



**Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza**



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Los ftalatos: Perturbadores endocrinos en humanos y animales

Phthalates: Endocrine disruptors in humans and animals

Autor/es

Núria Gateu Mallol

Director/es

Cecilia Sosa Misuraca y Natalia Guillén Monzón

Facultad de Veterinaria

Curso 2021-2022

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract	1
2. Siglas	1
3. Introducción	2
3.1. Perturbadores endocrinos	2
3.2. Ftalatos	4
3.2.1. Toxicocinética	5
3.2.2. Toxicodinamia	7
3.2.3. Usos de los ftalatos	9
3.2.4. Producción, restricciones y limitaciones legales	9
4. Justificación y objetivos	12
5. Metodología	12
6. Resultados	13
6.1. Efectos de los ftalatos en la salud humana	14
6.1.1. Alteraciones metabólicas y endocrinas	14
6.1.2. Alteraciones reproductivas	16
6.1.3. Alteraciones en el sistema inmune	18
6.1.4. Alteraciones en el neurodesarrollo y la conducta	19
6.2. Efectos de los ftalatos en la salud animal	20
6.2.1. Alteraciones metabólicas y endocrinas	21
6.2.2. Alteraciones reproductivas	22
6.2.3. Alteraciones en el neurodesarrollo y la conducta	24
7. Discusión	25
8. Conclusiones/Conclusions	28
9. Valoración personal	29
10. Bibliografía	30

1. RESUMEN

Los perturbadores endocrinos son sustancias o mezclas de sustancias químicas ubícuas que tras la exposición crónica alteran el sistema endocrino, produciendo efectos adversos en el sujeto expuesto o en su progenie. Esta revisión bibliográfica se centra en un tipo en concreto: los ftalatos, usados principalmente como plastificantes. Para la búsqueda de bibliografía se han consultado diversas bases de datos científicas empleando unos términos y unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. El objetivo principal era revisar la información disponible acerca de los efectos de la exposición a ftalatos sobre la salud humana y animal, dividiéndola en alteraciones reproductivas, metabólicas y endocrinas, inmunológicas y del comportamiento y neurodesarrollo. En base a la bibliografía consultada, se concluye que los ftalatos muestran una asociación moderada con el desarrollo de alteraciones en el organismo, tanto en humanos como en animales. El estudio de sus efectos tóxicos presenta muchas limitaciones, no obstante, con lo estudiado hasta ahora se puede abrir el camino hacia una mayor conciencia en el consumo y uso de determinados materiales.

ABSTRACT

Endocrine disruptors are ubiquitous chemicals or mixtures of chemicals that, after chronic exposure, alter the endocrine system, producing adverse effects on the exposed subject or their offspring. This literature review focuses on one type in particular: phthalates, mainly used as plasticizers. For the literature search, several scientific databases were consulted using previously established terms and inclusion and exclusion criteria. The main aim was to review the available information on the effects of exposure to phthalates on human and animal health, dividing it into reproductive, metabolic and endocrine, immunological and behavioural and neurodevelopmental alterations. Based on the literature reviewed, it is concluded that phthalates are moderately associated with the development of alterations in the organism, both in humans and animals. The study of their toxic effects has many limitations, however, with what has been studied so far, the path can be opened towards greater awareness in the consumption and use of certain materials.

2. SIGLAS

BBP: Butil-benzil-ftalato; BBzP: Benzil-butil-ftalato; DBP: Di-butil-ftalato; DDT: Dicloro difenil tricloroetano; DEHP: Di(2-etilhexil) ftalato; DEP: Dietil ftalato; DIBP: Di-isobutil-ftalato; DIDP: Di-isodecil-ftalato; DINP: Di-isoononil-ftalato; DMP: Dimetil ftalato; MBzP: Monobenzil ftalato; MECPP: Mono (2-etil-5-carboxipentil) ftalato; MEHHP: Mono (2-etil-5-hidroxihexil) ftalato; MEHP: Mono (2-etil-hexil) ftalato; MEOHP: Mono (2-etil-5-oxohexil) ftalato; MEP: Monoetil ftalato; MiBP: Mono-isobutil ftalato; MnBP: Mono-n-butil ftalato; PCB: Bifenilo policlorado

3. INTRODUCCIÓN

Actualmente los seres vivos están continuamente expuestos a contaminantes en el ambiente, siendo de gran importancia aquellos que actúan como perturbadores endocrinos. Estos son sustancias químicas presentes en una amplia gama de productos de uso diario, que pueden alterar el sistema endocrino de los organismos expuestos, afectando al sistema reproductivo, sistema inmunitario, metabolismo y neurodesarrollo. Este trabajo se centrará en un tipo de perturbador endocrino en concreto, los ftalatos. Se usan principalmente como aditivos plastificantes y su producción mundial es muy elevada. Pueden estar presentes en textiles, juguetes, cosméticos, plásticos, pesticidas, en el recubrimiento de productos farmacéuticos de liberación prolongada, etc.

3.1. PERTURBADORES ENDOCRINOS

Los perturbadores endocrinos son sustancias o mezclas de sustancias químicas exógenas que producen una alteración del sistema endocrino y efectos adversos en el organismo o en su progenie. El término perturbador endocrino (del inglés “Endocrine Disruptor Chemical”), se estableció en 1991 por un grupo de científicos expertos para evaluar las causas de los efectos adversos observados en estudios epidemiológicos de personas y animales salvajes, siendo la hipótesis que la causa era la exposición a contaminantes químicos (Hotchkiss et al., 2008). Están presentes de forma ubicua en diferentes formas, se encuentran en objetos de uso diario: botellas y envases de plástico o metal, detergentes, comida, juguetes, cosméticos y pesticidas (Encarnaçao et al., 2019).

Los perturbadores endocrinos producen una alteración en los mecanismos de homeostasis. Su mecanismo de acción no puede ser demostrado fácilmente *in vivo* ya que sus efectos se manifiestan tras una exposición prolongada y continua a bajas dosis o bien por el resultado de la interacción entre varias sustancias (You y Song, 2021).

Estas sustancias químicas pueden tener origen natural o artificial y entre las que se ha demostrado que pueden actuar como perturbadores endocrinos encontramos las siguientes: hormonas producidas por un animal, liberadas al medio ambiente; químicos naturales (por ejemplo, las toxinas de algunas plantas); fármacos sintéticos hormonales (por ejemplo, la píldora anticonceptiva y tratamientos para cáncer hormono-dependientes) y químicos sintéticos (pesticidas: DDT/ PCBs...) (National Institute of Environmental Health Sciences, 2022).

Dentro de los perturbadores endocrinos más comunes encontramos el bisfenol A, los ftalatos, dioxinas, percloratos, fitoestrógenos y una larga lista de sustancias.

La mayoría de estos químicos son liposolubles, por lo que pueden acumularse en el tejido adiposo. No obstante, no es el caso de los plastificantes como el bisfenol A y los ftalatos (Yilmaz et al., 2020).

Se asocia la exposición a perturbadores endocrinos con la aparición de alteraciones en diferentes procesos hormonales y metabólicos y en el desarrollo de órganos y tejidos, destacando su efecto sobre el sistema reproductivo. Estos efectos se han observado en la fauna silvestre, animales domésticos y humanos (Hotchkiss et al., 2008).

Los perturbadores endocrinos pueden actuar a través de diferentes mecanismos a nivel celular. El mecanismo de acción más estudiado es la interferencia con los receptores hormonales, que se encuentran dentro del grupo de receptores nucleares. Los receptores nucleares son un grupo de factores de transcripción estructuralmente relacionados. En los mamíferos se han identificado 48 receptores nucleares que participan en prácticamente todas las funciones vitales, como el desarrollo fetal, la reproducción, la homeostasis, el metabolismo y la respuesta a sustancias xenobióticas. Los receptores hormonales de esta familia son los receptores de hormonas esteroideas, el receptor de andrógenos, el receptor de progesterona, el receptor de glucocorticoides y el receptor de mineralocorticoides, así como los receptores de hormonas tiroideas (Swedenborg et al., 2009). En un principio se pensó que los perturbadores endocrinos ejercían su acción principalmente a través de los receptores nucleares previamente mencionados. Más adelante se demostró que los mecanismos son mucho más amplios. Así, los perturbadores endocrinos actúan a través de receptores nucleares, receptores no nucleares de hormonas esteroides (por ejemplo, los receptores de membrana), receptores no esteroideos (por ejemplo, receptores de neurotransmisores como el receptor de serotonina, el receptor de dopamina, el receptor de norepinefrina), receptores huérfanos (por ejemplo, el receptor de hidrocarburos de arilo (AhR)), vías enzimáticas implicadas en la biosíntesis y/o el metabolismo de los esteroides, y otros numerosos mecanismos que convergen en los sistemas endocrino y reproductivo (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Por lo tanto, su mecanismo de acción es diverso (Swedenborg et al., 2009; Combarous y Nguyen, 2019):

- Muchos perturbadores endocrinos poseen una estructura similar a los ligandos de los receptores nucleares y se pueden unir a ellos. Pueden activar o bien inhibir su vía de señalización (agonismo, antagonismo).

- Pueden alterar la función de los receptores hormonales (inhibiendo o induciendo su expresión) a través de la degradación proteica.
- Pueden interaccionar con los componentes de la vía de señalización hormonal posteriores al receptor nuclear.
- Alteración del patrón de síntesis y metabolismo hormonal. Pueden inhibir o estimular la síntesis de una hormona endógena. Además, la activación enzimática tras la exposición a sustancias químicas puede provocar un aumento del catabolismo hormonal y, en consecuencia, comprometer la señalización hormonal.
- Pueden unirse a proteínas transportadoras de hormonas circulantes.

Un mismo perturbador endocrino puede actuar de diferentes formas, en función de varios factores, como la concentración, el tiempo y momento de exposición (no es lo mismo en un individuo adulto que en un feto durante su desarrollo) y de las características individuales del sujeto (edad, sexo y equilibrio hormonal entre otros).

Las sustancias químicas artificiales o sintéticas se han convertido en una parte íntegra de la vida humana moderna. De gran parte de ellos no se posee la información completa acerca de su toxicidad ni sus efectos tanto en la salud humana como en el medio ambiente (Benjamin et al., 2017). Entre tales sustancias se encuentran los ftalatos, producidos en volúmenes elevados y con un amplio uso, principalmente como plastificantes. Esto, sumado a su naturaleza y su acción como perturbadores endocrinos, hace que cada vez sean más estudiados. Esta revisión bibliográfica se centrará en los ftalatos.

3.2. FTALATOS

Los ftalatos, o ésteres de ftalato, son un grupo de compuestos químicos no persistentes pero ubicuos, clasificados como perturbadores endocrinos. Desde un punto de vista químico, según Pérez-Andres et al. (2017) los ftalatos son dialquil o arilalquil ésteres derivados del ácido ftálico (ácido 1,2-bencendicarboxílico). Poseen tres isómeros conformados por el orto o ácido ftálico (AF), para o ácido tereftálico (AT) y meta o ácido isoftálico (AI). Son líquidos claros de aspecto aceitoso, poco solubles en agua, presentan principalmente dos cadenas laterales alifáticas o lineales que pueden ser alquilo, bencilo, fenilo, cicloalquilo o grupos alcoxi.

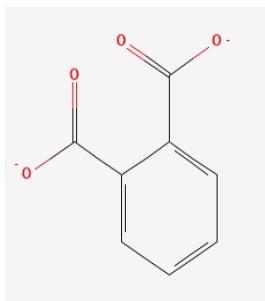


Figura 1. Estructura química del ftalato (Pubchem, 2022)

Sus propiedades van a depender de la longitud y el grado de ramificación de la cadena lateral (ChemicalSafetyFacts.org, 2022). Se clasifican en dos grandes grupos según su peso molecular: los de bajo peso molecular (dimetilftalato (DMP), dietilftalato (DEP) y dibutiftalato (DBP)) y los de alto peso molecular, que tienen entre 7 y 13 átomos de carbono y tienen mayor durabilidad y permanencia (dietil hexil ftalato (DEHP), diisononil ftalato (DINP), didisodécil ftalato (DIDP) y benzil butil ftalato (BBzP)) (Akkbik, 2020). DEHP es el primer ftalato que se usó, a finales de la década de 1920. Desde su introducción los ftalatos se han ido ramificando hacia diferentes dominios (Benjamin et al., 2017).

Una de las características de los ftalatos es que no presentan una unión covalente a la matriz polimérica, sino que sólo están unidos físicamente, por lo que ligeros cambios en el ambiente (como variaciones del pH, la temperatura y presión, por irradiación o el contacto con lípidos, disolventes, etc.) pueden hacer que se desprendan de esta fácilmente y migrar al medio ambiente, pudiendo estar presentes en el aire, suelo, sedimentos, agua, etc. (Benjamin et al., 2015; Badia-Tahull, 2018). Por este motivo se afirma que son unos compuestos ubicos y los seres vivos están expuestos continuamente, ya sea a través de la ingestión, inhalación o por contacto con la piel (ChemicalSafetyFacts.org, 2022).

3.2.1. TOXICOCINÉTICA

La absorción de los ftalatos depende de varios factores, como la dosis y la vía de exposición, así como el peso molecular del compuesto. Las mediciones en roedores expuestos por vía oral a dosis bajas de ftalatos indican que la absorción gastrointestinal es rápida. Una vez absorbidos, los ftalatos se distribuyen rápida y ampliamente por los tejidos. Los datos experimentales en animales resultantes de la exposición oral indican que los compuestos parentales y los metabolitos se localizan principalmente en la sangre, el hígado, el intestino, el tejido adiposo y el riñón, pero los conocimientos sobre la distribución de los ftalatos y sus metabolitos en el cuerpo humano son limitados (European Food Safety Authority, 2019).

La vida media observada en estudios de los diésteres de ftalatos en el plasma sanguíneo o en la orina de los seres humanos y de los roedores fue inferior a 24 h. Varios artículos han estudiado la farmacocinética de los ésteres de ftalato, y se ha observado una rápida hidrólisis de diésteres a monoésteres en el tracto gastrointestinal (Koch et al., 2017). De esta forma, se metabolizan rápidamente en las fases representadas en la Figura 2.

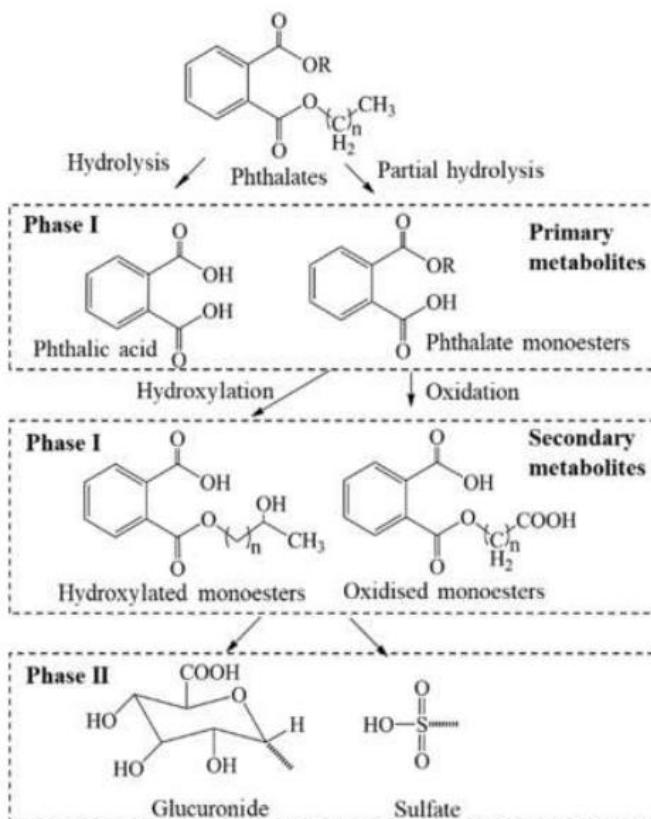


Figura 2. Vías metabólicas de los ftalatos (Wang, Zhu, y Kannan, 2019).

Tal como se observa en la anterior figura, los diésteres de ftalatos son hidrolizados, total o parcialmente, dando lugar respectivamente a un ácido ftálico o un monoéster (Wang, Zhu, y Kannan, 2019). Esta primera metabolización es realizada principalmente por la enzima lipasa, cuya actividad varía en función de la especie animal, por ejemplo, en humanos es menor que en ratones (Ito, Kamijima, y Nakajima, 2019). Los monoésteres resultantes son metabolitos primarios, y pueden excretarse directamente tras la conjugación con un glucurónido o un sulfato. También pueden formarse metabolitos secundarios a través de una oxidación o hidroxilación, que se excretarán de la misma forma que los primarios. Los metabolitos son usados como biomarcadores para medir la exposición a estos compuestos.

Los ftalatos se pueden excretar mediante la orina, la saliva, la sangre, el semen o la leche materna. Sin embargo, la principal vía de eliminación de los ftalatos es mediante la excreción urinaria. En estudios en humanos también se ha visto que pueden atravesar la barrera

placentaria y encontrarse en el líquido amniótico (Wang, Zhu, y Kannan, 2019). Para un ftalato determinado, la cinética de eliminación varía entre los metabolitos. Por ejemplo, los metabolitos oxidados del DEHP mostraron una vida media considerablemente más larga y, por tanto, los niveles máximos de excreción urinaria se dieron más tarde que el monoester MEHP (EFSA, 2019).

Los ftalatos pueden eliminarse de las matrices ambientales mediante algunos procesos que incluyen la transformación y degradación microbiana mediante las enzimas lipasa y esterasa, o mediante volatilización, fotooxidación, fotólisis, sorción y absorción biológica. Estudios de campo y de laboratorio han demostrado que los microorganismos aeróbicos o anaeróbicos de varios hábitats (del agua, sedimento o suelo) son capaces de degradar los ftalatos. Sin embargo, su vida media depende en gran medida de las condiciones de cada hábitat, como el oxidante, la densidad microbiana y la irradiación de luz solar, y generalmente la degradación de estos compuestos en el ambiente es lenta (Wang, Zhu y Kannan, 2019; Giuliani et al., 2020).

Debido a su uso generalizado en muchos campos, se consideran ubicuos y las vías de exposición son varias. Las principales son la vía oral (por ingestión de productos o de polvo, objetos que se introducen en la boca), pulmonar (por inhalación de polvo en suspensión y vapores) y dérmica (por contacto con productos y polvo) (Wang, Zhu y Kannan, 2019). En comparación con los adultos, los niños y los bebés son más propensos a la exposición a los perturbadores endocrinos, y en particular a los ftalatos, debido a su comportamiento de llevarse la mano o los objetos a la boca (Benjamin et al., 2017).

3.2.2. TOXICODINAMIA

Los mecanismos de toxicidad de los ftalatos son varios y a su vez, estos y las consecuencias de la exposición están influidos por una serie de factores. La edad del individuo en el momento de la exposición es uno de ellos, ya que las consecuencias de la exposición de una persona adulta pueden ser bastante distintas a las de un feto o un niño. También influye la mezcla de sustancias químicas y la interacción entre estas. Los perturbadores endocrinos no siguen una curva dosis-respuesta tradicional: dosis muy bajas pueden ocasionar efectos potentes. Además, pueden dar lugar a modificaciones epigenéticas: los efectos no se transmitirán debido a la mutación de la secuencia del ADN, sino más bien a través de las modificaciones de los factores que regulan la expresión de los genes (Diamanti-Kandarakis et al., 2009). Según Benjamin et al. (2017), la genotoxicidad de los ftalatos se produciría a través de la metilación del ADN, la desmetilación y la alteración de la cromatina a través de la histona en las regiones promotoras de genes impresos, es decir, los genes que han sufrido impronta genética, un proceso por el que se expresa solo una copia de un gen de un progenitor, mientras que la del otro es silenciada. Este

proceso no afecta a la secuencia de ADN en sí (National Human Genome Research Institute, 2022). Estos efectos pueden afectar no solo al individuo expuesto, sino también a las siguientes generaciones (efecto transgeneracional).

Pueden unirse o interactuar con varios receptores: entre estos se incluyen los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPARs), que son una familia de factores de transcripción que forman parte de los receptores de hormonas esteroideas, situados en el núcleo celular. Constan de tres subunidades, PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ . PPAR α en concreto, se expresa principalmente en los órganos críticos para el catabolismo de los ácidos grasos, como el corazón, el hígado y los riñones. Por lo tanto, los PPARs regulan la expresión de varios genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de las grasas, y también en la homeostasis energética, la diferenciación celular, la formación de tumores y los mecanismos antiinflamatorios (Vázquez y Laguna, 2000; Ito, Kamijima, y Nakajima, 2019). También interactúan con receptores X retinoides y receptores X de pregnano (Benjamin et al., 2017).

Los ftalatos muestran una fuerte acción anti-estrogénica y anti-androgénica (Benjamin et al., 2017), es decir, antagonizan la acción de los estrógenos y los andrógenos.

Existen estimaciones de la toxicidad de los ftalatos DEHP, BBP, DBP, DINP y DIDP. Los tres primeros son considerados principalmente tóxicos para la reproducción. También se han descrito efectos tóxicos en la función hepática y renal, no obstante, el NOAEL (es decir, la concentración más elevada en la que no se producen efectos adversos detectables en la población expuesta) para la aparición de estos efectos sobre hígado y riñón, es mayor que para los efectos en el sistema reproductivo, por lo que sus efectos adversos tendrán lugar principalmente en este último. En cambio, en el caso de DINP y DIDP, los efectos adversos más comunes se producen en la función hepática.

En la Tabla 1 se observan los índices de toxicidad (NOAEL o LOAEL), establecidos a partir de estudios experimentales en ratas, de cada uno de los ftalatos anteriormente mencionados, junto con la ingesta diaria tolerable (IDT).

Tabla 1. Valores de NOAEL o LOAEL e IDT para DEHP, BBP, DBP, DINP, DIDP (EFSA, 2019)

FTALATO	NOAEL o LOAEL (mg/kg/día)	IDT (mg/kg peso corporal al día)
DEHP	4,8 (NOAEL)	0,05
BBP	50 (NOAEL)	0,5
DBP	2 (LOAEL)	0,05
DINP	15 (NOAEL)	0,15
DIDP	15 (NOAEL)	0,15

El término LOAEL hace referencia al nivel más bajo de la sustancia con efecto adverso observado (EFSA, 2022b). Cuanto menor sea el NOAEL o LOAEL, los efectos tóxicos se observarán a dosis menores y por lo tanto el compuesto es más tóxico que los que muestran valores mayores.

La EFSA establece una IDT de grupo para 4 de los 5 ftalatos (DBP, BBP, DEHP y DINP) de 0,05 mg/kg de peso corporal/día (resultante de la suma de los cuatro ftalatos), en base a sus efectos en el sistema reproductivo, con un efecto anti-androgénico (EFSA, 2019).

3.2.3. USOS DE LOS FTALATOS

Los ftalatos presentan diversas aplicaciones: los de bajo peso molecular se utilizan especialmente en productos de cuidado personal como cosméticos, perfumes, desodorantes y productos capilares para prolongar el color o fragancia; mientras que los de alto peso molecular se asocian más con lo que comúnmente denominamos plásticos, principalmente el PVC (policloruro de vinilo), este último es su uso principal. Estos se fijan a la estructura del vinilo para suavizarlo y se usan en productos que exigen un elevado rendimiento y larga duración y resistencia (Akkbik, Turksoy y Koçoğlu, 2020). Dentro de sus múltiples usos se encuentran los representados en la siguiente figura:



Figura 3. Usos de los ftalatos. Elaboración propia. Basado en: Lehner et al., 2011; Badia-Tahull et al., 2018; Encarnaçao et al., 2019; Akkbik, Turksoy, y Koçoğlu, 2020; y ChemicalSafetyFacts.org, 2022.

3.2.4. PRODUCCIÓN, RESTRICCIONES Y LIMITACIONES LEGALES

Tal como se ha mencionado anteriormente, los ftalatos se usan como plastificantes. El nivel de producción de plásticos en el mundo es muy elevado: en 2019, alcanzó casi los 370 millones de toneladas, siendo el mayor país productor China. En Europa, alcanzó ese mismo año casi los 58 millones de toneladas, si bien se observa una reducción en comparación con los años 2017 y

2018 (64,6 y 61,8 millones de toneladas, respectivamente). En cuanto a la demanda de plásticos en el mercado, Alemania es el primer país, seguido de Italia, Francia y España. Esta demanda está explicada principalmente por la producción de envases y la construcción y edificación. No obstante, según las estadísticas los ftalatos (concretamente PET) no son los plastificantes más usados en el mercado, sino que son el polipropileno y el polietileno (Plastics Europe, 2020; Plastics Europe, 2021).

Muchos gobiernos han establecido programas de biomonitorización en humanos, que se usan cada vez más como medida de prevención y detección en la salud pública, y que evalúan los niveles de diferentes biomarcadores de exposición en la población general (sin exposición laboral). Estos estudios complementan a otros programas que evalúan los niveles de contaminantes en alimentos, aire y agua. No todos los países cuentan con programas consolidados, pero cada vez se están implantando en nuevos países. En España, el programa Democophes en 2012, realizado por el Centro Nacional de Alimentación a instancias de los Ministerios de Agricultura y Medio ambiente, aunque muy limitado, representa el primer estudio de biomonitorización a nivel nacional y pretende iniciar el proceso de instauración en nuestro país de un sistema de biomonitorización en humanos que cubra las carencias existentes. En este se analizan muestras de orina para detectar biomarcadores, entre ellos metabolitos de ftalatos (Roca-Marugán y Yusà-Pelechà, 2013).

Los estudios de biomonitorización realizados en varios países europeos, como Francia, Bélgica, Eslovaquia y Noruega, declaran concentraciones de metabolitos de ftalatos en el rango de 1 a 100 µg/L en la orina de adultos. Los metabolitos MBP y DEHP fueron los compuestos predominantes encontrados en esos estudios. Además, un análisis comparativo de los datos de biomonitorización obtenidos en Europa sugirió una disminución significativa de las concentraciones de metabolitos de ftalatos (especialmente MEP, MBP, MBzP y DEHP) desde 2011 hasta 2016, dando paso a plastificantes alternativos como Hexamoll DINCH (Wang, Zhu, y Kannan, 2019).

Dentro del marco legal, en la Unión Europea existe legislación que regula el uso de los ftalatos para materiales en contacto con los alimentos (Reglamento (UE) n ° 10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011, sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos), productos cosméticos (Reglamento (CE) n o 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos) y para productos sanitarios (Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios). Las restricciones establecidas para los ftalatos más usados se encuentran

en la siguiente tabla, junto con el límite de migración específica (entendida como el paso de ftalatos del material que los contiene al alimento de consumo humano):

Tabla 2. Restricciones y límites legales para el uso de DEHP, BBP, DBP, DINP, DIDP (Reglamento (UE) nº10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011; ACSA, 2019)

Ftalato	Restricciones en la UE	Límite de migración específica (mg sustancia/kg alimento)
DEHP	Autorizados con restricciones en materiales en contacto con los alimentos no grasos y como agentes de apoyo técnico.	1,5
BBP		30
DBP	Prohibidos en juguetes y artículos para el cuidado de niños y en cosméticos	0,3
DINP	Autorizados con restricciones en materiales en contacto con alimentos.	Restricción de grupo, expresado como la suma de las sustancias DINP y DIDP: 9 mg/kg
DIDP	Prohibidos en juguetes y productos para el cuidado de niños	Restricción de grupo con otras sustancias: 60 mg/kg

Aparte, el DIBP está prohibido para el uso en materiales en contacto con los alimentos, y, a partir del 7 de julio de 2020, también se prohibió en juguetes y productos para el cuidado de niños (ACSA, 2019).

Según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, del inglés European Food Safety Authority (EFSA), los niveles medios a los que la población está expuesta a los anteriores ftalatos son los siguientes (EFSA, 2019):

- DBP: 0,042-0,769 µg/kg de peso corporal por día
- BBP: 0,009-0,207 µg/kg de peso corporal por día
- DEHP: 0,446-3,459 µg/kg de peso corporal por día
- DINP: 0,232-4,270 µg/kg de peso corporal por día
- DIDP: 0,001-0,057 µg/kg de peso corporal por día

Aunque se identifican riesgos significativos para la salud del consumidor, si se comparan las estimaciones de la exposición a los ftalatos agrupados (DBP, BBP, DEHP y DINP) para el consumidor medio con la IDT de grupo de 50 µg/kg de peso corporal al día, puede concluirse que esta exposición supone del 1,8 al 14% de la IDT de grupo. En cuanto a DIDP, no incluido en la IDT de grupo, los valores medios de exposición también están muy por debajo de la IDT. Estas conclusiones abarcan todos los grupos de población europeos, incluidos los niños y las mujeres en edad fértil (EFSA, 2019).

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

A lo largo de los años la presencia de los perturbadores endocrinos, en concreto de los ftalatos, en el día a día ha ido en aumento. Aunque sea en dosis bajas y la exposición a ellos pase inadvertida, esta puede ser diaria o con relativa frecuencia tanto en personas como en animales. La creciente preocupación de la población y de las instituciones surge debido a que cada vez un mayor número de estudios demuestran que son capaces de alterar diversos sistemas del organismo mediante su mecanismo de perturbación endocrina.

Por este motivo y debido al desconocimiento que existe acerca de su forma exacta de actuar, cada vez son más los estudios realizados para evaluar el efecto de estas sustancias en la salud de los seres vivos.

El objetivo general de este trabajo es revisar los efectos de la exposición a ftalatos en la salud humana y animal. Los objetivos concretos son:

1. Describir la relación entre la exposición a ftalatos y las alteraciones metabólicas y endocrinas
2. Detallar la relación entre la exposición a ftalatos y alteraciones reproductivas, tanto funcionales como anatómicas
3. Describir la asociación entre la exposición a ftalatos y el aumento de la prevalencia de alergias
4. Recopilar información sobre la relación entre los ftalatos y alteraciones en el neurodesarrollo

5. METODOLOGÍA

En este trabajo se ha realizado una revisión de la literatura para identificar estudios con la finalidad de definir los efectos de los ftalatos en la salud de animales y humanos, incluyendo publicaciones encontradas a través de diferentes bases de datos científicas: Pubmed, Science Direct y Cochrane Library, así como también páginas web de organismos oficiales, como la FDA (Food and Drug Administration), la Comisión Europea y National Institute of Environmental Health Sciences. La búsqueda se realizó tanto en español como en inglés, destacando el aporte total de información en inglés.

Con la finalidad de dar respuesta a los objetivos planteados, se emplearon varios términos de búsqueda: “endocrine disruptor”, “phthalate”, “zebrafish”, “mice”, “rat”, “wildlife”, “ecotoxicity”, “toxicity”, “disorder”, “polycystic ovary syndrome”, “diabetes”, “obesity”, “metabolic syndrome”, “allergic”, “testicular dysgenesis syndrome”, “infertility”, “pregnancy”. Los términos se combinaron con los operadores “AND”, “OR” y “NOT”. Para la búsqueda de artículos referentes a animales, se empleó el término “NOT (men OR women)”, centrando la búsqueda en los objetivos de esta revisión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los estudios contenidos en esta revisión cumplen los siguientes criterios:

- Artículos disponibles a texto completo
- Redactados en español o inglés
- Exposición a ftalatos
- Estudios realizados en humanos y en animales
- Metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios caso-control, estudios de cohortes

Del mismo modo, se excluyeron aquellos artículos que no cumplían las premisas anteriores.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos duplicados
- Artículos no disponibles a texto completo
- Artículos que no tengan como objetivo principal el estudio del efecto de los ftalatos
- Artículos de discusión, editoriales

En la búsqueda de artículos referentes a la salud animal, se excluyen los realizados en humanos, y a la inversa.

6. RESULTADOS

Se han demostrado diversos efectos perjudiciales de la exposición a ftalatos en la salud tanto de los humanos como en animales. La exposición a ftalatos se asocia con alteraciones reproductivas en ambos sexos que generalmente llevan una disminución en la fertilidad (ChemicalSafetyFacts.org, 2022). También se asocia con un aumento de la prevalencia de cánceres hormonodependientes, con alteraciones endocrinas y metabólicas, alteraciones en el

comportamiento, alteraciones en el sistema inmunológico y la aparición de deformaciones esqueléticas en estudios con animales.

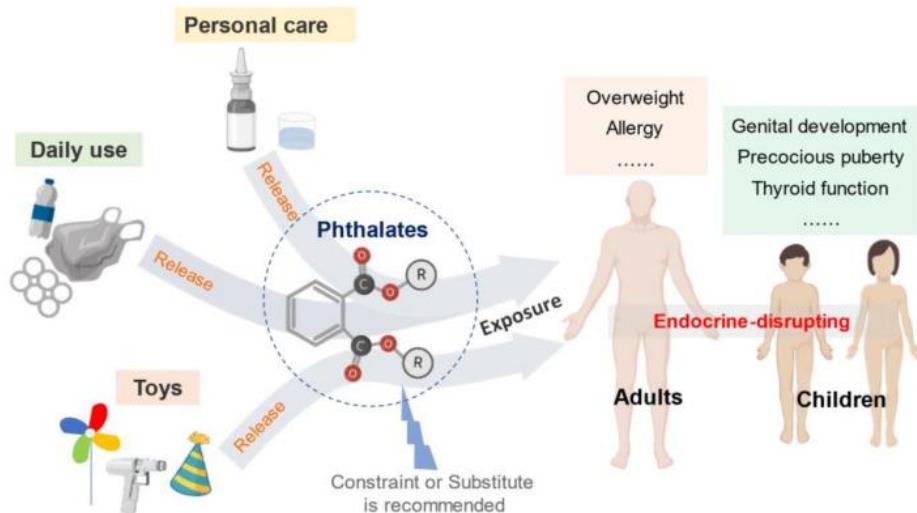


Figura 4. Exposición y efecto de los ftalatos en la salud humana (Wang y Qian, 2021)

La información extraída de los artículos recogidos en esta revisión bibliográfica se clasifica en función de los efectos adversos en la salud estudiados, y a la vez en el ámbito humano o animal.

En los estudios revisados, la exposición a ftalatos se cuantifica en base a la concentración de sus metabolitos en muestras de orina tomadas a lo largo de la duración del estudio.

6.1. EFECTOS DE LOS FTALATOS EN LA SALUD HUMANA

6.1.1. ALTERACIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS

La exposición a ftalatos se asocia positivamente con un aumento de la prevalencia de *diabetes mellitus*, aunque no se encuentra tal relación con todos los metabolitos.

Se encuentra evidencia de efectos de este tipo durante el embarazo: el estudio de cohortes de Shaffer et al. (2019) estudió la relación entre 11 metabolitos de ftalatos urinarios y la *diabetes mellitus* gestacional, la alteración de la tolerancia a la glucosa y los niveles de glucosa sanguíneos durante el embarazo, a través de la toma de muestras de orina a lo largo del embarazo y pruebas de tolerancia a la glucosa. Los autores asociaron los niveles de metabolitos de ftalatos en orina con un aumento en la prevalencia de intolerancia a la glucosa gestacional (12,8%), y con menor medida también con la diabetes gestacional (8,5%). Esto se observó especialmente con MEP. Asimismo, niveles mayores de ftalatos en orina se asocian con mayor riesgo de resistencia a la insulina, siendo mayor la relación en personas con obesidad (Akın, et al., 2020). Radke et al. (2019), y Wang y Kannan (2019) también relacionan la exposición a ftalatos con mayor riesgo de

diabetes, resistencia a la insulina y de síndrome metabólico. Tal síndrome se describe como el conjunto de signos y síntomas que aumentan el riesgo de que un paciente desarrolle una enfermedad cardíaca y *diabetes mellitus*, e incluye obesidad, hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia (Hoffman, VonWald, y Hansen, 2015).

Goodman et al. (2014) en su revisión sistemática estudiaron la relación entre los ftalatos y el sobrepeso y obesidad. Concluyeron que los datos epidemiológicos de los que disponían no apoyaban ni refutaban la hipótesis de que los ftalatos actúen como obesógenos en los seres humanos. En el estudio de Vrijheid et al. (2020), denominado HELIX (Human Early Life Exposome), se midió el índice de masa corporal (IMC) infantil, el perímetro de la cintura, el grosor de los pliegues cutáneos y la masa de grasa corporal en 1.301 niños de seis cohortes de nacimiento europeas con edades comprendidas entre los 6 y los 11 años. Se tomaron muestras de orina de estos niños y de sus madres para conocer el nivel de exposición durante el embarazo. En este estudio no se observó asociación entre los ftalatos estudiados y el desarrollo de obesidad. Por su parte, Gao et al. (2022) realizaron una revisión sistemática en la que afirmaban que la exposición a ftalatos en las primeras etapas del embarazo parece suponer un mayor riesgo de obesidad en la descendencia. Además, los datos epidemiológicos apoyaron una débil relación entre la exposición prenatal a los ftalatos y la obesidad de los niños de forma específica para cada sexo, ya que se observaron niveles elevados de distintos tipos de ftalatos en cada sexo. No obstante, mencionan otras revisiones sistemáticas previas con resultados contradictorios, en algunas se mostraba asociación positiva y en otros negativa, por lo que los autores no pudieron establecer conclusiones consistentes. Cabe destacar que la ingesta de alimentos es la principal fuente de exposición a ftalatos, por lo que la población con sobrepeso y una ingesta elevada de alimentos podría estar más expuesta (Wang, Zhu, y Kannan, 2019).

En este trabajo se han revisado estudios que examinan la función tiroidea tras la exposición a ftalatos: el estudio de cohortes de Kuo, et al. (2015) tenía como objetivo examinar la relación entre la exposición a ftalatos y la función tiroidea en mujeres embarazadas y sus hijos recién nacidos, observaron que la presencia en orina del metabolito de Butil benzil ftalato (BBP), mono-benzil ftalato (MBzP) guardaba una relación inversamente proporcional con los niveles de TSH séricos detectados en la sangre de cordón umbilical, por lo que podría alterar la actividad tiroidea en recién nacidos. No obstante, no se encontró ninguna asociación significativa entre ninguno de los metabolitos de ftalatos en la orina estudiados y la T4, T4 total o T3 en el suero de la sangre del cordón umbilical. Un estudio posterior (Kim et al., 2015) mostró resultados contradictorios: este relacionaba los metabolitos de DEHP (MEHP y MEHHP) en orina con una disminución de la T4 total en adultos, ya que aumentaba el metabolismo de hormonas tiroideas,

y también con un aumento en la TSH (en MEOHP). En cambio, en niños no se observaba relación entre DEHP y T4 libre, aunque sí con la total y con la TSH, aumentándolas. Esta diferencia podría deberse en parte a la duración de la exposición a DEHP, que sería mayor en adultos.

6.1.2. ALTERACIONES REPRODUCTIVAS

En base a los estudios revisados, los ftalatos se relacionan con un mayor riesgo de padecer alteraciones reproductivas.

En las evaluaciones de la Agencia Europea de Productos Químicos (del inglés “European Chemicals Agency” (ECHA)) (2017a, b), se sugirió que la exposición a los ftalatos en el útero está asociada con malformaciones congénitas de los órganos reproductores masculinos (por ejemplo, criotorquidia), reducción de la calidad del semen, reducción de los niveles de hormonas reproductivas masculinas y cambios en el calendario de la pubertad.

Golestanzadeh et al. (2020) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que relacionaba la exposición a ftalatos y sus metabolitos, medida mediante los niveles en el plasma y la orina de chicos y chicas, con alteraciones en la pubertad en ambos sexos, y encontraron una asociación positiva con un inicio precoz o tardío. Se observaron retrasos en la pubarquia, telarquia y menarquía. Por último, relacionaron la exposición durante la etapa prenatal con alteraciones en el desarrollo fisiológico del útero y ovarios, del tamaño testicular, y alteración en la producción de hormonas sexuales. Todas estas alteraciones no se observaron en todos los ftalatos, por ejemplo, no se encontró relación entre los niveles de MEP, MEHP, MiBP, MBzP, MnBP y MECPP con el desarrollo uterino y el volumen ovárico.

Según el estudio caso-control de Ferguson et al. (2014), en el que se midió la concentración de ftalatos y sus metabolitos en orina en tres momentos distintos a lo largo del embarazo, la exposición a ftalatos durante la gestación no afecta solamente a la descendencia, sino que también se relaciona con un mayor riesgo de parto prematuro.

Radke et al. (2018) realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo era identificar los efectos en hombres derivados de la exposición a ftalatos, en concreto DEHP, DINP, DBP, DIBP, BBP y DEP. En este, se concluyó que los ftalatos que presentaban mayor evidencia de relación con efectos reproductivos negativos en el hombre son DEHP y DBP. Estos son los que han sido más estudiados y por lo tanto se poseen más datos y los niveles de exposición aplicados son mayores. En cambio, sugirieron que DEP no tiene un efecto anti-androgénico tan potente como los demás ftalatos estudiados. Los principales hallazgos fueron: una asociación moderada entre la exposición a DBP, BBP, DEHP y DINP y la alteración de parámetros espermáticos, como una disminución de la concentración y la motilidad y alteraciones en la morfología; también una

asociación moderada con la exposición a DEHP, DINP y DIBP y una disminución de los niveles de testosterona, aunque esta disminución no se observó en recién nacidos. Por último, también se asoció la exposición a DEHP con una disminución de la distancia anogenital y, aunque con menos fiabilidad, con criptorquidias y el periodo de inicio de la pubertad. No obstante, los autores destacaron la falta de consistencia en los resultados, ya que se usaban diferentes métodos, presentaban diferencias en la dosis y tiempo de exposición y diferencias en la disponibilidad de datos.

El estudio de cohortes de Wu et al. (2017) estudió la relación entre las concentraciones de ftalatos o alternativas a los ftalatos en la orina de los progenitores antes de la concepción y la calidad embrionaria *in vitro* hasta la etapa de desarrollo de blastocisto. Constaba de un tamaño muestral de 50 parejas subfértilas en tratamiento de fecundación *in vitro*, se midió la concentración de diferentes metabolitos de ftalatos en la orina de los progenitores y paralelamente se evaluaron los embriones. La presencia de ftalatos en hombres se asoció con una menor calidad del blastocisto, en cambio en las etapas anteriores no se observó esa asociación negativa, por lo que los efectos de la exposición a los ftalatos empezaron a verse a partir del día 3 del desarrollo del embrión, durante la transición de la escisión hasta la etapa del blastocisto, mientras se estaba produciendo la activación genómica del cigoto. En cambio, en la mujer no se obtuvieron resultados consistentes.

En el estudio de Akın et al. (2020) se determinaron las concentraciones de MEHP y DEHP en suero para estudiar la relación de estas con el desarrollo de síndrome de ovario poliquístico (SOP), una alteración endocrina que se caracteriza por hirsutismo, anovulación y ovarios poliquísticos (Meier, 2018), y aunque no se relacionaron con este ya que se observaron similares concentraciones de sus metabolitos en chicas con SOP y sin SOP, en adolescentes con tal síndrome niveles mayores de ftalatos en orina se asocian con mayor riesgo de dislipemia y resistencia a la insulina, siendo mayor la relación en personas con obesidad.

Kim et al. (2011), en su estudio de caso-control, descubrieron que las concentraciones plasmáticas de MEHP, el principal metabolito de DEHP, eran significativamente altas en pacientes con endometriosis en estadio avanzado. Este estudio contaba con 266 pacientes que habían sido sometidas a cirugía ginecológica benigna, de las cuales 97 pacientes habían sido diagnosticadas con endometriosis en estadio 3 o 4, y las 197 pacientes restantes formaban el grupo control sin endometriosis. En este estudio, los niveles de MEHP y DEHP eran significativamente altos en el grupo con endometriosis, pero no había diferencias entre el estadio 3 y el estadio 4 de la endometriosis. Además, en el grupo de control, no hubo diferencias

en MEHP o DEHP. Así mismo, en la revisión sistemática y metaanálisis de Conforti et al. (2021) se encontró relación entre la endometriosis y niveles elevados en orina de MBP o MnBP, MEOHP y MEHHP. En el caso de muestras de sangre fue distinto y se relacionó esa patología con BBP, DEHP, DnBP, MEHP.

6.1.3. ALTERACIONES EN EL SISTEMA INMUNE

La literatura recogida contiene un estudio caso-control (Maestre-Batlle et al., 2020) que pretende estudiar los efectos de la inhalación de DBP en las vías respiratorias en humanos, en el que se expuso a sujetos con algún tipo de alergia a DBP por inhalación durante 3 horas, y a aire filtrado en los controles, y posteriormente al alérgeno. Se observó que la exposición a DBP aumentó la respuesta alérgica temprana, además de un incremento en la reactividad de las vías aéreas en sujetos sin hiperreactividad inicial, en cambio en los que sí presentaban hiperreactividad de base no se observó ese incremento. Se produjo un aumento en el reclutamiento de macrófagos a los pulmones, especialmente los M2 (un 46,8%), aunque no se correlacionó con la reducción de la función pulmonar. El aumento de los macrófagos M2 podría deberse a una alteración de la respuesta inmune, por la incapacidad de generar citoquinas proinflamatorias. Se observaron efectos menores en los niveles de mediadores inmunitarios de las vías respiratorias, que están implicados en la migración de macrófagos y leucocitos al pulmón. Aunque leve, su aumento podría contribuir al aumento de macrófagos observado. Este estudio concluye que la exposición a DBP aumenta el deterioro de la función pulmonar inducido por alérgenos, especialmente en sujetos sin hiperreactividad inicial. Se observaron efectos inmunomoduladores en las vías respiratorias de individuos alérgicos. No obstante, los mecanismos moleculares de los ftalatos en el incremento de los efectos alérgicos en las vías respiratorias son todavía desconocidos. Por otra parte, Wu et al. (2020) realizaron un metaanálisis de estudios observacionales que estudia la asociación entre la exposición a ftalatos y el riesgo de padecer asma. De 14 estudios concluyeron que los niveles urinarios de MBzP, MEHHP, MECPP, MCNP y DEHP se relacionan positivamente con el riesgo de asma, especialmente en niños. No se observó ninguna asociación significativa para los demás metabolitos de ftalatos. El asma implica inflamación de los bronquios, y la inducción de la inflamación es crítica en el desarrollo de enfermedades inmunológicas crónicas. Estudios *in vitro* han descubierto que la exposición a los ftalatos podría estimular macrófagos para producir quimiocinas y citoquinas proinflamatorias, y que pueden hacer que los mastocitos degranulen, y se libere histamina y beta-hexosaminidasa, exacerbando así la respuesta inflamatoria. Los efectos proinflamatorios de los ftalatos pueden funcionar a través de vías mediadas por el estrés oxidativo, ya que aumentan los biomarcadores. Los autores

afirman que, aunque falta evidencia sobre el mecanismo de acción, los ftalatos pueden actuar como adyuvantes que alteran el sistema inmunitario y potencian las alergias.

Lehner et al. (2011) realizaron un análisis de 14 tintas negras para tatuajes diferentes, que reveló que todas las muestras contenían dibutil ftalato en concentraciones de 0,12-691,2 µg/g, entre otros químicos. Las sustancias detectadas podrían ser en parte responsables de las reacciones adversas tópicas a los tatuajes, ya que el perturbador endocrino entra en contacto directo con las células dérmicas. Jung et al. (2021) estudiaron el efecto de la exposición prenatal a ftalatos en la dermatitis atópica en niños. El único metabolito de ftalato en el que se encontró una relación significativa entre su exposición y un mayor riesgo de desarrollo de dermatitis atópica fue MBzP. Sin embargo, el número de estudios es muy reducido y es necesaria una mayor investigación.

6.1.4. ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO Y LA CONDUCTA

Existen estudios que analizan la relación entre la exposición a ftalatos y el neurodesarrollo infantil. No se dispone de resultados consistentes debido a que en los estudios realizados se usan métodos de medición de resultados muy distintos por lo que no pueden equipararse, son observacionales y sometidos a diversos sesgos de medición. A partir de los datos obtenidos es posible especular que los metabolitos de los ftalatos pueden desempeñar un papel importante como neurotransmisores y/o en el neurodesarrollo, aumentando posiblemente el riesgo de trastornos del espectro autista (TEA). En referencia a ese trastorno, Zhang et al. (2019) en su revisión sistemática tenían como objetivo estudiar la relación entre la exposición prenatal a diferentes tipos de ftalatos y el desarrollo cognitivo y conductual de los niños. La exposición a DEHP, a DBP a BBP y a DEP durante el embarazo se asoció a puntuaciones cognitivas más bajas y a un peor comportamiento en la descendencia, y se identificaron efectos específicos de género en el desarrollo cognitivo, psicomotor y conductual, especialmente el impacto de la exposición a los ftalatos en el desarrollo neuroconductual de los sujetos de género masculino. Por otra parte, Kim et al. (2021) realizaron un estudio de cohortes en el que se investigaba la relación entre la exposición a ftalatos durante el periodo prenatal y la infancia con el desarrollo de trastornos del espectro autista a lo largo del tiempo y también pretendía identificar los periodos de tiempo susceptibles en los que esa exposición puede conllevar efectos negativos sobre los rasgos autistas, y establecer una relación con el género del sujeto. Para llevarlo a cabo se evaluaron las diferentes fuentes de exposición mediante cuestionarios y los rasgos autistas mediante el Cuestionario de Comunicación Social (SCQ), también se midieron las concentraciones de metabolitos de ftalatos en orina de las madres en el segundo semestre, y en sus hijos a los 4, 6 y 8 años. Niveles mayores de MEHHP y MEOHP durante el embarazo se

asociaron con la presencia de rasgos autistas a la edad de 4 años, con una mayor puntuación en SCQ, mientras que la exposición infantil (a los 4 y 8 años) se relacionó con los rasgos autistas en niños en edad escolar (8 años). Por el contrario, a los 6 años, las puntuaciones de SCQ no se asociaron con ningún metabolito. El género masculino mostró una asociación más fuerte entre la exposición a ftalatos y los resultados de SCQ que las niñas. Otros autores relacionan la exposición a ftalatos con trastornos del espectro autista (TEA). Testa et al. (2012) evaluaron los niveles de los metabolitos de DEHP en orina en 48 niños con TEA y 45 niños control, y se demostró una asociación entre mayores niveles de ftalatos y este trastorno. Además, compararon a los niños con TEA con $n = 10$ pacientes con síndrome de Rett (una forma genética de autismo debida a la mutación de un gen, el MeCP2), los metabolitos de ftalatos en la orina fueron, una vez más, significativamente mayores en los pacientes con TEA.

Ejareda et al. (2015) realizaron una revisión sistemática de la literatura existente sobre la relación entre la exposición a ftalatos y el neurodesarrollo infantil, recogieron estudios observacionales en los que se realizaban mediciones de la función cognitiva como la inteligencia y memoria, conductas interiorizadas, como la ansiedad y depresión, y exteriorizadas, como la agresividad. Este artículo sugiere que la exposición prenatal a niveles elevados de ftalatos se asocia con una peor capacidad cognitiva y conductual en niños de 0 a 12 años. También plantea la existencia de diferencias entre géneros, ya que se reportan más efectos adversos en niñas que en niños.

6.2. EFECTOS DE LOS FTALATOS EN LA SALUD ANIMAL

Los primeros efectos adversos de los ftalatos en los animales reportados datan de 1945. Desde entonces, se han publicado varios informes que asocian los ftalatos con una amplia gama de efectos sobre la salud (Encarnação et al., 2019).

Numerosos estudios se han centrado en la ecotoxicidad de los ftalatos en la biota, incluidos los organismos acuáticos y roedores. Estos últimos son útiles para hacer estimaciones sobre la toxicidad para los seres humanos. Los datos recopilados sobre el DnBP y el DEHP mostraron que los organismos acuáticos pueden acumular altos niveles de ftalatos. Aparte de los mamíferos y peces, también son tóxicos para otras especies, como las algas y protozoos (Giuliani et al., 2020). Los ftalatos no suelen tener un efecto tóxico agudo en la fauna silvestre, pero se han notificado efectos crónicos, incluyendo la alteración de los sistemas hormonales y la reproducción, en casi todos los grupos de animales estudiados. Aunque los ftalatos no se bioacumulan fácilmente y

sufren una rápida biodegradación, su continua liberación en el medio ambiente los convierte en pseudopersistentes (Tyler et al., 2019).

6.2.1. ALTERACIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS

La revisión sistemática y metaanálisis de Wassenaar y Legler (2017) tenía como objetivo estudiar la relación entre la exposición temprana a DEHP (o su metabolito MEHP), y la obesidad, la grasa corporal, el nivel de triglicéridos, de ácidos grasos libres y de leptina en roedores de estudios experimentales, en los que se expuso a ratas y ratones a diferentes concentraciones de ftalatos en diferentes momentos: durante el periodo perinatal, la gestación y la lactancia. Los autores concluyeron que la exposición temprana a DEHP se asocia significativamente con la grasa corporal, con un mayor número de adipocitos. No obstante, no se encontró relación significativa con el peso corporal ni se observaron efectos en los niveles de leptina a ninguna de las concentraciones de DEHP estudiadas. Por lo contrario, Zhou et al. (2019) observaron que en el grupo expuesto a una mayor concentración de DEHP, el peso corporal fue significativamente mayor al del grupo control. Los resultados del estudio de cohortes en ratas de tales autores coincidieron en que hay un aumento en el número de adipocitos en los grupos expuestos a dosis media y alta de DEHP, con presencia de muchos macrófagos infiltrados. También se observó mayor nivel de LDL, HDL, colesterol total y leptina en el grupo expuesto a mayor dosis, mientras que el nivel de ADP fue menor. Se observó un aumento de la concentración de marcadores inflamatorios (IL-1 β y TNF- α), y por lo tanto mayor inflamación.

Dziobak et al. (2022) realizaron un estudio sobre el efecto de los ftalatos en delfines en libertad residentes en la bahía de Sarasota, en Florida, durante todo el año y durante varias generaciones en el mismo sitio, y durante 9 años se recogieron muestras de orina y sangre y se realizaron revisiones básicas de salud. Un 56% de los delfines adultos mostraron concentraciones detectables de MEHP en orina, más elevadas en las hembras. En todos los sujetos se detectó T4 y T4 libre. La T4 libre mostró una correlación positiva con la concentración de MEHP tanto en machos como en hembras, pero no ocurrió lo mismo con la T3 y T4. El efecto sobre la T4 libre sugiere que MEHP actúa sobre la homeostasis tiroidea.

La exposición a DEHP en ratas Wistar preñadas afectó gravemente a la homeostasis de la glucosa y alteró la señalización de la insulina mediante la inhibición de la expresión del transportador de glucosa (Glut4), debido a un aumento de la metilación del ADN y una estructura de cromatina ajustada en la región promotora de Glut4 y una mayor fosforilación de Glut4 en Ser488 (Benjamin et al., 2017). Los autores concluyeron que la exposición gestacional a los ftalatos predispone a alteraciones del metabolismo de la glucosa en la edad adulta en las generaciones posteriores, al alterar la función de los genes clave. Por otra parte, en el estudio de Tao et al.

(2020) se estudió la toxicidad aguda de MBP (metabolito de DBP) sobre el metabolismo energético en las branquias del pez cebra. En este se expuso a grupos de peces cebra a concentraciones de 0, 0,5, 5 y 10 mg/L para después medir la actividad enzimática, y realizar un examen histopatológico de las branquias. Se observó que MBP (10 mg/L) indujo lesiones evidentes en las células branquiales y apoptosis celular temprana, también inhibió parcialmente la expresión del gen de la ATP sintetasa, y luego de las ATPasas iónicas. El MBP inhibe el metabolismo aeróbico al inhibir la enzima clave: malato deshidrogenasa (MDH), obligando al pez cebra a mantener el suministro de ATP mediante el metabolismo anaeróbico.

6.2.2. ALTERACIONES REPRODUCTIVAS

Se ha demostrado que DMP, BBzP, DnBP y DEHP afectan a la reproducción en anélidos (tanto acuáticos como terrestres), moluscos, crustáceos, insectos, peces y anfibios, y perjudican el desarrollo de crustáceos y anfibios e inducen alteraciones genéticas. También afectan a la fauna y flora terrestres (Net et al., 2015). Se conoce como el “síndrome del ftalato” al conjunto de efectos observados en estudios con ratas y se caracteriza por malformaciones de los órganos reproductores, reducción de la distancia anogenital y retención de pezones (Encarnaçao et al., 2019).

Un claro ejemplo de alteración en los órganos reproductores es la criptorquidia, que fue observada por Howdeshell et al. (2007) en su estudio en ratas y se asoció a la exposición prenatal a DBP y DEHP. Podría deberse a que esos ftalatos inhibieron por efecto acumulativo la expresión de insl3 (insuline-like 3), una hormona peptídica secretada por las células de Leydig, y la producción de testosterona.

Hu et al. (2020) estudiaron los efectos en la reproducción del pez cebra de la exposición crónica a DBP. Se procedió a la exposición de embriones de pez cebra a concentraciones bajas de DBP (4,9, 13,6 y 43,8 µg/L) a partir de las 2 horas posfecundación hasta la maduración sexual. Se detectaron alteraciones en los niveles de hormonas sexuales: en hembras los niveles plasmáticos de 17 β -estradiol disminuyeron significativamente al aumentar la concentración de DBP; en machos los niveles de testosterona aumentaron con la exposición. Esos resultados son contradictorios a los obtenidos en otros estudios en diferentes peces teleósteos, lo cual podría deberse a diferentes condiciones experimentales, como la dosis administrada, la duración de la exposición, la fase de desarrollo de los peces y la especie (como en el estudio de Howdeshell et al. (2007)). En las hembras se observó una reducción en la producción de huevos y, en la descendencia del grupo expuesto a mayores concentraciones, un retraso de la eclosión, así como también una disminución de la tasa de supervivencia y el crecimiento (peso corporal). No se observaron malformaciones a niveles significativos. En ese estudio y en el de Amjad et al.

(2021), realizado en ratones, se detectó una disminución del porcentaje de espermatozoides, además de menor motilidad y actividad espermática. Los autores sugieren que esto es debido a que estos procesos requieren ATP, y la capacidad espermática para generarlo se ve comprometida. La exposición a ftalatos a corto plazo a concentraciones $>10 \mu\text{g}/\text{ml}$ también alteró la capacitación espermática y la reacción acrosomal. Se produjo una disminución de la transcripción de LH β y aumento de la de FSH β . Todos estos efectos conllevan una tasa de fertilización baja y un desarrollo embrionario alterado.

Abdul-Ghani et al. (2012) diseñaron un estudio caso-control para investigar en un modelo aviar la teratogenicidad por ftalatos y la teratogenicidad neuroconductual. En este se inyectó a huevos fértiles a través de la cáscara dosis de 5, 20, 50 y 100 mg/kg de DEHP o 100 mg/kg de DBP. Se vio que la exposición a DEHP antes de la eclosión, en dosis entre 20 y 100 mg/kg, redujo el porcentaje de eclosión del 80% en los huevos control al 65% en los expuestos, y aumentó la eclosión tardía del 12,5% en los huevos de control al 29,4% en los expuestos. Además, la exposición a estos ftalatos se relacionó con alteraciones en el desarrollo caracterizadas por la apertura o el debilitamiento de los músculos abdominales originando, onfalocele o gastosquisis. El efecto fue dosis-dependiente y osciló entre el 8% con una dosis de 20 mg/kg y el 22% con 100 mg/kg. En el caso de DBP a 100mg/kg, se redujo el porcentaje de eclosión al 57% y aumentó la eclosión tardía al 37,5%, con un aumento del 14% en la gastosquisis. La evaluación bioquímica reveló niveles elevados de fosfatasa alcalina, lo que refleja la toxicidad no específica de DEHP a una dosis tan alta.

Ye et al. (2014) observaron que la exposición a DEHP desde la eclosión hasta la edad adulta aceleraba el inicio del desove y disminuía la producción de huevos de las hembras de pez medaka (*Oryzias melastigma*), mientras que la exposición tanto al DEHP como al MEHP provocaba una reducción de la tasa de fertilización de los ovocitos desovados por hembras no tratadas emparejadas con machos tratados. Además, DEHP indujo cambios histológicos en los testículos y los ovarios: los testículos mostraron un número reducido de espermatozoides, y los ovarios un mayor número de folículos atrésicos.

El estudio de Brehm et al. (2020) en ratones hembra puso a prueba la hipótesis de que la exposición prenatal a una mezcla de ftalatos ambientalmente relevante acelera el envejecimiento reproductivo en múltiples generaciones de ratones hembra. Los biomarcadores del envejecimiento reproductivo incluyen la aciclicidad, la disminución de la reserva ovárica, el aumento de la aparición de quistes ováricos y la desregulación de las hormonas implicadas en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Se determinó que la exposición prenatal a ftalatos causaba

estos procesos en la generación F3, antes que en los controles. Hembras gestantes fueron expuestas a una dosis concreta de la mezcla de ftalatos, y sus descendientes se volvieron a aparear hasta la tercera generación, pero sin exponerlas a la mezcla. En la generación F1 se observaron efectos mínimos sobre los folículos, pero sí una alteración de los niveles hormonales de FSH, LH e inhibina. En la F2 se produjo una disminución del porcentaje de folículos antrales y cambiaron los niveles de estradiol, progesterona y testosterona en hembras adultas. Por último, en la F3, se observó un aumento de peso en los ovarios, una ciclicidad irregular, disminución del número de folículos y disminución de LH. Estas diferencias entre generaciones podrían deberse a diferentes ventanas de exposición, ya que en la F1 la exposición fue directa, y por el contrario la F3 no tuvo exposición directa. Los efectos observados en la F1 y 2 se consideran multigeneracionales, pero los de la F3 son transgeneracionales.

6.2.3. ALTERACIONES EN EL NEURODESAROLLO Y LA CONDUCTA

El estudio de cohortes de Li et al. (2014) pretendió investigar la neurotoxicidad inducida por la exposición perinatal a DBP en animales inmaduros y crías de animales maduros usando ratas gestantes como modelo. Al grupo expuesto se le administró 500 mg/kg peso corporal de DBP, disuelto en aceite de maíz, diariamente desde el día 6 de gestación hasta el día 21 postnatal. Según lo observado, la exposición a DBP puede inducir neurotoxicidad en la descendencia inmadura a través de la sobreexpresión génica de AROM (enzima que cataliza la transformación de andrógenos a estrógenos) y la disminución de la expresión génica de ER- β , BDNF y p-CREB (que regulan la plasticidad sináptica del hipocampo). En general, los efectos de DBP se observan en las crías inmaduras (21 días postparto), en cambio en las maduras no (60 días postparto). Por tal motivo se planteó que los animales podrían recuperarse una vez alcanzan la madurez, y la exposición a DBP no tendría efectos a largo plazo en los animales.

En el estudio previamente mencionado en pollitos de Abdul-Ghani et al. (2012), la evaluación del comportamiento mediante una prueba de impronta y la actividad locomotora en los pollitos pretratados con DEHP a dosis de 100 mg/kg mostró una disminución del comportamiento de impronta respecto a los controles.

Poopal et al. (2020) estudiaron los efectos tóxicos en el comportamiento de peces cebra de DHpP y DIDP a la dosis letal media durante 15 días. El comportamiento de natación se evaluó mediante OMS, un sistema informático para evaluarlo, el cual consiste en una bomba peristáltica para empujar el agua del recipiente a la cámara de flujo, que contiene dos válvulas en la parte superior e inferior. El agua sale y entra por esas válvulas, y cuentan con sensores para calcular el tiempo entre la entrada y la salida y así evaluar la fuerza de natación de los peces. En general, en condiciones normales en los experimentos de laboratorio los peces adoptan una posición

estacionaria. En el presente estudio, en los grupos expuestos, los peces se movían inquietos, subiendo y bajando, y nadaban cerca de la salida de agua, lo que indica un comportamiento de evasión. Se encontró una diferencia en el comportamiento general. Además, los peces expuestos no fueron capaces de recoger el alimento. Más tarde, se asentaron en el fondo de la cámara de pruebas, su capacidad natatoria se vio reducida hacia el final del periodo. Estas respuestas no se observaron en el grupo de control. La alteración del comportamiento natatorio podría ser resultado de la toxicidad o de una alteración de las actividades metabólicas normales. Los peces del agua contaminada pueden verse afectados directamente por los contaminantes o indirectamente a través del empeoramiento del entorno. También se observaron cambios en el ritmo circadiano. Estos patrones se consideran señales de alerta temprana en el campo de la ecotoxicología. Llegaron a conclusiones similares Huang et al. (2022), que estudiaron el efecto de DEHP en el comportamiento y la señalización de la dopamina en el pez cebra. Embriones en periodo de gástrula (6 horas postfecundación) fueron expuestos a DEHP a concentraciones de 0, 1, 2,5, 5 y 10 mg/L y se monitorizó el movimiento espontáneo de la cola de los embriones y la actividad natatoria de las larvas. Los resultados relacionaron la exposición a DEHP con una inhibición del movimiento espontáneo de la cola y una disminución las actividades locomotoras. Los cambios de comportamiento fueron acompañados de un aumento de la apoptosis y del contenido de malondialdehído (MDA), una disminución de la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) y del contenido de dopamina (DA), y una perturbación de la expresión de los genes asociados con la síntesis, la recaptación y el metabolismo de la dopamina, con sus receptores y con la vía de la apoptosis.

7. DISCUSIÓN

El objetivo general planteado en este trabajo era revisar los efectos descritos de la exposición a ftalatos en la salud humana y animal. Tras la revisión bibliográfica, el trabajo recoge una serie de estudios de los cuales la mayoría muestran una asociación positiva entre la exposición a ftalatos y el desarrollo de diversas alteraciones tanto en humanos como en animales. Se recogen artículos que indican que la exposición a ftalatos favorece el desarrollo de alteraciones reproductivas que conllevan una menor fertilidad, alteraciones metabólicas, alteraciones

endocrinas, alteraciones en el sistema inmune y alteraciones en el neurodesarrollo y la conducta.

Cabe destacar que, en la mayoría de los estudios, los efectos de la exposición a ftalatos no se observaron tras la exposición directa en los individuos, sino en su descendencia. Esto es debido a una exposición durante la gestación, y una migración transplacentaria de los ftalatos, llegando al líquido amniótico y afectando de esta forma al feto (Wang, Zhu y Kannan, 2019).

Los ftalatos inducen estrés oxidativo y procesos degenerativos de las células al aumentar las especies reactivas de oxígeno (ROS). Los sistemas citoprotectores antioxidantes disminuyen con el tiempo de exposición; por el contrario, los marcadores de daño oxidativo, incluidas las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) y el malondialdehído (MDA), aumentan. En los seres humanos, los sujetos más vulnerables a los efectos de la exposición a los ftalatos son los niños y las personas con una condición de salud previa, agravándola (Brassea-Pérez, 2022).

En cuanto a las alteraciones reproductivas, todos los estudios tanto en humanos como en animales coinciden en que la exposición a ftalatos tiene efectos negativos: retrasos en la pubertad, anomalías en el desarrollo del aparato reproductor y en los niveles de hormonas sexuales, mayor riesgo de parto prematuro, peor calidad espermática, menor volumen ovárico, peor calidad embrionaria y alteraciones en la eclosión y el desove. No obstante, todas estas alteraciones solamente se demostraron en algunos tipos de ftalatos.

Sobre las alteraciones metabólicas y endocrinas: mientras que hay una relación clara de estos perturbadores endocrinos con mayor riesgo de *diabetes mellitus*, dislipemia y resistencia a la insulina, sus efectos en la función tiroidea no quedan claros ya que los estudios recogidos muestran resultados contradictorios y varían con la edad del individuo. En animales también se observa un aumento en la grasa corporal, el colesterol y un estado inflamatorio. No obstante, los estudios de Wassenaar y Legler (2017) y Zhou et al. (2019) difieren respecto al efecto de los ftalatos sobre el peso corporal.

Sobre las alteraciones en el neurodesarrollo y la conducta, los estudios revisados en humanos sugieren que la exposición prenatal a niveles elevados de ftalatos se asocia con una peor capacidad cognitiva y conductual en niños y rasgos autistas. Ambos plantean la existencia de diferencias entre géneros, ya que se reportan más efectos adversos en niñas que en niños. En el estudio realizado en ratas se plantea el desarrollo de neurotoxicidad a causa de la exposición.

La literatura recogida sobre las alteraciones del sistema inmune relaciona la exposición a este perturbador endocrino con un aumento en la respuesta alérgica e hiperreactividad.

Sin embargo, el conjunto de estudios consultados y revisados no ofrecen resultados consistentes, debido a que la demostración de los efectos adversos originados a raíz de la exposición a ftalatos es complicada, debido a que estos pueden darse tras una exposición continua durante un largo periodo de tiempo, y no se trata de la exposición a un solo tipo de químico, sino que se encuentran en mezclas, y la interacción entre ellos puede dar lugar a efectos distintos. Además, en muchos estudios se emplean dosis distintas, marcadores distintos y diferentes métodos estadísticos para estudiar la asociación entre la exposición a ftalatos y los efectos negativos. Todo ello dificulta su comparación y establecer una asociación significativa. Además, en la mayoría de los estudios se mide la exposición a ftalatos mediante la concentración de sus metabolitos en orina. Debido a su corta vida media y su rápida eliminación, una sola muestra no es representativa de una exposición crónica a ftalatos (Mariana et al., 2016).

La dosis de los ftalatos puede ser fuente de discrepancia en los resultados. Los ftalatos, al igual que las hormonas, ejercen sus efectos fisiológicos tanto en dosis bajas como en dosis altas. Este fenómeno se denomina toxicidad no monótona (Hlisníková et al., 2020). En los estudios experimentales con animales, las dosis administradas a los sujetos son mayores a las que podrían estar expuestos en el ambiente a condiciones normales. Según Wang, Zhu y Kannan (2019), en general, las concentraciones de la suma de los 22 metabolitos de ftalatos medidos en la orina humana en diversos estudios de biomonitorización eran del orden de varias a cientos de partes por billón ($\mu\text{g/L}$), aunque dependerá del país. En muchos estudios se empiezan a observar los efectos adversos mencionados en la dosis más elevada (10 mg/L), por lo que es aún menos representativo de la realidad. Esto podría llevar a conclusiones erróneas acerca de los efectos tóxicos de un compuesto, ya que este puede tener unos efectos tóxicos determinados a altas dosis, y a concentraciones bajas tener un efecto distinto. Asimismo, hay que tener en cuenta que se realizan en condiciones controladas y la exposición se da solamente a un tipo de compuesto aislado, en cambio en condiciones normales podría darse simultáneamente a distintos tipos de ftalatos y a otras sustancias químicas, que podrían interaccionar y provocar diferentes efectos (sinergias, antagonismos). En la vida real, es imposible controlar la exposición de los seres vivos a la gran variedad de sustancias químicas procedentes de numerosas fuentes. Además, los metabolitos del compuesto original también tienen efectos tóxicos, a veces distintos.

Como se afirma en algunos de los estudios revisados, no solamente influye el compuesto en sí en las consecuencias de la exposición a ftalatos. La edad a la que se expone el sujeto es un factor a tener en cuenta, ya que hay momentos de la vida de un individuo en los que existe mayor susceptibilidad y los efectos observados cuando se expone a un adulto o a un feto o niño pueden variar mucho. La exposición prenatal a los ftalatos puede inducir efectos más graves ya que la etapa del embarazo es una ventana sensible para la exposición a tóxicos que afecta al desarrollo fetal (Hlisníková et al., 2020). Otro factor importante que dificulta más el estudio de los efectos tóxicos de los ftalatos es que estos no se observan a corto plazo, sino muy separados del momento de exposición. Esto hace que en la práctica sea muy complicado relacionar las alteraciones con exposiciones anteriores. También influyen el género, los hábitos alimenticios y diarios, y la especie animal.

Se necesitarían estudios adicionales con una mayor sensibilidad (es decir, con medidas de exposición repetidas y niveles de exposición en un rango adecuado) y más pruebas sobre el efecto acumulativo de ftalatos y la interacción entre ellos. Esto ayudaría a obtener unas conclusiones más consistentes.

La mayoría de los estudios experimentales en animales revisados son realizados para poder entender procesos que se observan en humanos, al no poder realizarse directamente en humanos.

8. CONCLUSIONES

En base a la revisión bibliográfica realizada, se concluye que en general, los ftalatos muestran una asociación con el desarrollo de varias patologías en el organismo, tanto en humanos como en animales.

En concreto, las conclusiones obtenidas en base a los objetivos planteados son las siguientes:

1. La exposición a ftalatos se asocia positivamente con alteraciones endocrinas y metabólicas, afectando el metabolismo de la glucosa, las hormonas tiroideas y la función reproductiva, en ocasiones incluso de forma transgeneracional.
2. En humanos los ftalatos favorecen la inflamación, y se relacionan con un aumento de la hiperreactividad y, por lo tanto, de alergias, sobre todo las relacionadas con las vías respiratorias. En animales también se han observado los efectos sobre la inflamación, no obstante, la información sobre las alergias es limitada.

3. Con respecto a las alteraciones del comportamiento y el neurodesarrollo, la exposición prenatal a ftalatos se asocia con una peor capacidad cognitiva, y con trastornos del espectro autista. En animales se relaciona con alteraciones en las conductas innatas de la especie y puede darse neurotoxicidad.
4. Debido a las características de los ftalatos, el estudio de sus efectos tóxicos es muy complejo y los estudios presentan diversas limitaciones que impiden alcanzar conclusiones firmes.

CONCLUSIONS

Based on the literature reviewed, it is concluded that in general, phthalates show an association with the development of several pathologies in the organism, both in humans and animals.

The conclusions reached based on the proposed objectives are the following:

1. Exposure to phthalates is positively associated with endocrine and metabolic alterations, affecting glucose metabolism, thyroid hormones and reproductive function, sometimes even transgenerationally.
2. In humans, phthalates promote inflammation, and are associated with increased hyperreactivity and thus allergies, especially those related to the respiratory tract. Effects on inflammation have also been observed in animals, however, information on allergies is limited.
3. About behavioural and neurodevelopmental disturbances, prenatal exposure to phthalates is associated with impaired cognitive ability, and autism spectrum disorders. In animals it is associated with alterations in the innate behaviours of the species and neurotoxicity may occur.
4. Due to the characteristics of phthalates, the study of their toxic effects is challenging, and studies have several limitations that prevent firm conclusions.

9. VALORACIÓN PERSONAL

Con la literatura recogida en esta revisión bibliográfica, se puede llegar a la conclusión de que los ftalatos presentes en múltiples artículos y en el ambiente suponen un peligro potencial tanto para animales como humanos, aunque pasen desapercibidos. Si bien la EFSA señala que la exposición a los ftalatos es menor a la IDT, pienso que con la información que se dispone sobre sus posibles efectos perjudiciales, la población general debería tomar conciencia acerca de sus decisiones a la hora de comprar y usar determinados artículos, como los perfumes, en los que sí

existe elección. En cuanto a los materiales en contacto con los alimentos, la exposición es prácticamente inevitable, pero existen restricciones legales sobre estos.

Realizar este trabajo me ha hecho reflexionar sobre las sustancias químicas, no solamente los ftalatos, a las que los seres vivos estamos expuestos diariamente, ya que no era realmente consciente sobre ello, y creo que es el caso de la gran mayoría de la población, aunque esto esté cambiando ya que cada vez se dispone de más información y más accesible. El hecho de que no se observen las consecuencias a corto plazo podría hacer que la gente no tomara tanta conciencia.

Pienso que es un campo que presenta diversas limitaciones para su estudio, de hecho, inicialmente esperaba encontrar menos estudios, pero es necesario que este avance para poder establecer conclusiones consistentes, las medidas necesarias y reducir el riesgo en la medida de lo posible.

A parte de adquirir conocimientos sobre los disruptores endocrinos, realizar este trabajo también me ha aportado competencias para la búsqueda de artículos científicos, la comprensión e interpretación de estos y, al ser gran parte de ellos en inglés, también he mejorado este idioma. Todos estos aprendizajes me serán de utilidad para tareas posteriores en mi formación.

10. BIBLIOGRAFÍA

Abdul-Ghani, S., Yanai, J., Abdul-Ghani, R., Pinkas, A. y Abdeen, Z. (2012). "The teratogenicity and behavioral teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-butyl phthalate (DBP) in a chick model". *Neurotoxicology and Teratology*, 34(1), pp. 56–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.10.001>

Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria (ACSA) (2019). "Ftalatos en materiales en contacto con alimentos". Disponible en: <https://acsa.gencat.cat/es/actualitat/bulletins/acsa-brief/ftalats-en-materials-en-contacte-amb-aliments/> [Consultado: 05-08-2022]

Akın, L., Kendirci, M., Narin, F., Kurtoğlu, S., Hatipoğlu, N., y Elmalı, F. (2020). "Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome: Phthalates". *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 12(4), pp. 393–400. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0037

Akkbik, M., Turksoy, V. A., y Koçoğlu, S. (2020). "Simultaneous quantitative detection of 10 phthalates in PVC children's toys by HPLC-PDA". *Toxicology mechanisms and methods*, 30(1), pp. 33–38. DOI: 10.1080/15376516.2019.1650145

Amjad, S., Rahman, M. S., Pang, W., Ryu, D. Y., Olusayo, A. E., Park, Y. y Pang, M. (2021). "Effects of phthalates on the functions and fertility of mouse spermatozoa". *Toxicology*. 454. 152746. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152746.

Badia-Tahull, M. B., Leiva-Badosa, E., Colls-González, M., y Llop-Talaverón, J. (2018). "Disruptores endocrinos en nutrición artificial". *Nutrición Hospitalaria*, 35(2), pp. 469-473. DOI: 10.20960/nh.1833U.S.

Benjamin, S., Masai, E., Kamimura, N., Takahashi, K., Anderson, R. C. y Faisal, P. A. (2017). "Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action". *Journal of hazardous materials*, 340, pp. 360–383. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2017.06.036

Benjamin, S., Pradeep, S., Josh, M. S., Kumar, S., y Masai, E. (2015). "A monograph on the remediation of hazardous phthalates". *Journal of hazardous materials*, 298, pp. 58–72. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.05.004

Brassea-Pérez, E., Hernández-Camacho, C. J., Labrada-Martagón, V., Vázquez-Medina, J. P., Gaxiola-Robles, R., y Zenteno-Savín, T. (2022). "Oxidative stress induced by phthalates in mammals: State of the art and potential biomarkers". *Environmental research*, 206, 112636. DOI: 10.1016/j.envres.2021.112636

Brehm, E., Zhou, C., Gao, L. y Flaws, J. A. (2020). "Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture accelerates biomarkers of reproductive aging in a multiple and transgenerational manner in female mice". *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.), 98, pp. 260–268. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.10.009

ChemicalSafetyFacts.org (2022). "¿Qué son los ftalatos? | Usos, beneficios e información sobre la seguridad". Disponible en: <https://www.chemicalsafetyfacts.org/es/ftalatos/> [Consultado 10-03-2022].

Combarous, Y., y Nguyen, T. (2019). "Comparative Overview of the Mechanisms of Action of Hormones and Endocrine Disruptor Compounds". *Toxics*, 7(1), 5. DOI: 10.3390/toxics7010005

Conforti, A., Carbone, L., Simeon, V., Chiodini, P., Marrone, V., Bagnulo, F., Cariati, F., Strina, I. y Alviggi, C. (2021). "Unravelling the link between phthalate exposure and endometriosis in humans: a systematic review and meta-analysis of the literature". *Journal of assisted reproduction and genetics*, 38(10), pp. 2543–2557. DOI: 10.1007/s10815-021-02265-3

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., y Gore, A. C. (2009). "Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement". *Endocrine reviews*, 30(4), pp. 293–342. DOI: 10.1210/er.2009-0002

Dziobak, M. K., Wells, R. S., Pisarski, E. C., Wirth, E. F., & Hart, L. B. (2022). "A Correlational Analysis of Phthalate Exposure and Thyroid Hormone Levels in Common Bottlenose Dolphins (*Tursiops truncatus*) from Sarasota Bay, Florida (2010-2019)". *Animals: an open access journal from MDPI*, 12(7), 824. DOI: 10.3390/ani12070824

Ejaredar, M., Nyanza, E. C., Ten Eycke, K. y Dewey, D. (2015). "Phthalate exposure and childrens children neurodevelopment: A systematic review". *Environmental research*, 142, pp. 51–60. DOI: 10.1016/j.envres.2015.06.014

Encarnaçāo, T., Pais, A. A., Campos, M. G. y Burrows, H. D. (2019). "Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment". *Science progress*, 102(1), pp. 3–42. DOI: 10.1177/0036850419826802

European Chemicals Agency (ECHA) (2017a). "Committee for Risk Assessment (RAC) and Committee for Socio-economic Analysis 2705 (SEAC). Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates (DEHP, BBP, 2706 DBP, DIBP)". Disponible en: <https://echa.europa.eu/documents/10162/a265bf86-5fbd-496b-87b4-63ff238de2f7> [Consultado 05-08-2022]

European Chemicals Agency (ECHA) (2017b). "Committee for Risk Assessment (RAC) and Committee for Socio-economic Analysis (SEAC). Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates (DEHP, BBP, DBP, DIBP)". Disponible en: <https://echa.europa.eu/documents/10162/e39983ad-1bf6-f402-7992-8a032b5b82aa> [Consultado 05-08-2022]

European Food Safety Authority (2022a). "Nivel sin efecto adverso observado (NOAEL)". Glosario. Disponible en <https://www.efsa.europa.eu/es/glossary/no-observed-adverse-effect-level-noael> [Consultado 29-07-22]

European Food Safety Authority (2022b). "LOAEL". Glosario. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/glossary/loael> [Consultado 29-07-22]

European Food Safety Authority (EFSA) (2019). "Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isonylphthalate (DINP) and di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials". *EFSA Journal*. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsjournal/pub/5838> [Consultado 05-08-2022]

Ferguson, K. K., McElrath, T. F., y Meeker, J. D. (2014). "Environmental phthalate exposure and preterm birth". *JAMA pediatrics*, 168(1), pp. 61–67. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.3699

Food and Drug Administration (2022). "Phthalates in Cosmetics". Disponible en: <<https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/phthalates-cosmetics#cos>> [Consultado 11-03-2022].

Gao, H., Wang, Y. F., Wang, Z. W., Wang, Y., y Tao, F. B. (2022). "Prenatal phthalate exposure associated with age-specific alterations in markers of adiposity in offspring: A systematic review". *Ecotoxicology and environmental safety*, 232, 113247. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113247

Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H. y Reale, M. (2020). "Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact". *International journal of environmental research and public health*, 17(16), 5655. DOI: 10.3390/ijerph17165655

Golestanzadeh, M., Riahi, R. y Kelishadi, R., (2020). "Association of phthalate exposure with precocious and delayed pubertal timing in girls and boys: a systematic review and meta-analysis". *Environmental science. Processes & impacts*, 22(4), pp. 873–894. DOI: /10.1039/c9em00512a

Goodman, M., Lakind, J. S. y Mattison, D. R. (2014). "Do phthalates act as obesogens in humans? A systematic review of the epidemiological literature". *Critical reviews in toxicology*, 44(2), pp. 151–175. DOI: 10.3109/10408444.2013.860076

Hlisníková, H., Petrovičová, I., Kolena, B., Šidlovská, M. y Sirotkin, A. (2020). "Effects and Mechanisms of Phthalates' Action on Reproductive Processes and Reproductive Health: A Literature Review". *International journal of environmental research and public health*, 17(18), 6811. DOI: 10.3390/ijerph17186811

Hoffman, E. L., VonWald, T., & Hansen, K. (2015). "The metabolic syndrome." *South Dakota medicine: the journal of the South Dakota State Medical Association*, Spec No, pp. 24–28.

Hotchkiss, A. K., Rider, C. V., Blystone, C. R., Wilson, V. S., Hartig, P. C., Ankley, G. T., Foster, P. M., Gray, C. L., y Gray, L. E. (2008). "Fifteen years after "Wingspread"--environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: where we are today and where we need to go". *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 105(2), pp. 235–259. DOI: 10.1093/toxsci/kfm030

Howdeshell, K. L., Furr, J., Lambright, C. R., Rider, C. V., Wilson, V. S., y Gray, L. E., Jr (2007). "Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes". *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 99(1), pp. 190–202. DOI: 10.1093/toxsci/kfm069

Hu, J., Jiang, K., Tang, X., Liu, H., Zhang, H., Yang, X., Nie, X. y Luo, H. (2020). "Chronic exposure to di-n-butyl phthalate causes reproductive toxicity in zebrafish". *Journal of Applied Toxicology*, 40. DOI: 10.1002/jat.4030.

Huang, W., Xiao, J., Shi, X., Zheng, S., Li, H., Liu, C. y Wu, K. (2022). "Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on behavior and dopamine signaling in zebrafish (*Danio rerio*)". *Environmental toxicology and pharmacology*, 93, 103885. DOI: 10.1016/j.etap.2022.103885

Ito, Y., Kamijima, M., y Nakajima, T. (2019). "Di(2-ethylhexyl) phthalate-induced toxicity and peroxisome proliferator-activated receptor alpha: a review". *Environmental health and preventive medicine*, 24(1), p. 47. DOI: 10.1186/s12199-019-0802-z

Jung, M., Kim, M. J., Kim, S., Kyung, Y., Kim, M., Lee, J. Y., Jeong, H. I., Lee, B. R., Kim, J., Ahn, K. y Park, Y. M. (2021). "Effect of prenatal phthalate exposure on childhood atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis". *Allergy and asthma proceedings*, 42(4), pp. 116–125. DOI: 10.2500/aap.2021.42.210036

Kim, J. I., Lee, J., Lee, K. S., Lee, Y. A., Shin, C. H., Hong, Y. C., Kim, B. N. y Lim, Y. H. (2021). "Association of phthalate exposure with autistic traits in children". *Environment international*, 157, 106775. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106775

Kim, M. J., Moon, S., Oh, B. C., Jung, D., Choi, K., y Park, Y. J. (2019). "Association Between Diethylhexyl Phthalate Exposure and Thyroid Function: A Meta-Analysis". *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 29(2), pp. 183–192. DOI: 10.1089/thy.2018.0051

Kim, S. H., Chun, S., Jang, J. Y., Chae, H. D., Kim, C. H. y Kang, B. M. (2011). "Increased plasma levels of phthalate esters in women with advanced-stage endometriosis: a prospective case-control study". *Fertility and sterility*, 95(1), pp. 357–359. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1059

Koch, H. M., Rüther, M., Schütze, A., Conrad, A., Pälmke, C., Apel, P., Brüning, T., y Kolossa-Gehring, M. (2017). "Phthalate metabolites in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank (ESB) from 1988 to 2015 and a comparison with US NHANES data from 1999 to 2012". *International journal of hygiene and environmental health*, 220(2 Pt A), pp. 130–141. DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.11.003

Kuo, F. C., Su, S. W., Wu, C. F., Huang, M. C., Shiea, J., Chen, B. H., Chen, Y. L., y Wu, M. T. (2015). "Relationship of urinary phthalate metabolites with serum thyroid hormones in pregnant women and their newborns: a prospective birth cohort in Taiwan". *PLoS one*, 10(6), e0123884. DOI: 10.1371/journal.pone.0123884

Lehner, K., Santarelli, F., Vasold, R., König, B., Landthaler, M., y Bäumler, W. (2011). "Black tattoo inks are a source of problematic substances such as dibutyl phthalate". *Contact dermatitis*, 65(4), pp. 231–238. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.01947.x

Li, X., Jiang, L., Cheng, L., y Chen, H. (2014). "Dibutyl phthalate-induced neurotoxicity in the brain of immature and mature rat offspring". *Brain & development*, 36(8), pp. 653–660. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.09.002

Maestre-Batlle, D., Huff, R. D., Schwartz, C., Alexis, N. E., Tebbutt, S. J., Turvey, S., Bølling, A. K. y Carlsten, C. (2020). "Dibutyl Phthalate Augments Allergen-induced Lung Function Decline and Alters Human Airway Immunology. A Randomized Crossover Study". *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(5), pp. 672–680. DOI: 10.1164/rccm.201911-2153OC

Mariana, M., Feiteiro, J., Verde, I., y Cairrao, E. (2016). "The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: A review". *Environment international*, 94, pp. 758–776. DOI: 10.1016/j.envint.2016.07.004

Meier R. K. (2018). "Polycystic Ovary Syndrome". *The Nursing clinics of North America*, 53(3), pp. 407–420. DOI: 10.1016/j.cnur.2018.04.008

National Center for Biotechnology Information (2022). "Phthalate". PubChem Compound Summary for CID 181977. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phthalate#section=Structures> [Consultado 13-07-2022]

National Human Genome Research Institute (2022). "Impronta genética". Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Impronta-genetica> [Consultado: 05-08-2022]

National Institute of Environmental Health Sciences (2022). "Endocrine Disruptors". Disponible en: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm> [Consultado 05-03-2022].

Net, S., Sempéré, R., Delmont, A., Paluselli, A., y Ouddane, B. (2015). "Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices". *Environmental science & technology*, 49(7), pp. 4019–4035. DOI: 10.1021/es505233b

Pérez-Andres, L., Díaz-Godínez, R., Luna-Suárez, S y Sánchez, C. (2017). "Characteristics and uses of phthalates". *Mex J Biotechnol.* 2017;2(1): pp. 145-154. DOI: 10.29267/mxjb.2017.2.1.145

Plastics Europe (2020). "Plásticos- Situación en 2019". Plastics Europe. Enabling a sustainable future. Disponible en: <https://plasticseurope.org/es/knowledge-hub/plastics-the-facts-2020/> [Consultado 12-07-2022]

Plastics Europe (2021). "Plásticos- Situación en 2020". Plásticos- Situación en 2019. Plastics Europe. Enabling a sustainable future. Disponible en: <https://plasticseurope.org/es/knowledge-hub/plastics-the-facts-2019-2/> [Consultado 12-07-2022]

Poopal, R. K., Zhang, J., Zhao, R., Ramesh, M. y Ren, Z. (2020). "Biochemical and behavior effects induced by diheptyl phthalate (DHpP) and Diisodecyl phthalate (DIDP) exposed to zebrafish". *Chemosphere*, 252, 126498. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126498

Radke, E. G., Braun, J. M., Meeker, J. D. y Cooper, G. S. (2018). "Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence". *Environment international*, 121(Pt 1), pp. 764–793. DOI: 10.1016/j.envint.2018.07.029

Radke, E. G., Galizia, A., Thayer, K. A., y Cooper, G. S. (2019). "Phthalate exposure and metabolic effects: a systematic review of the human epidemiological evidence". *Environment international*, 132, 104768. DOI: 10.1016/j.envint.2019.04.040

Reglamento (CE) n° 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos. Diario Oficial de la Unión Europea, L342. <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj>

Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n.º 178/2002 y el Reglamento (CE) n.º 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo. Diario Oficial de la Unión Europea, L117. <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>

Reglamento (UE) n.º 10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011, sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos. Diario Oficial de la Unión Europea. <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/10/oj>

Roca-Marugán, M. y Yusà-Pelechà, V. (2013). "Biomonitorización Humana de contaminantes ambientales". *Nemus*, vol. 3, pp. 59-69. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4661687> [Consultado 07-07-2022]

Shaffer, R. M., Ferguson, K. K., Sheppard, L., James-Todd, T., Butts, S., Chandrasekaran, S., Swan, S. H., Barrett, E. S., Nguyen, R., Bush, N., McElrath, T. F., Sathynarayana, S., y TIDES Study team (2019). "Maternal urinary phthalate metabolites in relation to gestational diabetes and glucose

intolerance during pregnancy". *Environment international*, 123, pp. 588–596. DOI: 10.1016/j.envint.2018.12.021

Swedenborg, E., Rüegg, J., Mäkelä, S., y Pongratz, I. (2009). "Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders". *Journal of molecular endocrinology*, 43(1), pp. 1–10. DOI: 10.1677/JME-08-0132

Tao, Y., Yang, Y., Jiao, Y., Wu, S., Zhu, G., Akindolie, M. S., Zhu, T., Qu, J., Wang, L. y Zhang, Y. (2020)." Monobutyl phthalate (MBP) induces energy metabolism disturbances in the gills of adult zebrafish (*Danio rerio*)". *Environmental pollution*, 266(Pt 1), 115288. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115288

Testa, C., Nuti, F., Hayek, J., De Felice, C., Chelli, M., Rovero, P., Latini, G. y Papini, A. M. (2012). "Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders". *ASN neuro*, 4(4), pp. 223–229. DOI: 10.1042/AN20120015

Tyler, C. R., Parsons, A., Rogers, N., Lange, A. y Brown, R. (2019). "Plasticisers and Their Impact on Wildlife". *Issues in Environmental Science and Technology*. 2019, pp. 106-130. DOI: 10.1039/9781788013314-00106.

Vázquez, M. y Laguna, J. C. (2000). "Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis". *Endocrinología y Nutrición*, 47 (10), pp. 301-310. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-receptores-activados-por-proliferadores-peroxisomicos-13075> [Consultado 04-08-2022]

Vrijheid, M., Fossati, S., Maitre, L., Márquez, S., Roumeliotaki, T., Agier, L., Andrusaityte, S., Cadiou, S., Casas, M., de Castro, M., Dedele, A., Donaire-Gonzalez, D., Grazuleviciene, R., Haug, L. S., McEachan, R., Meltzer, H. M., Papadopoulou, E., Robinson, O., Sakhi, A. K., Siroux, V., ... Chatzi, L. (2020). "Early-Life Environmental Exposures and Childhood Obesity: An Exposome-Wide Approach". *Environmental health perspectives*, 128(6), 67009. DOI: 10.1289/EHP5975

Wang, Y., y Qian, H. (2021). "Phthalates and Their Impacts on Human Health". *Healthcare*, 9(5), p. 603. DOI: 10.3390/healthcare9050603

Wang, Y., Zhu, H., y Kannan, K. (2019). "A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures". *Toxics*, 7(2), p. 21. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>

Wassenaar, P., y Legler, J. (2017). "Systematic review and meta-analysis of early life exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and obesity related outcomes in rodents". *Chemosphere*, 188, pp. 174–181. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.08.165

Willson C. J. (2021). "Phthalate Toxicity in Rats and Its Relation to Testicular Dysgenesis Syndrome in Humans". *Toxicologic pathology*, 49(8), pp. 1416–1424. DOI: 10.1177/01926233211045331

Wu, H., Ashcraft, L., Whitcomb, B. W., Rahil, T., Tougas, E., Sites, C. K., y Pilsner, J. R. (2017). "Parental contributions to early embryo development: influences of urinary phthalate and phthalate alternatives among couples undergoing IVF treatment". *Human reproduction*. 32(1), pp. 65–75. DOI: 10.1093/humrep/dew301

Wu, W., Wu, C., Ji, C., Diao, F., Peng, J., Luo, D., Mu, X. y Ruan, X. (2020). "Association between phthalate exposure and asthma risk: A meta-analysis of observational studies". *International journal of hygiene and environmental health*, 228, 113539. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113539

Ye, T., Kang, M., Huang, Q., Fang, C., Chen, Y., Shen, H., & Dong, S. (2014). "Exposure to DEHP and MEHP from hatching to adulthood causes reproductive dysfunction and endocrine disruption in marine medaka (*Oryzias melastigma*)". *Aquatic toxicology*, 146, pp. 115–126. DOI: 10.1016/j.aquatox.2013.10.025

Yilmaz, B., Terekci, H., Sandal, S., y Kelestimur, F. (2020). "Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention". *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 21(1), pp. 127–147. DOI: 10.1007/s11154-019-09521-z

You, H. H. y Song, G. (2021). "Review of endocrine disruptors on male and female reproductive systems". *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology*: CBP, 244, 109002. DOI: 10.1016/j.cbpc.2021.109002

Zhang, Q., Chen, X. Z., Huang, X., Wang, M. y Wu, J. (2019). "The association between prenatal exposure to phthalates and cognition and neurobehavior of children-evidence from birth cohorts". *Neurotoxicology*, 73, pp. 199–212. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.04.007

Zhou, L., Chen, H., Xu, Q., Han, X., Zhao, Y., Song, X., Zhao, T. y Ye, L. (2019). "The effect of di-2-ethylhexyl phthalate on inflammation and lipid metabolic disorder in rats". *Ecotoxicology and environmental safety*, 170, pp. 391–398. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.009