos para el medio ambiente.



En lo plásticos, se utilizan metales como estabilizadores, catalizadores, o pigmentos. Se sabe que muchos de estos compuestos dañan la salud, o aumentan el riesgo de sufrir alguna enfermedad. Foto Ibrahima Sory Sylla, Carbone Guinée

5. RESUMEN

La producción mundial de plásticos en 2017 fue de casi 350 millones de toneladas métricas y se espera que aumente a 1.100 millones de toneladas para 2050. Muchos productos químicos potencialmente dañinos se utilizan durante la producción de plásticos, ya sea como bloques de construcción del propio material plástico o como aditivos para proporcionar ciertas propiedades como el color o la flexibilidad. Los productos químicos peligrosos también pueden estar presentes en los plásticos por contaminación durante la producción, como los monómeros de estireno, o formados durante el reciclaje, como las dioxinas. Estos productos químicos pueden filtrarse a los alimentos, el agua y el medio ambiente. Los microplásticos son contaminantes ampliamente propagados en el medio ambiente hoy en día, que contienen sustancias químicas peligrosas como parte del material, pero que también pueden adsorber, magnificar y propagar contaminantes ambientales como los PCB. Las sustancias químicas peligrosas en los plásticos son una fuente de preocupación ya que muchas ellas que se lixivian de los plásticos son PE. Estos PE incluyen bisfenoles, alquifenoles etoxilados, compuestos perfluorados, retardantes de llama bromados, ftalatos, estabilizadores de UV y metales. La lixiviación de estos PE de los plásticos es preocupante debido a que se ha demostrado que causan una función reproductiva, metabólica, tiroidea, inmune y neurológica anormal. Ello ha dado lugar a que numerosas sociedades científicas internacionales, como la Sociedad de Endocrinología y las organizaciones de salud, intervengan y ha contribuido a la adopción de medidas con base científica en relación con los PE por parte de muchos interesados, entre ellos algunos gobiernos, minoristas y fabricantes. Sin embargo, se necesitan más esfuerzos para proteger a la población y al medio ambiente de los PE potencialmente dañinos en los plásticos. No todos los países examinan y regulan muchos PE conocidos o potenciales, y aún no se analizan numerosos compuestos para determinar su actividad y sus efectos en la salud.

REFERENCIAS

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
2. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews.* 2015;36(6):E1-E150.
3. Exposure to Toxic Environmental Agents. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment; 2012
4. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN, Jr., McCue KA, Richmond D, Shah A, Sutton P, Woodruff TJ, van der Poel SZ, Giudice LC. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2015;131(3):219-225.
5. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2015;100(4):1245-1255.
6. Rijk I, van Duursen M, van den Berg M. Health cost that may be associated with Endocrine Disrupting Chemical. Universiteit Utrecht Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Toxicology Division; 2016.
7. Attina TM, Hauser R, Sathyanarayana S, Hunt PA, Bourguignon JP, Myers JP, DiGangi J, Zoeller RT, Trasande L. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2016;4(12):996-1003.
8. World Health Organization. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety.; 2012.
9. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology.* 2012;153:4097-4110.
10. Wang ZY, Walker GW, Muir DCG, Nagatani-Yoshida K. Toward a Global Understanding of Chemical Pollution: A First Comprehensive Analysis of National and Regional Chemical Inventories. *Environ Sci Technol.* 2020;54(5):2575-2584.
11. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, Calza L, Dessi-Fulgheri F, Fernandez M, Fusani L, Kah O, Kajta M, Le Page Y, Patisaul HB, Venerosi A, Wojtowicz AK, Panzica GC. Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):144-159.
12. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocrine Reviews.* 2001;22:319-341.
13. Godfray H CJ, Stephens AEA, Jepson PD, Jobling S, Johnson AC, Matthiessen P, Sumpter JP, Tyler CR, McLean AR. A restatement of the natural science evidence base on the effects of endocrine disrupting chemicals on wildlife. *Proc Biol Sci.* 2019;286(1897):20182416.
14. Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our stolen future : are we threatening our fertility, intelligence, and survival? : a scientific detective story. New York: Dutton.

15. Zhang X, Liu W, Wang J, Tian H, Wang W, Ru S. Quantitative analysis of in-vivo responses of reproductive and thyroid endpoints in male goldfish exposed to monocrotophos pesticide. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2018;211:41-47.
16. Zhang X, Tian H, Wang W, Ru S. Exposure to monocrotophos pesticide causes disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in adult male goldfish (*Carassius auratus*). *Gen Comp Endocrinol*. 2013;193:158-166.
17. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Ind Health*. 2002;40(3):237-244.
18. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. 2010;64(6):432-439.
19. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878-881.
20. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):E1-e150.
21. Bergman Å, Rüegg J, Drakvik E, Consortium EDCM. Report: Final Technical Report of EDC-MixRisk.18.
22. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current biology : CB*. 2003;13(7):546-553.
23. Skakkebaek NE. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:43.
24. Champion S, Catlin N, Heger N, McDonnell EV, Pacheco SE, Saffarini C, Sandrof MA, Boekelheide K. Male reprotoxicity and endocrine disruption. *Exp Suppl*. 2012;101:315-360.
25. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*. 2017;23(6):646-659.
26. Walker DM, Gore AC. Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. *Front Neuroendocrinol*. 2017;44:1-26.
27. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science (New York, NY)*. 2005;308(5727):1466-1469.
28. Walker DM, Gore AC. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(4):197-207.
29. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS one*. 2013;8(1):e55387.
30. Rattan S, Brehm E, Gao L, Flaws JA. Di(2-ethylhexyl) phthalate exposure during prenatal development causes adverse transgenerational effects on female fertility in mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2018.
31. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrimentos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav*. 2006;97(2):313-321.
32. World Health Organization. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.; 2006.
33. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034-1042.
34. Zablotsky B. Estimated Prevalence of Children With Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016. 2017(291):8.

35. Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization; 2013.
36. Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.
37. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. 2014;In Press.
38. Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environ Sci Technol*. 2013;47(21):12477-12485.
39. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(10):3056-3058.
40. Mamsen LS, Bjorvang RD, Mucs D, Vinnars MT, Papadogiannakis N, Lindh CH, Andersen CY, Damdimopoulou P. Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environment international*. 2019;124:482-492.
41. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introduction To Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs).76.
42. DeWitt JC, Germolec DR, Luebke RW, Johnson VJ. Associating Changes in the Immune System with Clinical Diseases for Interpretation in Risk Assessment. *Curr Protoc Toxicol*. 2016;67:18 11 11-18 11 22.
43. Rebuli ME, Gibson P, Rhodes CL, Cushing BS, Patisaul HB. Sex differences in microglial colonization and vulnerabilities to endocrine disruption in the social brain. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;238:39-46.
44. Ferraz da Silva I, Freitas-Lima LC, Graceli JB, Rodrigues LCM. Organotins in Neuronal Damage, Brain Function, and Behavior: A Short Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:366.
45. Bell MR, Dryden A, Will R, Gore AC. Sex differences in effects of gestational polychlorinated biphenyl exposure on hypothalamic neuroimmune and neuromodulator systems in neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;353:55-66.
46. Bilbo SD, Block CL, Bolton JL, Hanamsagar R, Tran PK. Beyond infection - Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. *Experimental neurology*. 2018;299(Pt A):241-251.
47. PlasticsEurope, EPRO. Plastics - the facts 2018. An analysis of European plastics production, demand and waste data. 2018.
48. Rochman CM, Brookson C, Bikker J, Djuric N, Earn A, Bucci K, Athey S, Huntington A, McIlwraith H, Munno K, De Frond H, Kolomijeca A, Erdle L, Grbic J, Bayoumi M, Borrelle SB, Wu T, Santoro S, Werbowski LM, Zhu X, Giles RK, Hamilton BM, Thaysen C, Kaura A, Klasios N, Ead L, Kim J, Sherlock C, Ho A, Hung C. Rethinking microplastics as a diverse contaminant suite. *Environ Toxicol Chem*. 2019;38(4):703-711.
49. Corradini F, Meza P, Eguiluz R, Casado F, Huerta-Lwanga E, Geissen V. Evidence of microplastic accumulation in agricultural soils from sewage sludge disposal. *The Science of the total environment*. 2019;671:411-420.
50. de Souza Machado AA, Lau CW, Kloas W, Bergmann J, Bachelier JB, Faltin E, Becker R, Gorlich AS, Rillig MC. Microplastics Can Change Soil Properties and Affect Plant Performance. *Environ Sci Technol*. 2019;53(10):6044-6052.
51. Kanhai DK, Gardfeldt K, Lyashevskaya O, Hasselov M, Thompson RC, O'Connor I. Microplastics in sub-surface waters of the Arctic Central Basin. *Marine pollution bulletin*. 2018;130:8-18.

52. Ambrosini R, Azzoni RS, Pittino F, Diolaiuti G, Franzetti A, Parolini M. First evidence of microplastic contamination in the supraglacial debris of an alpine glacier. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;253:297-301.
53. Peng G, Bellerby R, Zhang F, Sun X, Li D. The ocean's ultimate trashcan: Hadal trenches as major depositories for plastic pollution. *Water research*. 2020;168:115121.
54. Eriksen M, Lebreton LC, Carson HS, Thiel M, Moore CJ, Borroero JC, Galgani F, Ryan PG, Reisser J. Plastic Pollution in the World's Oceans: More than 5 Trillion Plastic Pieces Weighing over 250,000 Tons Afloat at Sea. *PLoS one*. 2014;9(12):e111913.
55. Lindeque PK, Cole M, Coppock RL, Lewis CN, Miller RZ, Watts AJR, Wilson-McNeal A, Wright SL, Galloway TS. Are we underestimating microplastic abundance in the marine environment? A comparison of microplastic capture with nets of different mesh-size. *Environmental Pollution*. 2020:114721.
56. PlasticsEurope. Bio-based and biodegradable plastics. In: PlasticsEurope, ed2018.
57. Forum WE. The new plastics economy -rethinking the future of plastics. 2016.
58. Karlsson TM, Arneborg L, Brostrom G, Almroth BC, Gipperth L, Hasselov M. The unaccountability case of plastic pellet pollution. *Marine pollution bulletin*. 2018;129(1):52-60.
59. Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Plastic contamination of the food chain: A threat to human health? *Maturitas*. 2018;115:64-68.
60. Improving Plastics Management: Trends, policy responses, and the role of international co-operation and trade. 2018.
61. Hahladakis JN, Velis CA, Weber R, Iacovidou E, Purnell P. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *J Hazard Mater*. 2018;344:179-199.
62. Stenmarck Å, Belleza EL, Fråne A, Busch N, Larsen Å, Wahlström M. Hazardous substances in plastics -ways to increase recycling. In: Ministers NCo, ed. *TemaNord2017*.
63. Groh KJ, Backhaus T, Carney-Almroth B, Geueke B, Inostroza PA, Lennquist A, Leslie HA, Maffini M, Slunge D, Trasande L, Warhurst AM, Muncke J. Overview of known plastic packaging-associated chemicals and their hazards. *The Science of the total environment*. 2019;651(Pt 2):3253-3268.
64. Ziccardi LM, Edgington A, Hentz K, Kulacki KJ, Kane Driscoll S. Microplastics as vectors for bioaccumulation of hydrophobic organic chemicals in the marine environment: A state-of-the-science review. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(7):1667-1676.
65. Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *International journal of andrology*. 2006;29(1):155-165; discussion 181-155.
66. Rochman CM, Hoh E, Kurobe T, Teh SJ. Ingested plastic transfers hazardous chemicals to fish and induces hepatic stress. *Scientific Reports*. 2013;3.
67. Wright SL, Kelly FJ. Plastic and Human Health: A Micro Issue? *Environ Sci Technol*. 2017;51(12):6634-6647.
68. Zuccarello P, Ferrante M, Cristaldi A, Copat C, Grasso A, Sangregorio D, Fiore M, Oliveri Conti G. Exposure to microplastics (<10µm) associated to plastic bottles mineral water consumption: The first quantitative study. *Water research*. 2019;157:365-371.
69. Petrovicova I, Kolena B, Sidlovska M, Pilka T, Wimmerova S, Trnovec T. Occupational exposure to phthalates in relation to gender, consumer practices and body composition. *Environmental science and pollution research international*. 2016;23(23):24125-24134.
70. Dehghani S, Moore F, Akhbarzadeh R. Microplastic pollution in deposited urban dust, Tehran metropolis, Iran. *Environmental science and pollution research international*. 2017;24(25):20360-20371.

71. Kuang J, Abdallah MA, Harrad S. Brominated flame retardants in black plastic kitchen utensils: Concentrations and human exposure implications. *The Science of the total environment*. 2018;610-611:1138-1146.
72. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2007;24(2):139-177.
73. Koo HJ, Lee BM. Human monitoring of phthalates and risk assessment. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2005;68(16):1379-1392.
74. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *International journal of hygiene and environmental health*. 2007;210(5):623-634.
75. Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, Brock JW, Needham LL, Calafat AM. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environmental health perspectives*. 2004;112(3):331-338.
76. Hogberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM, Filipsson AF, Jansson B, Johansson N, Appelgren M, Hakansson H. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environmental health perspectives*. 2008;116(3):334-339.
77. Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environmental health perspectives*. 2006;114(6):805-809.
78. Erythropel HC, Maric M, Nicell JA, Leask RL, Yargeau V. Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure. *Applied microbiology and biotechnology*. 2014;98(24):9967-9981.
79. Onundi Y, Drake BA, Malecky RT, DeNardo MA, Mills MR, Kundu S, Ryabov AD, Beach ES, Horwitz CP, Simonich MT, Truong L, Tanguay RL, Wright LJ, Singhal N, Collins TJ. A multidisciplinary investigation of the technical and environmental performances of TAML/peroxide elimination of Bisphenol A compounds from water. *Green Chemistry*. 2017.
80. Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol s, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol a residues. *Environ Sci Technol*. 2012;46(12):6515-6522.
81. Liao C, Kannan K. Concentrations and profiles of bisphenol a and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *J Agric Food Chem*. 2013;61(19):4655-4662.
82. US EPA. Risk management for bisphenol A (BPA). *Assessing and managing chemicals under TSCA*. <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-bisphenol-bpa2019>.
83. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*. 2007;24:139 - 177.
84. Schecter A, Malik N, Haffner D, Smith S, Harris TR, Paepke O, Birnbaum L. Bisphenol A (BPA) in U.S. food. *Environ Sci Technol*. 2010;44(24):9425-9430.
85. Xue J, Liu W, Kannan K. Bisphenols, Benzophenones, and Bisphenol A Diglycidyl Ethers in Textiles and Infant Clothing. *Environ Sci Technol*. 2017;51(9):5279-5286.
86. Hormann AM, Vom Saal FS, Nagel SC, Stahlhut RW, Moyer CL, Ellersieck MR, Welshons WV, Toutain PL, Taylor JA. Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA). *PLoS one*. 2014;9(10):e110509.
87. Bernier MR, Vandenberg LN. Handling of thermal paper: Implications for dermal exposure to bisphenol A and its alternatives. *PLoS one*. 2017;12(6):e0178449.
88. Liao C, Liu F, Guo Y, Moon HB, Nakata H, Wu Q, Kannan K. Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: implications for human exposure. *Environ Sci Technol*. 2012;46(16):9138-9145.

89. Vandenberg LN. Exposure to bisphenol A in Canada: invoking the precautionary principle. *CMAJ*. 2011;online Feb 22:doi:10.1503/cmaj.101408.
90. Sathyanarayana S, Alcedo G, Saelens BE, Zhou C, Dills RL, Yu J, Lanphear B. Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2013.
91. Carwile JL, Ye X, Zhou X, Calafat AM, Michels KB. Canned soup consumption and urinary bisphenol A: a randomized crossover trial. *JAMA*. 2011;306(20):2218-2220.
92. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental health perspectives*. 2009;117(9):1368-1372.
93. Vandenberg LN, Hunt PA, Myers JP, Vom Saal FS. Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Rev Environ Health*. 2013;28(1):37-58.
94. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environmental health perspectives*. 2011;119(7):914-920.
95. Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environmental health perspectives*. 2009;117(5):784-789.
96. Staub C. EPA: US plastics recycling rate declines. *Plastics Recycling Update: A Resource Recycling, Inc. Publication*. <https://resource-recycling.com/plastics/2018/08/01/epa-u-s-plastics-recycling-rate-declines/2018>.
97. Masoner JR, Kolpin DW, Furlong ET, Cozzarelli IM, Gray JL. Landfill leachate as a mirror of today's disposable society: Pharmaceuticals and other contaminants of emerging concern in final leachate from landfills in the conterminous United States. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(4):906-918.
98. Bexfield LM, Toccalino PL, Belitz K, Foreman WT, Furlong ET. Hormones and Pharmaceuticals in Groundwater Used As a Source of Drinking Water Across the United States. *Environ Sci Technol*. 2019;53(6):2950-2960.
99. Petrie B, Lopardo L, Proctor K, Youdan J, Barden R, Kasprzyk-Hordern B. Assessment of bisphenol-A in the urban water cycle. *The Science of the total environment*. 2019;650(Pt 1):900-907.
100. Chiu JMY, Po BHK, Degger N, Tse A, Liu W, Zheng G, Zhao DM, Xu D, Richardson B, Wu RSS. Contamination and risk implications of endocrine disrupting chemicals along the coastline of China: A systematic study using mussels and semipermeable membrane devices. *The Science of the total environment*. 2018;624:1298-1307.
101. Salgueiro-Gonzalez N, Campillo JA, Vinas L, Beiras R, Lopez-Mahia P, Muniategui-Lorenzo S. Occurrence of selected endocrine disrupting compounds in Iberian coastal areas and assessment of the environmental risk. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;249:767-775.
102. Dodds EC, Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*. 1936;137:996.
103. Krimsky S. Hormonal chaos: the scientific and social origins of the environmental endocrine hypothesis. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
104. Nadal A, Fuentes E, Ripoll C, Villar-Pazos S, Castellano-Munoz M, Soriano S, Martinez-Pinna J, Quesada I, Alonso-Magdalena P. Extracellular-initiated estrogenic actions of endocrine disrupting chemicals: Is there toxicology beyond paracelsus? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;176:16-22.
105. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1-150.
106. Soriano S, Alonso-Magdalena P, Garcia-Arevalo M, Novials A, Muhammed SJ, Salehi A, Gustafsson JA, Quesada I, Nadal A. Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor beta. *PLoS one*. 2012;7(2):e31109.

107. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews*. 2009;30(1):75-95.
108. European Chemicals Agency (ECHA). Hot topics: Bisphenol A. Vol Accessed 19 June 2019. <https://echa.europa.eu/hot-topics/bisphenol-a2018>.
109. Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, Ben-Jonathan N, Dolinoy DC, Hugo ER, Hunt PA, Newbold RR, Rubin BS, Salli KS, Soto AM, Wang H-S, vom Saal FS. Low dose effects of Bisphenol A: An integrated review of in vitro, laboratory animal and epidemiology studies. *Endocrine Disruptors*. 2013;1:e26490.
110. Cao J, Rebuli ME, Rogers J, Todd KL, Leyrer SM, Ferguson SA, Patisaul HB. Prenatal bisphenol A exposure alters sex-specific estrogen receptor expression in the neonatal rat hypothalamus and amygdala. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2013;133(1):157-173.
111. Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*. 2005;146(9):4138-4147.
112. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biology of Reproduction*. 2005;72(6):1344-1351.
113. Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environmental health perspectives*. 2007;115(4):592-598.
114. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Research*. 2006;66(11):5624-5632.
115. Lamartiniere CA, Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Russo J. Exposure to the Endocrine Disruptor Bisphenol A Alters Susceptibility for Mammary Cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2011;5(2):45-52.
116. Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA. Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environmental health perspectives*. 2009;117(6):910-915.
117. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, Nadal A, Palanza P, Panzica G, Sargis R, Vandenberg LN, Vom Saal F. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2017;68:3-33.
118. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2013;42:132-155.
119. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(3):161-173.
120. Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017;27(2):175-183.
121. Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, Padmanabhan V, Taylor HS, Swan SH, VandeVoort CA, Flaws JA. Bisphenol A and Reproductive Health: Update of Experimental and Human Evidence, 2007-2013. *Environmental health perspectives*. 2014.
122. Hoepner LA, Whyatt RM, Widen EM, Hassoun A, Oberfield SE, Mueller NT, Diaz D, Calafat AM, Perera FP, Rundle AG. Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort. *Environmental health perspectives*. 2016.
123. Valvi D, Casas M, Mendez MA, Ballesteros-Gomez A, Luque N, Rubio S, Sunyer J, Vrijheid M. Prenatal bisphenol A urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring. *Epidemiology*. 2013;24(6):791-799.

124. Braun JM, Lanphear BP, Calafat AM, Deria S, Khoury J, Howe CJ, Venners SA. Early-life bisphenol A exposure and child body mass index: a prospective cohort study. *Environmental health perspectives*. 2014;122(11):1239-1245.
125. Beydoun HA, Khanal S, Zonderman AB, Beydoun MA. Sex differences in the association of urinary bisphenol-A concentration with selected indices of glucose homeostasis among U.S. adults. *Annals of epidemiology*. 2014;24(2):90-97.
126. Lee MR, Park H, Bae S, Lim YH, Kim JH, Cho SH, Hong YC. Urinary bisphenol A concentrations are associated with abnormal liver function in the elderly: a repeated panel study. *Journal of epidemiology and community health*. 2014;68(4):312-317.
127. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008;300(11):1303-1310.
128. Vandenberg LN, Luthi D, Quinerly D. Plastic bodies in a plastic world: multi-disciplinary approaches to study endocrine disrupting chemicals. *J Cleaner Production*. 2017;140(1):373-385.
129. Liao C, Liu F, Alomirah H, Loi VD, Mohd MA, Moon HB, Nakata H, Kannan K. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol*. 2012;46(12):6860-6866.
130. Lehmler HJ, Liu B, Gadogbe M, Bao W. Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S in U.S. Adults and Children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *ACS omega*. 2018;3(6):6523-6532.
131. Ye X, Wong LY, Kramer J, Zhou X, Jia T, Calafat AM. Urinary Concentrations of Bisphenol A and Three Other Bisphenols in Convenience Samples of U.S. Adults during 2000-2014. *Environ Sci Technol*. 2015;49(19):11834-11839.
132. Molina-Molina JM, Amaya E, Grimaldi M, Saenz JM, Real M, Fernandez MF, Balaguer P, Olea N. In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013.
133. Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, Alice van Vugt-Lussenburg BM, Wedebye EB, Taxvig C, Vinggaard AM. Are structural analogues to bisphenol a safe alternatives? *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2014;139(1):35-47.
134. Vinas P, Watson CS. Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):352-358.
135. Kolla S, Morcos M, Martin B, Vandenberg LN. Low dose bisphenol S or ethinyl estradiol exposures during the perinatal period alter female mouse mammary gland development. *Reproductive Toxicology*. 2018;78:50-59.
136. LaPlante CD, Catanese MC, Bansal R, Vandenberg LN. Bisphenol S Alters the Lactating Mammary Gland and Nursing Behaviors in Mice Exposed During Pregnancy and Lactation. *Endocrinology*. 2017;158(10):3448-3461.
137. Tucker DK, Hayes Bouknight S, Brar SS, Kissling GE, Fenton SE. Evaluation of Prenatal Exposure to Bisphenol Analogues on Development and Long-Term Health of the Mammary Gland in Female Mice. *Environmental health perspectives*. 2018;126(8):087003.
138. Kolla S, McSweeney DB, Pokharel A, Vandenberg LN. Bisphenol S alters development of the male mouse mammary gland and sensitizes it to a peripubertal estrogen challenge. *Toxicology*. 2019.
139. Catanese MC, Vandenberg LN. Bisphenol S (BPS) alters maternal behavior and brain in mice exposed during pregnancy/lactation and their daughters. *Endocrinology*. 2017;158(3):516-530.
140. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental health perspectives*. 2015;123(7):643-650.
141. Wan Y, Huo W, Xu S, Zheng T, Zhang B, Li Y, Zhou A, Zhang Y, Hu J, Zhu Y, Chen Z, Lu S, Wu C, Jiang M, Jiang Y, Liu H, Yang X, Xia W. Relationship between maternal exposure to bisphenol S and pregnancy duration. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2018;238:717-724.

142. Aung MT, Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Meeker JD. Preterm birth in relation to the bisphenol A replacement, bisphenol S, and other phenols and parabens. *Environmental research*. 2019;169:131-138.
143. Liu B, Lehmler HJ, Sun Y, Xu G, Sun Q, Snetselaar LG, Wallace RB, Bao W. Association of Bisphenol A and Its Substitutes, Bisphenol F and Bisphenol S, with Obesity in United States Children and Adolescents. *Diabetes & metabolism journal*. 2019;43(1):59-75.
144. Acir IH, Guenther K. Endocrine-disrupting metabolites of alkylphenol ethoxylates - A critical review of analytical methods, environmental occurrences, toxicity, and regulation. *The Science of the total environment*. 2018;635:1530-1546.
145. US EPA. Nonylphenol (NP) and Nonylphenol ethoxylates (NPE) action plan. https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09_np-npes_action_plan_final_2010-08-09.pdf2010.
146. Vazquez-Duhalt R, Marquez-Rocha F, Ponce E, Licea A, Viana MT. Nonylphenol, an integrated vision of a pollutant. *Applied Ecology and Environmental Research*. 2005;4(1):1-25.
147. Guenther K, Heinke V, Thiele B, Kleist E, Prast H, Raecker T. Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environ Sci Technol*. 2002;36(8):1676-1680.
148. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environmental health perspectives*. 2008;116(1):39-44.
149. Park H, Kim K. Urinary Levels of 4-Nonylphenol and 4-t-Octylphenol in a Representative Sample of the Korean Adult Population. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(8).
150. Ademollo N, Ferrara F, Delise M, Fabiotti F, Funari E. Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environment international*. 2008;34(7):984-987.
151. Lopez-Espinosa M, Freire C, Arrebola J, Navea N, Taoufik J, Fernandez M, Ballesteros O, Prada R, Olea N. Nonylphenol and octylphenol in adipose tissue of women in Southern Spain. *Chemosphere*. 2009;76(6):847-852.
152. Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environmental health perspectives*. 1991;92:167-173.
153. White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter JP, Parker MG. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*. 1994;135(1):175-182.
154. Noorimotlagh Z, Haghghi NJ, Ahmadimoghadam M, Rahim F. An updated systematic review on the possible effect of nonylphenol on male fertility. *Environmental science and pollution research international*. 2017;24(4):3298-3314.
155. Forte M, Di Lorenzo M, Carrizzo A, Valiante S, Vecchione C, Laforgia V, De Falco M. Nonylphenol effects on human prostate non tumorigenic cells. *Toxicology*. 2016;357-358:21-32.
156. Lee PC. Disruption of male reproductive tract development by administration of the xenoestrogen, nonylphenol, to male newborn rats. *Endocrine*. 1998;9(1):105-111.
157. Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, Chen X, Xu B, Qin Y, Lu C. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *Journal of hazardous materials*. 2013;250:115-121.
158. Peremiquel-Trillas P, Benavente Y, Martín-Bustamante M, Casabonne D, Pérez-Gómez B, Gómez-Acebo I, Oliete-Canela A, Diéguez-Rodríguez M, Tusquets I, Amiano P, Mengual L, Ardanaz E, Capelo R, Molina de la Torre AJ, Salas Trejo D, Fernández-Tardón G, Lope V, Jimenez-Moleon JJ, Marcos-Gragera R, Dierssen-Sotos T, Azpiri M, Muñoz M, Guevara M, Fernández-Villa T, Molina-Barceló A, Aragonés N, Pollán M, Castaño-Vinyals G, Alguacil J, Kogevinas M, de Sanjosé S, Costas L. Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study. *Environment international*. 2019;122:389-399.
159. Costas L, Infante-Rivard C, Zock J, Van Tongeren M, Boffetta P, Cusson A, Robles C, Casabonne D, Benavente Y, Becker N. Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. *British journal of cancer*. 2015;112(7):1251.

160. Villeneuve S, Cyr D, Lyngé E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, Gorini G, Morales-Suarez-Varela M, Ahrens W, Baumgardt-Elms C. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occupational and environmental medicine*. 2010;67(12):837-844.
161. Wu XM, Bennett DH, Calafat AM, Kato K, Strynar M, Andersen E, Moran RE, Tancredi DJ, Tulve NS, Hertz-Picciotto I. Serum concentrations of perfluorinated compounds (PFC) among selected populations of children and adults in California. *Environmental research*. 2015;136:264-273.
162. US EPA. Basic Information on PFAS. *PFOA, PFOS and other PFASs*. Vol Accessed 19 June 2019. <https://www.epa.gov/pfas/basic-information-pfas2019>.
163. Surma M, Wiczkowski W, Zieliński H, Cieślík E. Determination of Selected Perfluorinated Acids (PFCAs) and Perfluorinated Sulfonates (PFASs) in Food Contact Materials Using LC-MS/MS. *Packaging Technology and Science*. 2015;28(9):789-799.
164. Ahrens L, Bundschuh M. Fate and effects of poly- and perfluoroalkyl substances in the aquatic environment: A review. *Environmental toxicology and chemistry*. 2014;33(9):1921-1929.
165. Ross I, McDonough J, Miles J, Storch P, Thelakkat Kochunarayanan P, Kalve E, Hurst J, S. Dasgupta S, Burdick J. A review of emerging technologies for remediation of PFASs. *Remediation Journal*. 2018;28(2):101-126.
166. Ahrens L, Norstrom K, Viktor T, Cousins AP, Josefsson S. Stockholm Arlanda Airport as a source of per- and polyfluoroalkyl substances to water, sediment and fish. *Chemosphere*. 2015;129:33-38.
167. Banzhaf S, Filipovic M, Lewis J, Sparrenbom CJ, Barthel R. A review of contamination of surface-, ground-, and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Ambio*. 2017;46(3):335-346.
168. IPEN. PFAS pollution across the Middle East and Asia. https://ipen.org/sites/default/files/documents/pfas_pollution_across_the_middle_east_and_asia.pdf2019.
169. Ye X, Strynar MJ, Nakayama SF, Varns J, Helfant L, Lazorchak J, Lindstrom AB. Perfluorinated compounds in whole fish homogenates from the Ohio, Missouri, and Upper Mississippi Rivers, USA. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2008;156(3):1227-1232.
170. Jian J-M, Guo Y, Zeng L, Liang-Ying L, Lu X, Wang F, Zeng EY. Global distribution of perfluorochemicals (PFCs) in potential human exposure source—a review. *Environment international*. 2017;108:51-62.
171. Eriksson U, Kärrman A. World-wide indoor exposure to polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) and other PFASs in household dust. *Environ Sci Technol*. 2015;49(24):14503-14511.
172. Post GB, Louis JB, Cooper KR, Boros-Russo BJ, Lippincott RL. Occurrence and potential significance of perfluorooctanoic acid (PFOA) detected in New Jersey public drinking water systems. *Environ Sci Technol*. 2009;43(12):4547-4554.
173. OECD. Toward a new comprehensive global database of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): Summary report on updating the OECD 2007 list of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). In: Environment Directorate, ed. *Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology*. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-JM-MONO\(2018\)7&doclanguage=en2018](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-JM-MONO(2018)7&doclanguage=en2018).
174. Olsen GW, Mair DC, Lange CC, Harrington LM, Church TR, Goldberg CL, Herron RM, Hanna H, Nobiletti JB, Rios JA. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in American Red Cross adult blood donors, 2000-2015. *Environmental research*. 2017;157:87-95.
175. Jian J-M, Chen D, Han F-J, Guo Y, Zeng L, Lu X, Wang F. A short review on human exposure to and tissue distribution of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Science of The Total Environment*. 2018;636:1058-1069.
176. Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Webster TF, Mora AM, Harris MH, Calafat AM, Ye X, Gillman MW, Oken E. Sociodemographic and perinatal predictors of early pregnancy per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) concentrations. *Environ Sci Technol*. 2015;49(19):11849-11858.
177. Olsen GW. PFAS biomonitoring in higher exposed populations. *Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances*: Springer; 2015:77-125.

178. Zhou Z, Shi Y, Vestergren R, Wang T, Liang Y, Cai Y. Highly elevated serum concentrations of perfluoroalkyl substances in fishery employees from Tangxun lake, china. *Environ Sci Technol*. 2014;48(7):3864-3874.
179. Benninghoff AD, Bisson WH, Koch DC, Ehresman DJ, Kolluri SK, Williams DE. Estrogen-like activity of perfluoroalkyl acids in vivo and interaction with human and rainbow trout estrogen receptors in vitro. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2011;120(1):42-58.
180. Dixon D, Reed CE, Moore AB, Gibbs-Flournoy EA, Hines EP, Wallace EA, Stanko JP, Lu Y, Jefferson WN, Newbold RR, Fenton SE. Histopathologic changes in the uterus, cervix and vagina of immature CD-1 mice exposed to low doses of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a uterotrophic assay. *Reproductive Toxicology*. 2012;33(4):506-512.
181. Henry ND, Fair PA. Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid. *Journal of Applied Toxicology*. 2013;33(4):265-272.
182. Takacs ML, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2007;95(1):108-117.
183. Wolf CJ, Takacs ML, Schmid JE, Lau C, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2008;106(1):162-171.
184. Hines EP, White SS, Stanko JP, Gibbs-Flournoy EA, Lau C, Fenton SE. Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):97-105.
185. Wan HT, Zhao YG, Leung PY, Wong CK. Perinatal exposure to perfluorooctane sulfonate affects glucose metabolism in adult offspring. *PLoS one*. 2014;9(1):e87137.
186. White SS, Calafat AM, Kuklenyik Z, Villanueva L, Zehr RD, Helfant L, Strynar MJ, Lindstrom AB, Thibodeaux JR, Wood C, Fenton SE. Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2007;96(1):133-144.
187. White SS, Stanko JP, Kato K, Calafat AM, Hines EP, Fenton SE. Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environmental health perspectives*. 2011;119(8):1070-1076.
188. Negri E, Metruccio F, Guercio V, Tosti L, Benfenati E, Bonzi R, La Vecchia C, Moretto A. Exposure to PFOA and PFOS and fetal growth: a critical merging of toxicological and epidemiological data. *Critical reviews in toxicology*. 2017;47(6):482-508.
189. Rappazzo KM, Coffman E, Hines EP. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(7).
190. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A, Budtz-Jørgensen E. Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol*. 2017;14(1):188-195.
191. Ballesteros V, Costa O, Iniguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environment international*. 2017;99:15-28.
192. Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhatariya K, Mondal D, Ducatman A, Leonardi G. Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol*. 2011;45(19):8160-8166.
193. Bonfeldt-Jørgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Kruger T, Ghisari M, Mulvad G, Kern P, Nzulumiki P, Dewailly E. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:88.

194. Mancini FR, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault MC, Severi G, Arveux P, Antignac JP, Kvaskoff M. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. *International journal of cancer*. 2019.
195. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):318-323.
196. Lyche JL, Rosseland C, Berge G, Polder A. Human health risk associated with brominated flame-retardants (BFRs). *Environment international*. 2015;74:170-180.
197. Ritscher A, Wang Z, Scheringer M, Boucher JM, Ahrens L, Berger U, Bintein S, Bopp SK, Borg D, Buser AM, Cousins I, DeWitt J, Fletcher T, Green C, Herzke D, Higgins C, Huang J, Hung H, Knepper T, Lau CS, Leinala E, Lindstrom AB, Liu J, Miller M, Ohno K, Perkola N, Shi Y, Smastuen Haug L, Trier X, Valsecchi S, van der Jagt K, Vierke L. Zurich Statement on Future Actions on Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environmental health perspectives*. 2018;126(8):84502.
198. Ivarsson J. Elements for an EU-strategy for PFASs. 2019:21.
199. Domingo JL, Rovira J, Nadal M, Schuhmacher M. High cancer risks by exposure to PCDD/Fs in the neighborhood of an Integrated Waste Management Facility. *The Science of the total environment*. 2017;607-608:63-68.
200. Programme UE. UNEP-POPS-COP.4-SC-4-14. 2009.
201. Programme UE. UNEP-POPS-COP.4-SC-4-18. 2009.
202. Programme UE. UNEP/POPs/COP.5/15. 2011.
203. Samsonek J, Puype F. Occurrence of brominated flame retardants in black thermo cups and selected kitchen utensils purchased on the European market. *Food additives & contaminants Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*. 2013;30(11):1976-1986.
204. Strakova J, DiGangi J, Jensen GK. Toxic Loophole: recycling hazardous waste into new products. 2018.
205. Okonski K, Melymuk L, Kohoutek J, Klanova J. Hexabromocyclododecane: concentrations and isomer profiles from sources to environmental sinks. *Environmental science and pollution research international*. 2018;25(36):36624-36635.
206. Gao CJ, Xia LL, Wu CC, Wong CS, Guo Y. The effects of prosperity indices and land use indicators of an urban conurbation on the occurrence of hexabromocyclododecanes and tetrabromobisphenol A in surface soil in South China. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;252(Pt B):1810-1818.
207. Scientific Opinion on Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and its derivatives in food. *EFSA Journal*. 2011;9(12):2477.
208. Some Industrial Chemicals. *LARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Vol 1152018.
209. Kim YR, Harden FA, Toms LM, Norman RE. Health consequences of exposure to brominated flame retardants: a systematic review. *Chemosphere*. 2014;106:1-19.
210. Garcia-Villarino M, Riano-Galan I, Rodriguez-Dehli AC, Vizcaino E, Grimalt JO, Tardon A, Fernandez-Somoano A. Prenatal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Anogenital Distance in Children at 18 Months. *Hormone research in paediatrics*. 2018;90(2):116-122.
211. Albert O, Huang JY, Aleksa K, Hales BF, Goodyer CG, Robaire B, Chevrier J, Chan P. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and phthalates in healthy men living in the greater Montreal area: A study of hormonal balance and semen quality. *Environment international*. 2018;116:165-175.
212. Gibson EA, Siegel EL, Eniola F, Herbstman JB, Factor-Litvak P. Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Child Cognitive, Behavioral, and Motor Development. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(8).

213. Lam J, Lanphear BP, Bellinger D, Axelrad DA, McPartland J, Sutton P, Davidson L, Daniels N, Sen S, Woodruff TJ. Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environmental health perspectives*. 2017;125(8):086001.
214. Marchesini GR, Meimaridou A, Haasnoot W, Meulenber E, Albertus F, Mizuguchi M, Takeuchi M, Irth H, Murk AJ. Biosensor discovery of thyroxine transport disrupting chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;232(1):150-160.
215. Wilson J, Berntsen HF, Zimmer KE, Verhaegen S, Frizzell C, Ropstad E, Connolly L. Do persistent organic pollutants interact with the stress response? Individual compounds, and their mixtures, interaction with the glucocorticoid receptor. *Toxicology letters*. 2016;241:121-132.
216. Zhang Q, Wang J, Zhu J, Liu J, Zhao M. Potential Glucocorticoid and Mineralocorticoid Effects of Nine Organophosphate Flame Retardants. *Environ Sci Technol*. 2017;51(10):5803-5810.
217. Net S, Sempere R, Delmont A, Paluselli A, Ouddane B. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. *Environ Sci Technol*. 2015;49(7):4019-4035.
218. Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:8.
219. Di(2-ethylhexyl) phthalate. *Report on carcinogens : carcinogen profiles / US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program*. 2011;12:156-159.
220. Blount BC, Milgram KE, Silva MJ, Malek NA, Reidy JA, Needham LL, Brock JW. Quantitative detection of eight phthalate metabolites in human urine using HPLC-APCI-MS/MS. *Analytical chemistry*. 2000;72(17):4127-4134.
221. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Bruning T. Assessing exposure to phthalates - the human bio-monitoring approach. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(1):7-31.
222. Becker K, Seiwert M, Angerer J, Heger W, Koch HM, Nagorka R, Roskamp E, Schluter C, Seifert B, Ullrich D. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *International journal of hygiene and environmental health*. 2004;207(5):409-417.
223. Kato K, Silva MJ, Reidy JA, Hurtz D, 3rd, Malek NA, Needham LL, Nakazawa H, Barr DB, Calafat AM. Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate and mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment to di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental health perspectives*. 2004;112(3):327-330.
224. Krotz SP, Carson SA, Tomey C, Buster JE. Phthalates and bisphenol do not accumulate in human follicular fluid. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(8):773-777.
225. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environmental health perspectives*. 2009;117(2):185-189.
226. Hernandez-Diaz S, Su YC, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2013;37:1-5.
227. Aldyreva MV, Klimova TS, Iziumova AS, Timofeevskaya IA. [The effect of phthalate plasticizers on the generative function]. *Gigiena truda i professional'nye zabolovaniia*. 1975(12):25-29.
228. Meeker JD, Ferguson KK. Urinary phthalate metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NHANES 2011-2012. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):4346-4352.
229. Mathieu-Denoncourt J, Wallace SJ, de Solla SR, Langlois VS. Plasticizer endocrine disruption: Highlighting developmental and reproductive effects in mammals and non-mammalian aquatic species. *Gen Comp Endocrinol*. 2015;219:74-88.
230. Kay VR, Chambers C, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. *Critical reviews in toxicology*. 2013;43(3):200-219.
231. Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoS one*. 2015;10(1):e0116057.

232. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu YH, Calafat AM, Hauser R. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(1):75-83.
233. Tabacova S LR, Balabaeva L. Maternal exposure to phthalates and complications of pregnancy. *Epidemiology*. 1999(10).
234. Radke EG, Braun JM, Meeker JD, Cooper GS. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment international*. 2018;121(Pt 1):764-793.
235. Kaul AF, Souney PF, Osathanondh R. A review of possible toxicity of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) in plastic intravenous containers: effects on reproduction. *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 1982;16(9):689-692.
236. Agarwal DK, Lawrence WH, Turner JE, Autian J. Effects of parenteral di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on gonadal biochemistry, pathology, and reproductive performance of mice. *Journal of toxicology and environmental health*. 1989;26(1):39-59.
237. Barakat R, Lin PP, Rattan S, Brehm E, Canisso IF, Abosalum ME, Flaws JA, Hess R, Ko C. Prenatal exposure to DEHP induces premature reproductive senescence in male mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2017.
238. Gore AC, Krishnan K, Reilly MP. Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Hormones and behavior*. 2018.
239. Quinnes KM, Harris EP, Snyder RW, Sumner SS, Rissman EF. Direct and transgenerational effects of low doses of perinatal di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on social behaviors in mice. *PLoS one*. 2017;12(2):e0171977.
240. Shoshtari-Yeganeh B, Zarean M, Mansourian M, Riahi R, Poursafa P, Teiri H, Rafiei N, Dehdashti B, Kelishadi R. Systematic review and meta-analysis on the association between phthalates exposure and insulin resistance. *Environmental science and pollution research international*. 2019.
241. Amin MM, Ebrahimpour K, Parastar S, Shoshtari-Yeganeh B, Hashemi M, Mansourian M, Poursafa P, Fallah Z, Rafiei N, Kelishadi R. Association of urinary concentrations of phthalate metabolites with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Chemosphere*. 2018;211:547-556.
242. Lind L, Lind PM. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? *Journal of internal medicine*. 2012;271(6):537-553.
243. He TT, Zhang T, Liu SB, Shi JC, Huang YS, Zheng HP, Liu WH. Toxicological effects benzotriazole to the marine scallop *Chlamys nobilis*: a 2-month exposure study. *Environmental science and pollution research international*. 2019;26(10):10306-10318.
244. Fent K, Chew G, Li J, Gomez E. Benzotriazole UV-stabilizers and benzotriazole: Antiandrogenic activity in vitro and activation of aryl hydrocarbon receptor pathway in zebrafish eleuthero-embryos. *The Science of the total environment*. 2014;482-483:125-136.
245. Liang X, Li J, Martyniuk CJ, Wang J, Mao Y, Lu H, Zha J. Benzotriazole ultraviolet stabilizers alter the expression of the thyroid hormone pathway in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Chemosphere*. 2017;182:22-30.
246. Zhuang S, Lv X, Pan L, Lu L, Ge Z, Wang J, Wang J, Liu J, Liu W, Zhang C. Benzotriazole UV 328 and UV-P showed distinct antiandrogenic activity upon human CYP3A4-mediated biotransformation. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2017;220(Pt A):616-624.
247. Weatherly LM, Gosse JA. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of toxicology and environmental health Part B, Critical reviews*. 2017;20(8):447-469.
248. Programme UE. UNEP-POPS-COP.8-SC-8-11. 2017.
249. Miller P, DiGangi J. TOXIC INDUSTRIAL CHEMICAL RECOMMENDED FOR GLOBAL PROHIBITION CONTAMINATES CHILDREN'S TOYS.14.
250. Petrlik J, Ismawati Y, DiGangi J, Arisandi P, Si M, Bell L, Beeler B. PLASTIC WASTE FLOODING INDONESIA LEADS TO TOXIC CHEMICAL CONTAMINATION OF THE FOOD CHAIN.40.

251. Hernandez-Ochoa I, Karman BN, Flaws JA. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the female reproductive system. *Biochemical pharmacology*. 2009;77(4):547-559.
252. Karman BN, Basavarajappa MS, Craig ZR, Flaws JA. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin activates the aryl hydrocarbon receptor and alters sex steroid hormone secretion without affecting growth of mouse antral follicles in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;261(1):88-96.
253. Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Gerthoux PM, Vercellini P, Olive DL, Needham L, Patterson D, Jr., Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environmental health perspectives*. 2005;113(7):858-862.
254. Warner M, Eskenazi B, Olive DL, Samuels S, Quick-Miles S, Vercellini P, Gerthoux PM, Needham L, Patterson DG, Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and quality of ovarian function in women of Seveso. *Environmental health perspectives*. 2007;115(3):336-340.
255. Karman BN, Basavarajappa MS, Hannon P, Flaws JA. Dioxin exposure reduces the steroidogenic capacity of mouse antral follicles mainly at the level of HSD17B1 without altering atresia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;264(1):1-12.
256. Chain EPoCitF. Scientific Opinion Cadmium in Food. *EFSA Journal*. 2009;980:1-139.
257. Chain EPoCitF. Scientific Opinion on Lead in Food. *EFSA Journal*. 2010;8(4):1570.
258. Varga B, Zsolnai B, Paksy K, Naray M, Ungvary G. Age dependent accumulation of cadmium in the human ovary. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 1993;7(3):225-228.
259. IARC. Inorganic and Organic Lead Compounds. *IARC Monographs n the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol Volume 872004.
260. Jarup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*. 2003;68:167-182.
261. IARC. Cadmium and cadmium compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol Volume 100C2012.
262. Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, Parodi DA, Martin MB. Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18(1):63-73.
263. Ali I, Damdimopoulou P, Stenius U, Halldin K. Cadmium at nanomolar concentrations activates Raf-MEK-ERK1/2 MAPKs signaling via EGFR in human cancer cell lines. *Chem Biol Interact*. 2015;231:44-52.
264. Gao X, Yu L, Moore AB, Kissling GE, Waalkes MP, Dixon D. Cadmium and proliferation in human uterine leiomyoma cells: evidence of a role for EGFR/MAPK pathways but not classical estrogen receptor pathways. *Environmental health perspectives*. 2015;123(4):331-336.
265. Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, Pentecost E, Pratap K, Gilmore BA, Divekar S, Dagata RS, Bull JL, Stoica A. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology*. 2003;144(6):2425-2436.
266. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environmental health : a global access science source*. 2017;16(1):94.
267. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GM. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal U.S. girls. *Environmental health perspectives*. 2010;118(12):1782-1787.
268. Liu Y, Tellez-Rojo MM, Sanchez BN, Zhang Z, Afeiche MC, Mercado-Garcia A, Hu H, Meeker JD, Peterson KE. Early lead exposure and pubertal development in a Mexico City population. *Environment international*. 2019;125:445-451.
269. Williams PL, Bellavia A, Korrick SA, Burns JS, Lee MM, Sergeev O, Hauser R, Russian Children's Study T. Blood lead levels and timing of male sexual maturity: A longitudinal study of Russian boys. *Environment international*. 2019;125:470-477.
270. Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environmental health perspectives*. 2005;113(4):478-484.

271. Eum KD, Weisskopf MG, Nie LH, Hu H, Korrick SA. Cumulative lead exposure and age at menopause in the Nurses' Health Study cohort. *Environmental health perspectives*. 2014;122(3):229-234.
272. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environmental health perspectives*. 2000;108(1):45-53.
273. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, Wactawski-Wende J. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental health perspectives*. 2011;119(8):1156-1161.
274. Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, Chen Z, Kim S, Caldwell KL, Barr DB. Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere*. 2012;87(11):1201-1207.
275. Tulic L, Vidakovic S, Tulic I, Curcic M, Bulat Z. Toxic Metal and Trace Element Concentrations in Blood and Outcome of In Vitro Fertilization in Women. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(2):284-294.
276. Wdowiak A, Mazurek PA, Wdowiak A, Bojar I. Low frequency electromagnetic waves increase human sperm motility - A pilot study revealing the potent effect of 43 kHz radiation. *Int J Occup Med Environ Health*. 2018;31(6):723-739.
277. Bloom MS, Kim K, Kruger PC, Parsons PJ, Arnason JG, Steuerwald AJ, Fujimoto VY. Associations between toxic metals in follicular fluid and in vitro fertilization (IVF) outcomes. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(12):1369-1379.
278. Al-Saleh I, Coskun S, Mashhour A, Shinwari N, El-Doush I, Billedo G, Jaroudi K, Al-Shahrani A, Al-Kabra M, El Din Mohamed G. Exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) and its effect on the outcome of in-vitro fertilization treatment. *International journal of hygiene and environmental health*. 2008;211(5-6):560-579.
279. Izah SC, Inyang IR, Angaye TCN, Okowa IP. A Review of Heavy Metal Concentration and Potential Health Implications of Beverages Consumed in Nigeria. *Toxics*. 2016;5(1).
280. Hirano S, Suzuki KT. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environmental health perspectives*. 1996;104 Suppl 1:85-95.
281. de Araujo JFP, Podratz PL, Merlo E, Sarmiento IV, da Costa CS, Nino OMS, Faria RA, Freitas Lima LC, Graceli JB. Organotin Exposure and Vertebrate Reproduction: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:64.
282. Lagadic L, Katsiadaki I, Biever R, Guiney PD, Karouna-Renier N, Schwarz T, Meador JP. Tributyltin: Advancing the Science on Assessing Endocrine Disruption with an Unconventional Endocrine-Disrupting Compound. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. 2018;245:65-127.
283. <https://www.unenvironment.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/emerging-issues/scientific-knowledge-endocrine-disrupting>
284. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653520307724>
285. *Weak Controls: European E-waste Poisons Africa's Food Chain*. IPEN, 2019. <https://ipen.org/documents/weak-controls>
286. *Plastic Waste Poisons Indonesia's Food Chain*. IPEN, 2019. <https://ipen.org/documents/plastic-waste-poisons-indonesias-food-chain-full-report>



Hormone Science to Health

www.endocrine.org



por un futuro sin tóxicos

www.ipen.org

ipen@ipen.org

@ToxicsFree