



**FACULTAD DE CIENCIAS PARA EL CUIDADO DE LA SALUD
OBSTETRICIA Y MATRONERÍA
SEDE VALDIVIA**

**DISRUPTORES ENDOCRINOS Y SUS EFECTOS SOBRE EL CURSO
DE VIDA DE LA MUJER. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Tesina para optar al grado de licenciatura en Obstetricia y Matronería

Profesor guía: Alejandro Candia Henríquez.

Profesor metodológico:

Estudiante (s): María José Bahamondes Rosas.

Daniela Cartes Corona.

Sofía Dávila González.

Francisca Díaz Morales.

Tamara Matías Quilapán.

Camila Molina González.



© María José Bahamondes Rosas, Daniela Cartes Corona, Sofía Dávila González,
Francisca Díaz Morales, Tamara Matías Quilapán, Camila Molina González.

Se autoriza la reproducción parcial o tal de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio, o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Valdivia, Chile.

2024



HOJA DE CALIFICACIÓN

En Valdivia de Chile a 13 de diciembre del 2024, los abajo firmantes dejas constancia que los estudiantes María José Bahamondes Rosas, Daniela Cartes Corona, Sofía Dávila González, Francisca Díaz Morales, Tamara Matías Quilapán, Camila Molina González de la carrera de Obstetricia y Matronería, han aprobado la tesis para optar al grado de Licenciatura en Obstetricia y matronería con una nota de 67.

Alejandro Candia Henríquez

Académico evaluador

Paola Burgos Villegas

Académico evaluador

Esteban Salazar Petres

Académico evaluador



DEDICATORIA

“A mi prometido y compañero de vida, por su amor incondicional y por ser mi mayor motivación y a mi padre por su influencia, sacrificio y apoyo en todas las aristas de mi educación, crecimiento profesional y personal.”

Francisca Díaz Morales.

“A mi querida Ita, que, aunque ya no estés físicamente, tu recuerdo me da fuerzas para cumplir todo lo que un día te prometí y tu amor sigue siendo un refugio en mi corazón. A mi tata Juan, por enseñarme que con perseverancia y dedicación puedes lograr cada uno de tus sueños. A mis papás, que son incondicionales en cada uno de mis logros, todo este trabajo también es gracia a su esfuerzo constante de todos los días. A todos ustedes, por ser parte de mi historia y por llenar mi vida de amor, apoyo y fortaleza.”

Sofía Dávila González.

“A mis padres, personas sin igual, no he conocido a alguien que tenga la misma fortaleza, resiliencia, y fuerza de voluntad que ellos, los cuales me inspiran todos los días para mejorar y superarme a mí misma. Todo lo que tengo y soy es por ellos, por lo que estaré eternamente agradecida. Mencionar específicamente a mi madre, que a pesar de que la vida planea separarnos, una parte de ella siempre estará en mí.”

María José Bahamondes.

*“Con mucho cariño le dedico en primera instancia esta tesis a mis padres, hermanas y mi Laly que siempre me acompañaron y apoyaron en lo que quise estudiar y prontamente ejercer. Quienes siempre escucharon mis historias de hospital a la hora de comer, aquellos que eran los más felices cuando tenía un buen día en la universidad y quienes siempre estuvieron ahí en cada decisión que tomaba. Son unas grandes personas que desde muy pequeña me han enseñado valores y quienes me formaron para ser quien soy el día de hoy. Gracias, los adoro con toda mi alma. A mi tía Luisa y mi tío Antonio, que siempre fueron y son lo más cariñosos conmigo, aquellos que se alegran de mis logros, y quienes fueron las primeras personas en regalarme el libro *Obstetricia de Pérez Sánchez*, dándome la mayor fuerza para seguir con esta carrera. A mis amigas, ya sea las por fuera de la universidad, que siempre estuvieron apoyándome y viéndome*



de lejitos cumplir mis sueños y quienes confiaron en la buena profesional que llegaría a ser, como las que conocí en la carrera, que siempre estuvieron en las buenas y en las malas, dando ánimos cuando a veces no lo había y brindándome su cariño y amistad todos los días en la sala o en los pasillos del hospital. Las quiero mucho. Al Carlos, mi compañero, mi confidente, que nunca me dejó rendirme, el que siempre me apoya en todas mis decisiones, el que me ayudaba a estudiar por las noches y diariamente me preguntaba alguna nueva historia del hospital, pero principalmente la persona que siempre confió en mí. Te adoro un millón. A mi querida Alejandra, a quien conocí cuando sentía que mi mundo se desmoronaba, cuando sentía que no era suficiente para esta carrera, aquella que me brindo amor, herramientas y ricos dulces en los momentos que más lo necesitaba. A quien siempre confió en mí y en mi potencial. Agradecida de ti toda la vida.

Finalmente, quiero dedicarme esta tesis, a quien la está presentando el día de hoy. Me felicito por todo lo que he logrado y por todo lo que aun lograre. Aspiro a convertirme en la profesional que, en algún momento, mi familia y yo necesitamos, siempre guiada por los valores y la sensibilidad que me caracterizan. Seremos grandes Dani.”

Daniela Cartes Corona.

“A mi familia, a mi madre querida Jessica, hermanos Pía e Ignacio, abuela Carmen, tío Marcelo y tía Carmen Gloria, primito Alex y mi amado Ale. Por siempre estar presentes con una palabra de aliento y ayudarme a superar cualquier obstáculo desde el primer día. Les agradezco profundamente y los amo muchísimo. A mis amigas que conocí en la universidad, por confiar en mí y ayudarme a crecer. Y finalmente, gracias a Dios por cuidar cada uno de mis pasos y darme la fortaleza para llegar hasta aquí.”

Camila Molina González.

“A mi adorada y amada Madre, mi primera maestra en la vida, quien me educó con sabiduría y paciencia, gracias por tu inmenso amor y apoyo incondicional, por ser mi refugio y mi otra alma. A mi amado Padre, por tu sacrificio y amor, que con tus manos trabajadoras han permitido a tu “niña” estar aquí. A mi gran y bello hermano, sin ti no lo podría haber logrado. Finalmente, a mi



amada pareja y compañero, por creer en mí en todo momento y siempre inspirarme a seguir. Con amor y gratitud”.

Tamara Matías Quilapán.



TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	11
Pregunta de investigación:	13
Objetivo general:	14
Objetivos específicos:	14
METODOLOGÍA	15
Paradigma y Enfoque	15
Tipo de Estudio.....	15
Estrategia Metodológica	15
Técnica de Recolección de Datos	15
RESULTADOS	17
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	28
Infancia y desarrollo puberal	28
Embarazo y lactancia.....	30
Climaterio.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	¡Error! Marcador no definido.



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de la metodología utilizada en el presente estudio.....	16
Tabla 2. Estudios de disruptores endocrinos y el impacto de estos en la etapa de la Infancia y Pubertad.....	18
Tabla 3. Estudios sobre disruptores endocrinos y el impacto de estos en el periodo del Embarazo y Lactancia.....	21
Tabla 4. Estudios de disruptores endocrinos y el impacto de estos en la etapa del Climaterio.....	23



RESUMEN

Introducción: Los disruptores endocrinos (DE), como el bisfenol A (BPA), los ftalatos y los parabenos, son sustancias químicas capaces de interferir en el equilibrio hormonal del organismo, ocasionando diversas alteraciones metabólicas, endocrinas y reproductivas. En particular, la exposición a estos compuestos durante las diferentes etapas del ciclo vital de la mujer se ha relacionado con un mayor riesgo de trastornos hormonales y problemas de salud reproductiva. Estas consecuencias incluyen irregularidades menstruales, infertilidad, complicaciones durante el embarazo y la lactancia, así como alteraciones en los procesos de regulación hormonal y metabólica del organismo. **Objetivo:** Analizar los efectos de los DE en diferentes etapas del curso de vida de la mujer relacionados a la salud sexual y reproductiva, incluyendo infancia, pubertad, embarazo y lactancia, y climaterio. **Metodología:** Revisión sistemática de la literatura científica. Bases de datos: Pubmed, Scielo, Cochrane Library, Elsevier y Mendeley. Palabras claves: "BPA", "pregnancy", "endocrine disruptor", "PFOAS", "PARABENS". Operador booleano: "Y", "O", "or", "and", "not", "no", "and not", "y no". Filtros: artículos científicos en humanos, artículos publicados los últimos 10 años y artículos en idioma español e inglés. **Resultados:** Se seleccionaron 29 artículos de estudios realizados en Europa, Asia, LATAM y Norteamérica. Los estudios destacan posibles efectos adversos de la exposición a DE, incluyendo pubertad precoz, menarquia precoz, diabetes gestacional, parto prematuro, reducción de la duración de la lactancia materna y menopausia temprana. **Conclusiones:** Los resultados evidencian la necesidad de establecer políticas públicas para poder reducir la exposición a DEs y fomentar prácticas seguras y preventivas.

Palabras claves: BPA, embarazo, disruptores endocrinos, PFAS, parabenos.



ABSTRACT

Introduction: Endocrine disruptors (ED), such as bisphenol A (BPA), phthalates and parabens, are chemical substances capable of interfering with the body's hormonal balance, causing metabolic, endocrine and reproductive alterations. In particular, exposure to these compounds during different stages of a woman's life cycle has been linked to an increased risk of hormonal disorders and reproductive health problems. These consequences include menstrual irregularities, infertility, complications during pregnancy and breastfeeding, as well as alterations in the body's hormonal and metabolic regulation processes. **Objective:** To analyze the effects of ED related to sexual and reproductive health at different stages of a woman's life course, including childhood, puberty, pregnancy and lactation, and menopause. **Methodology:** Review of the scientific literature. Databases: Pubmed, Scielo, Cochrane Library, Elsevier and Mendeley. Keywords: "BPA", "pregnancy", "endocrine disruptor", "PFOAS", "PARABENS". Boolean operator: "AND", "OR", "and", "not", "no", "and not". Filters: scientific articles on humans, articles published in the last 10 years and articles in Spanish and English. **Results:** 29 articles were selected including studies carried out in Europe, Asia, LATAM and North America. The revised studies highlight adverse effects such as precocious puberty, precocious menarche, gestational diabetes, premature birth, reduced duration of breastfeeding and early menopause. **Conclusions:** The results show the need to establish public policies to reduce exposure to EDCs and promote safe and preventive practices.

Keywords: BPA, pregnancy, endocrine disruptors, PFAS, parabens.



INTRODUCCIÓN

Los disruptores endocrinos (DE) son compuestos químicos que poseen la capacidad de generar un desequilibrio a nivel hormonal y causar diversas alteraciones endocrinas y metabólicas en el organismo (Pombo Arias et al., 2020). Se han descrito diferentes DE capaces de producir efectos perjudiciales en la salud, tales como el Bisfenol A (BPA), ftalatos y parabenos, entre otros.

El BPA es el químico más utilizado por las industrias (De Palma, 2021). Este compuesto forma parte de utensilios que tienen contacto con alimentos, como botellas reutilizables, biberones y recipientes de comida. Su principal función es la de evitar la proliferación de bacterias y la oxidación de latas, por ende, esta sustancia se propaga a través de los alimentos, bebidas, aire, polvo y agua (García Juan, 2015). En segundo lugar, los ftalatos están compuestos por diésteres del ácido ftálico que se encuentran comúnmente en envases de alimentos, juguetes infantiles, textiles y materiales de construcción (Colborn & Peterson, 2020). Por último, los parabenos son ésteres alquílicos del ácido p-hidroxibenzoico que se emplean como conservantes y agentes antimicrobianos en productos de cuidado personal, incluyendo lociones corporales, maquillaje, desodorante, productos de cabello, entre otros (Hager Emily, 2022).

Se han encontrado propiedades anormales sobre los DE, en donde incluso, ante cualquier tipo de exposición, pueden ejercer anomalías endocrinas y reproductivas (Sheehan et al., 1999). Además, los DE pueden ejercer curvas dosis-respuesta no tradicionales, como curvas en forma de U o en U invertida (Saal et al., 2007).

Los DE pueden participar en la biosíntesis, el transporte y el metabolismo de los esteroides sexuales. Además, pueden actuar como agonistas o antagonistas androgénicos y/o estrogénicos por interacción con sus respectivos receptores, alterando el equilibrio hormonal en ambos sexos, sin embargo, los mayores efectos son de aquellos que resultan agonistas o antagonistas de las hormonas sexuales femeninas (Scaglia et al, 2009). Los receptores de estrógenos y andrógenos son receptores esteroideos intracelulares. Estos actúan como factores de transcripción, una vez que la hormona se une al receptor, el complejo hormona-receptor se transloca al núcleo, modulando la expresión de genes específicos. Los efectos específicos de los DE dependen de la dosis de exposición y dinámica dosis-respuesta, período de exposición,



bioacumulación y latencia de acción. De este modo, la unión de los DE con receptores estrogénicos y/o androgénicos podría llevar a una activación (efecto estrogénico o androgénico) o inhibición (efecto anti-estrogénico o anti-androgénico) de aquellos receptores.

Por otro lado, los DE pueden modificar la síntesis y metabolismo de hormonas. Algunos DE pueden alterar el metabolismo del estradiol, produciendo metabolitos estrogénicos que interfieran con procesos de ovulación y fecundación; modifican la cantidad de receptores hormonales, reduciendo o incrementando su número y por lo tanto alteran la respuesta hormonal; activan mecanismos celulares ligados a cambios en el grado de activación de receptores estrogénicos y/o androgénicos, modificando sistemas neuroendocrinos que pueden afectar la producción normal de ejes hormonales como el tiroideo y reproductor, así como otros sistemas de regulación como el inmune o el nervioso (Azaretzky et al, 2018).

A su vez, interfieren en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), produciendo una perturbación del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, pudiendo perjudicar el crecimiento y el desarrollo de los óvulos, además de cambios en el endometrio, llevando a una reducción de la capacidad reproductiva de la mujer y causando una serie de trastornos en el sistema reproductor femenino (Pan et al., 2024). Los estrógenos juegan un papel esencial en el desarrollo y la fisiología de muchos sistemas de órganos, incluidos los sistemas cardiovascular, reproductivo, endocrino, respiratorio y nervioso, por nombrar algunos (Paterni et al., 2014). Sin embargo, la señalización anormal de los DE puede provocar múltiples trastornos, incluidos varios cánceres (Faltas et al., 2020). De este modo, las consecuencias para la salud sexual y reproductiva de la mujer son variables, y se pueden observar a lo largo de todo el ciclo vital.

La adolescencia es la transición de la niñez a la edad adulta, sujeta a diversos cambios hormonales, físicos y psicológicos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la adolescencia ocurre entre los 10 y 19 años (OMS, 2024). En esta etapa se presenta la menarquía o primera menstruación, la cual es regulada por el eje hipotálamo-hipófisis, en donde participa la hormona GnRH, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), estrógenos y progesterona. Durante la pubertad la liberación de estas hormonas cambia su frecuencia, estableciendo el ciclo menstrual (Ministerio de la Mujer y Equidad de Género, 2022).



Luego, durante la gestación, hormonas como el estrógeno, progesterona, cortisol, prolactina y el lactógeno placentario, se encuentran elevadas (Grattan, 2020). Los estrógenos más importantes producidos en el ovario son el estradiol, el estrona y estriol. Este último, a pesar de ser de baja potencia es altamente producido durante el embarazo (Figuero, 2006). Las principales funciones de los estrógenos durante la gestación son el permitir el crecimiento y vascularización del útero, favorecer la actividad contráctil al cambiar propiedades bioeléctricas y aumentar la elasticidad de vagina y vulva (Gallardo, 2016).

El climaterio es la etapa de transición desde el período reproductivo al no reproductivo. La menopausia corresponde al cese de menstruación por al menos 12 meses y ocurre alrededor de los 45 y 55 años (OMS, 2022), la cual se produce por atresia de los folículos ováricos. Esta etapa del curso de vida de la mujer está caracterizada por la disminución de las concentraciones de estrógenos lo cual implica que se generen cambios en la mujer, tales como alteraciones del ánimo, osteoporosis, aumento de riesgo cardiovascular y alteraciones genitourinarias (Torres, 2018). En ocasiones esta fase puede comenzar en etapas más tempranas de la vida.

Por ejemplo, el uso y exposición crónica a los DE puede causar insuficiencia ovárica primaria (IOP), un trastorno ginecológico caracterizado por la ausencia de la función ovárica normal debido al agotamiento del conjunto de folículos antes de los 40 años (Ding et al., 2020).

De acuerdo con lo presentado, las distintas etapas del ciclo vital de la mujer contienen hitos en los cuales los DE podrían tener consecuencias importantes en la salud, sin embargo, éstas no están del todo descritas.

El objetivo de esta revisión es indagar en la información disponible respecto a los efectos de los DE en la salud de las diferentes etapas del curso de vida de la mujer relacionados a la salud sexual y reproductiva.

Pregunta de investigación:

Es términos generales, ¿Qué efectos tienen los DE en la salud sexual y reproductiva en el curso de vida de la mujer?



Objetivo general:

Analizar los efectos de los disruptores endocrinos en diferentes etapas del curso de vida de la mujer relacionados a la salud sexual y reproductiva, incluyendo ciclo menstrual, la fertilidad, embarazo y lactancia.

Objetivos específicos:

- Identificar los riesgos de los disruptores endocrinos en la salud sexual y ginecológica, salud reproductiva y lactancia, y fertilidad y reproducción.
- Identificar en qué etapa del curso de vida de la mujer hay mayores efectos nocivos de los disruptores endocrinos.



METODOLOGÍA

Paradigma y Enfoque

La investigación se realiza bajo un paradigma positivista, con un enfoque cuantitativo centrado en la objetividad y la observación empírica. Se busca identificar y analizar la evidencia científica disponible sobre la exposición a DE y sus efectos en la salud de las mujeres. Este estudio se basa en la recolección de datos empíricos sobre la presencia de estos compuestos químicos en el entorno y su relación con problemas de salud a lo largo del ciclo vital de la mujer.

Tipo de Estudio

El estudio es de carácter descriptivo, basado en una revisión sistemática de datos cuantitativos que evalúa los efectos generados por la exposición a DE en las mujeres en diferentes etapas de su vida.

Estrategia Metodológica

Se lleva a cabo una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Cochrane Library, Elsevier y NIH, para identificar estudios relacionados con disruptores endocrinos (DE), especialmente Bisfenol A (BPA), parabenos y perfluoroalquiladas (PFOAS).

Se aplican criterios de inclusión y exclusión descritos en la tabla 1.

Por último, se realiza un análisis crítico de los estudios seleccionados, enfocado en la relación entre los DE y los problemas de salud documentados en las mujeres. También se analizan estudios de biomonitoring para identificar niveles de exposición y su correlación con efectos adversos.

Técnica de Recolección de Datos

La recolección de datos se realiza mediante la formulación de la pregunta de investigación: “**¿Qué efectos tienen los disruptores endocrinos en la salud sexual y reproductiva a lo largo del ciclo vital de la mujer?**”. Para ello, se consultan bases de datos científicas como PubMed y Medline, empleando términos de búsqueda específicos y conectores booleanos. La estrategia de búsqueda se estructura con base en el modelo PECOS:



- **P:** Mujeres expuestas a disruptores endocrinos.
- **E:** Efectos de los disruptores endocrinos en la salud sexual y reproductiva.
- **C:** Mujeres no expuestas a disruptores endocrinos.
- **O:** Modificaciones hormonales y alteraciones en el proceso sexual y reproductivo.
- **S:** Estudios de cohorte, estudios caso-control y metaanálisis.

Tabla 1. Resumen de la metodología utilizada en el presente estudio.

Bases de datos	- Pubmed. - Scielo. - Cochrane library. - Elsevier. - Mendeley.
Tipo de documentos	Artículos científicos.
Margen de años de los artículos utilizados	10 años.
Idiomas	- Inglés. - Español.
Criterios Incluyentes	- Artículos desde el año 2014. - Artículos científicos en humanos. - Artículos solo en español o inglés. - Investigaciones sobre BPA, parabenos y/o PFOAS
Criterios excluyentes	- Estudios cuyo texto completo no está disponible - Estudios sin acceso libre
Palabras Claves	"BPA", "Pregnancy", "Endocrine Disruptor", "PFOAS", "Parabens".
Conectores Booleanos	"Y", "O", "or", "and", "not", "no", "and not", "y no".



RESULTADOS

El funcionamiento y desarrollo del sistema reproductivo femenino depende de complejos y coordinados procesos biológicos. Existen estudios epidemiológicos que sugieren una estrecha relación entre la exposición medio ambiental a DEs y subsecuentes secuelas reproductivas tanto en hombres como en mujeres (Sifakis et al, 2017), siendo dependientes del tipo de DE y la etapa del ciclo vital en que ocurre exposición.

Por ejemplo, diversos trabajos han demostrado que la exposición a bisfenol A (BPA) altera la fisiología ovárica, afectando tanto el ovocito como a las células foliculares. Dentro de estas últimas, las células de la granulosa son la mayor fuente de producción de estrógenos y tienen un papel crítico en la correcta maduración ovocitaria y la foliculogénesis normal (Thomas y Vanderhyden, 2006). Simultáneamente, frente a la exposición a BPA se observan modificaciones en la expresión génica y afectación de vías moleculares de señalización claves para la producción hormonal y la correcta fisiología folicular (Shi et al, 2002), originando una alteración estructural y funcional de las células foliculares y, en consecuencia, del folículo ovárico. Este conjunto de efectos podría derivar en la disminución en los niveles de estrógenos, atresia folicular y finalmente, reducción de la reserva ovárica en las mujeres expuestas (Zhou et al, 2016).

Del mismo modo, los ésteres de ácido ftálico o ftalatos son capaces de alterar la expresión de genes relacionados con el ciclo y la supervivencia celular, aumentando la producción de factores pro-apoptóticos e inhibe factores anti-apoptóticos, afectando procesos sensibles a cambios en el control del ciclo celular, como la foliculogénesis. Sin embargo, su relación con una disminución de la reserva ovárica no ha sido determinada (Meling et al, 2019).

A continuación, profundizaremos en los efectos que podrían ocasionar los DE en las distintas etapas del ciclo vital.

En la etapa de infancia y desarrollo puberal se han realizado diversos estudios enfocados principalmente en resultados como pubertad, menarquia precoz o tardía, anticipado desarrollo de caracteres sexuales secundarios y la influencia de la nutrición como factor de riesgo de pubertad precoz y alteración metabólica, sugiriendo que los DEs en esta etapa pueden alterar el inicio de la pubertad, los patrones de desarrollo mamario, pubarquia y la menarquia (Tabla 2).



Tabla 2. Estudios de disruptores endocrinos y el impacto de estos en la etapa de la Infancia y Pubertad.

Autor/año	Etapa del ciclo vital	DE estudiado	Etnia de la población	Variable observada	Efecto del DE
Kasper-Sonnenberg M, et al., 2017.	Infancia	BPA, Ftalatos	Europea (Alemania)	Niveles de DE en orina. Edad de telarquia y pubarquia	Telarquia y pubarquia tardía
Durmaz E, et al., 2018.	Infancia	BPA	Europea-Asia (Turquía)	Niveles de BPA en orina. Edad de telarquia	Telarquia prematura
Berger K, et al., 2019.	Adolescencia	BPA, parabenos, Ftalatos	Latinoamericana	Niveles de DE en muestras de orinas. Edad de menarquia. Edad de pubarquia	BPA y parabenos asociado con menarquia precoz Ftalatos asociados a pubertad tardía
Lee JE, et al., 2019.	Infancia	BPA, Ftalatos de bajo y alto peso molecular	Europa/Asia/ Norteamérica	Muestras de orinas y suero de niveles de DE, desarrollo puberal (Tanner)	Pubarquia tardía, retraso de la menarquia, pubertad y



					pubarquia precoz
Chen et al., 2018.	Adolescencia	BPA	Asia (China)	Niveles de DE en orina y exámenes de laboratorio (E2, FSH, LH, GnRH). Edad de menarquia	Menarquia temprana y desarrollo sexual anticipado
Eckert- Lind C et al., 2020.	Adolescencia	Ftalatos	Latinoamericana	Edad de telarquia	Telarquia precoz
Lucaccioni et al., 2020.	Adolescencia	BPA.	Europea (Italia)	Edad de inicio de la pubertad y desarrollo de características sexuales secundarias	Telarquia prematura y aceleración de la pubertad
Carmen Freire et al., 2024.	Infancia	Bisfenoles (BPA, bisfenol S, bisfenol F) y parabenos	Europa (España)	Desarrollo puberal (Tanner). Edad de telarquia Edad de pubarquia	Pubertad y telarquia precoces
LL Briceño Rodriguez et al., 2024.	Adolescencia	Ftalatos, BPA	América (Estados Unidos)	Edad de telarquia Edad de pubarquia	Efectos antiestrogénicos debido a



					productos de uso común (aceites de lavanda y árbol de té)
Calcarreta et al., 2024.	Infancia	Ftalatos, Bisfenol	Europea/Asia	Edad de telarquia Edad de pubarquia IMC	Influencia de la nutrición en el factor de riesgo de pubertad precoz y alteración metabólica

- BPA: bisfenol A; DE: Disruptor endocrino; E2: Estradiol; FSH: Hormona folículo estimulante, GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina, IMC: Índice de masa corporal, LH: Hormona luteinizante.

Por otro lado, durante la gestación los estudios se han desarrollado en poblaciones europeas/americanas, y reportan resultados como riesgo de parto prematuro (PP), diabetes gestacional (DG), riesgo de aborto y menor duración de lactancia materna (Tabla 3).



Tabla 3. Estudios sobre disruptores endocrinos y el impacto de estos en el periodo del Embarazo y Lactancia.

Autor/año	Etapa ciclo vital	DE estudiado	Etnia de la población	Variable observada	Efecto del DE
Barrett M. Welch et al. 2022	Embarazo	Ftalatos	Estadounidense	Niveles de ftalatos en orina y nacimiento prematuro	Incremento del 14-16% en el riesgo del PP asociado a la exposición a ftalatos
Tridip Mitra et al. 2024.	Embarazo	BPA	Estadounidense/ China	Niveles de glucosa en sangre y BPA en orina	Mayor riesgo de desarrollar DG
Ying Yu Chen. 2022	Embarazo	Ftalatos, parabenos, BPA	China	Niveles de DE en orina	Exposición materna a mayor cantidad de DE durante el primer trimestre puede aumentar riesgo de parto prematuro
Ruth B. Lathi et al. 2014	Embarazo	BPA	Estadounidense	Muestra de suero y concentraciones séricas de BPA conjugado	Mayor riesgo de aborto espontáneo



Yu Han Chiu et al. 2017	Embarazo	BPA	Estadounidense	Muestra de orina durante primer y/o segundo trimestre, niveles de glucosa en sangre y concentraciones de BPA	BPA durante segundo trimestre tiene efecto adverso sobre los niveles de glucosa en sangre
Agnetha Mehlsen et al. 2022	Lactancia	BPA	Danesa	Muestras de orina durante gestación para medir concentraciones de BPA y cuestionarios a los 3 y 18 meses posparto sobre la lactancia materna	Exposición elevada a BPA durante embarazo se asoció con una menor duración de la lactancia materna
Andrea Bellavia et al. 2017	Embarazo	Ftalatos	Estadounidense	Concentraciones urinarias de metabolitos de ftalatos en el primer trimestre e IMC	Gestantes expuestas a mayores concentraciones de ftalatos tendieron a tener un IMC más alto al inicio del embarazo



Kelly K. Ferguson et al., 2019.	Embarazo	Ftalatos	Puertorriqueña	Concentraciones de metabolitos de ftalato en orina	Parto prematuro y reducción de la duración de la gestación
Jiménez-Díaz, 2015.	Embarazo y lactancia	Ftalatos, BPA, parabenos	Estadounidense	DE en muestras humanas (placenta, leche materna, orina, etc.) y su relación con la salud	Alteraciones en el desarrollo hormonal y de tejidos

- DE: Disruptores endocrinos. PP: Parto prematuro. BPA: Bisfenol A. DG: Diabetes gestacional. IMC: Índice de masa corporal.

Por último, durante el climaterio, el foco ha sido puesto en DE como por ejemplo los PFAS, BPA y Ftalatos relacionándolos con resultados como disminución de la reserva ovárica, insuficiencia ovárica prematura (IOP) e inicio temprano de la menopausia (Tabla 4).

Tabla 4. Estudios de disruptores endocrinos y el impacto de estos en la etapa del Climaterio.

Autor/año	Etapa del ciclo vital	DE estudiado	Etnia de la población	Variable observada	Efecto del DE
Ding, N. (2020)	Pubertad hasta menopausia	PFAS	Estados Unidos	Exposición de los PFAS en concentraciones séricas y su efecto en la función ovárica	Menarquia tardía, edad más temprana de inicio de la menopausia, disminución reserva ovárica y



					síntesis hormonas sexuales femeninas
Hannon et al. (2015)	Menopausia	PFAS	Estados Unidos	Exposición a Ftalatos. Edad de menopausia en estudios sanguíneos y muestras de suero	Menopausia temprana
Kowalczyk, (2022).	Pubertad, edad reproductiva y menopausia	PFAS y ftalatos	Polonia	La asociación de los PFAS y ftalatos con la IOP en muestras de suero sanguíneo y líquido folicular	Insuficiencia ovárica prematura (IOP)
Albini et al. (2014)	Menopausia y adultez	BPA y parabenos como xenoestrogenos	Italia	Asociación entre las exposiciones de Bisfenol A y parabenos en muestras de suero y los efectos adversos que causan en el cuerpo humano	Interferencia en el metabolismo y eliminación de estrógenos
Zhang, et al (2018)	Menopausia	PFAS	Nanjing/China	Niveles plasmáticos de	Se pudo determinar las



				PFAS y la asociación entre su exposición y la insuficiencia ovárica prematura (IOP)	probabilidades de desarrollar IOP por exposición a PFAS
Miaofeng et al. (2020)	Menopausia	PFAS	Zhejiang/ China	Concentraciones urinarias de PFAS en mujeres y las probabilidades de desarrollar una insuficiencia ovárica prematura	La exposición a estos DE esta asociada a funciones ováricas deterioradas
Prabhu et al. (2023)	Pubertad, edad reproductiva y menopausia	BPA	Estados Unidos	Efectos de la exposición a BPA y su asociación en mujeres con SOP (síndrome de ovario poliquístico) y su patogénesis evaluada en plasma sanguíneo	Exposición a BPA en mujeres puede alterar las vías metabólicas y contribuir al envejecimiento ovárico, afectando la reserva folicular relacionándose con una menopausia precoz e influencia en la



					patogénesis del SOP
Chow et al. (2016)	Aduldez y Menopausia	Ftalatos y parabenos	Estados Unidos	Niveles séricos de Ftalatos y parabenos y la relación con la exposición de estos DE en cosméticos y artículos de uso común femenino	Ftalatos y parabenos pueden estar asociados con una menopausia precoz debido a su efecto en la función ovárica y su relación con la IOP
Özel et al. (2019)	Aduldez	BPA y ftalatos	China	Concentraciones séricas de ftalatos y BPA y su relevancia con IOP	Los niveles séricos de BPA y metabolitos de ftalato están aumentados en mujeres diagnosticadas con IOP
Ziv-Gal et al. (2016)	Menopausia	Ftalatos	Estados Unidos	Las asociaciones entre los niveles de metabolitos de ftalato en muestras de orina y los sofocos	Una mayor cantidad de metabolitos de ftalato en productos de cuidado personal se asoció con un



				menopáusicos en mujeres de mediana edad generalmente sanas	mayor riesgo de sufrir sofocos
--	--	--	--	--	--------------------------------------

- BPA: Bisfenol A. PFAS: Polifluoroalquilo. IOP: Insuficiencia ovarica primaria. SOP: Síndrome de ovario poliquístico.



ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Infancia y desarrollo puberal

Desde la infancia, un período que abarca desde el nacimiento hasta los 18 años y que se divide en tres etapas: primera infancia (0 a 5 años), infancia (6 a 12 años) y adolescencia (13 a 18 años) (CEPAL, 2021), los niños son muy susceptibles a las exposiciones ambientales, y sus efectos pueden no ser evidentes hasta una edad posterior, pudiendo aumentar el riesgo de varias enfermedades no transmisibles en su vida adulta (Manoj Kumar et al, 2020).

La pubertad es el proceso de cambios físicos entre la infancia y la edad adulta durante el cual los adolescentes alcanzan la madurez sexual y se vuelven capaces de reproducirse. Se considera una de las principales ventanas temporales de susceptibilidad a la influencia de los DE (Lucaccioni et al., 2020).

La creciente preocupación por el momento del desarrollo mamario, adelanto de la telarquia en la infancia y una menarquia precoz en la pubertad, especialmente en relación con la exposición a DE como el BPA, ftalatos y parabenos, ha llevado a investigaciones que buscan entender esta asociación. Diversos estudios se han centrado en investigar la telarquia prematura, telarquia tardía, pubarquia prematura, menarquia precoz o tardía en niñas, y su posible vínculo con los niveles de DE mostrando resultados significativos que contribuyen a la comprensión de la etiología del desarrollo de caracteres sexuales secundarios tempranos y/o tardíos.

Lee et al. (2019) documentaron que, a pesar de la disminución en la edad de inicio de la pubertad, el desarrollo puberal es más lento, cuando hay mayores niveles de PFAS Y ftalatos medidos en orina y suero sanguíneo, sugiriendo un desajuste en los patrones de desarrollo por acción de estos DE. Esto contrasta con los hallazgos de Eckert-Lind et al. (2020), quienes observaron un adelanto en la aparición de la telarquia, disminuyendo en promedio tres meses por década. Ambos estudios apuntan a un fenómeno de cambio temporal en la pubertad; sin embargo, mientras Lee et al. se centran en el ritmo del desarrollo puberal, Eckert-Lind enfatiza la concordancia de los hitos del desarrollo puberal como el crecimiento mamario, aumento del vello corporal, entre otros, sugiriendo que diferentes aspectos del desarrollo puberal pueden verse afectados de variadas maneras por DEs.



Los estudios de Chen et al. (2018) y Durmaz et al. (2018) señalan la asociación significativa entre la exposición al BPA y el desarrollo mamario temprano. Por un lado, se reportan niveles elevados de BPA en orina que se correlacionan con una mayor incidencia de pubertad precoz central idiopática (PPCI) (Chen et al. 2018) mientras que se observaron concentraciones de BPA en orina más altas en niñas con telarquia prematura (Durmaz et al. 2018). Ambos estudios sugieren que el BPA es un factor crítico en el desarrollo mamario, aunque la naturaleza correlacional de estos hallazgos invita a un mayor estudio sobre la causalidad.

Contrastando con lo anterior, otro estudio indica que la exposición a metabolitos de ftalatos estuvo asociada con un desarrollo puberal retrasado en niñas (Kasper-Sonnenberg et al. 2017). Esta discrepancia en los efectos observados entre BPA y ftalatos sugiere que diferentes DE pueden tener impactos diferentes sobre el desarrollo puberal, posiblemente influenciados por factores hormonales y metabólicos. La variabilidad de respuestas entre el sexo y género femenino y masculino también recalca la necesidad de investigar cómo el contexto biológico y social puede moderar los efectos de los DE.

Los estudios de Calcarreta et al. (2024) y Berger et al. (2019) amplían la discusión al identificar la dieta y el uso de productos de cuidado personal como fuentes significativas de exposición a DE. Se destacan el papel de los alimentos procesados y la migración de sustancias de envases plásticos como vías de exposición (Calcarreta et al. 2024), así como el uso de maquillaje y otros productos de belleza se asocia con niveles elevados de metabolitos de ftalatos y parabenos en orina de adolescentes (Berger et al. 2019). Juntos, estos estudios sugieren que la exposición a DE puede ser versátil y que el contexto de vida cotidiana de las niñas podría estar contribuyendo a un mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo puberal como lo es la menarquia precoz y la influencia de la nutrición como un factor de riesgo de pubertad precoz y alteración metabólica.

En conclusión, la relación entre la exposición a DE como el BPA y los ftalatos y el desarrollo puberal en niñas es compleja. Mientras que algunos estudios sugieren un adelanto en la pubertad relacionado con la exposición a BPA, otros señalan efectos contradictorios de los ftalatos. La falta de causalidad establecida y la variabilidad en los resultados enfatizan la



necesidad de más investigaciones que consideren el contexto ambiental, la biología del desarrollo y los hábitos de las niñas y adolescentes.

Embarazo y lactancia

Las exposiciones a DE durante el embarazo y la lactancia pueden alterar significativamente los procesos hormonales en la mujer, afectando su salud tanto a corto como a largo plazo. El impacto de los DE en la salud reproductiva femenina comienza incluso antes de la concepción, afectando la fertilidad de manera significativa (Juarez, 2023).

Durante la gestación, los cambios hormonales son esenciales para el desarrollo fetal y la adaptación materna, por lo que la interferencia de los DE puede desencadenar disfunciones endocrinas y modificar la expresión génica mediante alteraciones en la metilación del ADN. Estos efectos, aunque sutiles, podrían contribuir al desarrollo de complicaciones como desórdenes metabólicos, disfunciones tiroideas o problemas reproductivos posteriores (Navarro, 2023).

La placenta, además de ser un órgano clave en el intercambio de gases y nutrientes entre la madre y el feto, actúa como una barrera protectora fetal durante la gestación. Sin embargo, cuando la mujer se expone a DE, estos pueden alterar el desarrollo placentario a nivel histológico y alterar el entorno hormonal fetal debido a la disfunción de transporte de oxígeno y nutrientes al feto (Isabelle Plante et al, 2022). Este desequilibrio hormonal puede aumentar el riesgo de complicaciones graves, como abortos espontáneos, preeclampsia (PE) y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (Tang et al, 2020).

La exposición materna a los DE se ha convertido en un factor de riesgo para diversas complicaciones durante la gestación, tales como diabetes gestacional (DG). Esta patología se ha transformado en una de las más comunes a nivel mundial, la cual se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se manifiesta o detecta durante el embarazo (MINSAL, 2015). La exposición a DE puede conducir a un metabolismo deficiente de la glucosa, resistencia a la insulina y disfunción de las células β , que culminan en la DG (Miltra et al, 2024). En un estudio que incluyó a 245 gestantes, se solicitó la recolección de muestras de orina durante el primer y segundo trimestre del embarazo. Además, se realizaron mediciones de glucosa en sangre mediante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) y se determinaron las concentraciones



de BPA. Los resultados revelaron la presencia de BPA en el 83% y 78% de las muestras, durante el primer y segundo trimestre, respectivamente. Se concluyó que las concentraciones urinarias de BPA en el segundo trimestre estaban positivamente asociadas con los niveles de glucosa en sangre medidos en ese mismo trimestre (Chiu et al., 2017). Este hallazgo se relaciona con estudios en ratones, donde la administración de BPA durante cuatro días provocó hiperinsulinemia crónica en ratones adultos, seguida de resistencia a la insulina. En el mismo estudio se sugiere que el BPA activa los receptores de estrógeno o actúa a través de vías de señalización independientes de estos receptores, las cuales regulan tanto la homeostasis de la glucosa como la secreción de insulina (Alonso-Magdalena et al., 2006).

Los estudios revisados en la tabla anterior evidencian los efectos de la exposición de gestantes y puérperas a DE, tales como BPA, ftalatos y parabenos en diversas poblaciones de mujeres estadounidenses, chinas y danesas. Un punto en común en estos estudios es que todos concluyen en que la exposición a DE durante la gestación aumenta considerablemente la morbilidad materna, fetal y neonatal. Dentro de los efectos más relevantes destacan el riesgo de DG, parto prematuro, obesidad, aborto espontáneo y dificultades con la producción y mantención de la leche materna.

Por ejemplo, el estudio de Ying Yu Chen en el año 2022 junto al de Kelly Ferguson et al. 2022, señalan que la exposición a químicos como el BPA, parabenos y en especial a los ftalatos, está relacionada con un aumento del riesgo de parto prematuro (Yin Yu Chen, 2022; Ferguson et al, 2019). Ambos estudios indican que las concentraciones elevadas de estos químicos en orina durante la gestación se correlacionan con un incremento del riesgo de parto prematuro, el cual se define como aquel parto que ocurre antes de las 37 semanas de embarazo (OMS, 2023).

Por otro lado, se encontró un estudio que relaciona las elevadas concentraciones de BPA con una disminución de la duración de la lactancia materna, en donde la duración media de lactancia materna exclusiva y de cualquier lactancia materna fue de 11 y 33 semanas respectivamente (Agnetha Mehlsen et al. 2022). Un estudio en ratones preñadas alimentadas con una dieta que contenía BPA tuvo como resultado niveles limitados de prolactina, la cual es la hormona encargada de la producción de la leche materna, asociada a un crecimiento deficiente de las crías a causa de la reducción en la producción de leche. Estos resultados sugieren que,



en humanos, la exposición prenatal a BPA podría tener efectos similares respecto a la producción de leche materna (Matsumoto, C, 2004), sin embargo, no ha sido comprobado.

En consiguiente, los últimos dos artículos revisados abordan el impacto de los DE durante etapas críticas del ciclo vital, como la gestación y la lactancia, resaltando su relevancia para la salud a corto y largo plazo. El primero se centra en mujeres embarazadas en Puerto Rico, donde se encontró que la exposición a ftalatos está asociada con un mayor riesgo de parto prematuro y menor duración de la gestación, especialmente en el segundo trimestre (Ferguson, 2019). Por otro lado, el segundo revisa métodos analíticos para detectar DE como BPA, ftalatos, filtros UV y parabenos en muestras humanas, evidenciando su capacidad para alterar el desarrollo hormonal y de tejidos, con posibles efectos reproductivos, metabólicos y neuroconductuales en la descendencia (Jimenez, 2015).

Climaterio

Los DEs juegan un papel importante en el desarrollo de la menopausia, esto a causa de que puede provocar un envejecimiento prematuro de los ovarios, además de un deterioro de la formación, crecimiento y actividad de los folículos (Kowalczyk A, 2022). Esta alteración puede conducir a una menopausia prematura y temprana, ocurriendo antes los 40 años, a diferencia de una menopausia que debería ocurrir alrededor de los 45 a 55 años. A su vez, una menopausia prematura se asocia a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, trastornos en el estado de ánimo, disfunción sexual, entre otros (Faubion SS, 2015).

Uno de los mecanismos a través de los cuales los DE generan estas complicaciones, es el estrés oxidativo, definido como un desequilibrio entre la capacidad antioxidante y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (NIH, 2024). La metabolización de los DES genera un aumento de ROS, los cuales pueden dañar receptores específicos del ovario, produciendo cambios patológicos (Komar, 2005). De manera específica, los ftalatos están unidos por uniones no covalentes, lo que permite una liberación de sus metabolitos de una manera más sencilla. Estos metabolitos, en especial el ftalato de di (2-ethylhexilo) o DEHP, y ftalato de mono(2-ethylhexilo) o MEHP, inducen estrés oxidativo en los ovocitos, además de inhibir el crecimiento folicular (Cho YJ, 2015), así como perjudicar el ciclo celular e inducir apoptosis en los folículos (Fletcher E, 2022).



El envejecimiento ovárico es un proceso continuo que comprende una disminución gradual tanto de la cantidad como de la calidad de los ovocitos que residen en los folículos presentes en la corteza ovárica (Amanvermez y Tosun, 2016). Lo cual puede llegar a causar problemas cardiovasculares, diabetes, osteoporosis, etc.

Existen cuatro eventos reproductivos importantes durante el proceso de envejecimiento ovárico, que incluyen subfertilidad, esterilidad, inicio de irregularidades en el ciclo y menopausia o incluso insuficiencia/fallo ovárico prematuro (POI/POF) (te Velde y Pearson, 2002), que representan las características clínicas clave del envejecimiento ovárico. Entre estos, la menopausia es el paso final en el proceso.

Los estudios incluídos en esta revisión (tabla 4) demuestran una marcada prevalencia de los ftalatos como los principales DE que afectan negativamente durante la etapa de climaterio, además del BPA y parabenos, en menor medida, evidenciándose en distintos estudios realizados en países como Estados Unidos, China y Polonia. El principal efecto encontrado fue un deterioro en la función ovárica de forma prematura, afectando al eje hormonal hipotálamo-hipófisis-gonadal, además de otras glándulas encargadas de la función endocrina, lo que predispone un desarrollo de una insuficiencia ovárica precoz, es decir, una disminución de los folículos antrales y de hormonas sexuales como estradiol y un aumento de la hormona FSH, interfiriendo con el correcto metabolismo de las hormonas responsables de la función ovárica.

Los DE alteran la función de hormonas esteroidales, como estrógenos y andrógenos, lo que conduce a trastornos de la fertilidad, además de afectar al hipotálamo y glándula pituitaria, los cuales están directamente relacionados con la formación de hormonas relacionados con la creación de hormonas responsables de la modulación de los ovarios, úteros, y la secreción de hormonas reproductivas de las mujeres (Kowalczyk, 2022). Diversos estudios transversales, han identificado asociaciones de mayor exposición a PFAS con menarquia tardía, menstruación irregular, ciclos más largos, edad más temprana de la menopausia y niveles reducidos de estrógenos y andrógenos. También los PFAS podrían disminuir la reserva ovárica y reducir la síntesis de hormonas endógenas (Ding N, 2020). Además, niveles elevados de PFAS, pueden ser una consecuencia del cese de la lactancia y la menstruación, ya que recientemente se ha evidenciado que ambos son modos de excreción de PFAS y se asocian a la menopausia temprana. Las mujeres con niveles más altos de PFAS reportan una menopausia más temprana



en comparación con las mujeres con niveles más bajos de PFAS (Neff et al, 2022). También, niveles séricos de BPA y metabolitos de ftalatos están aumentados en mujeres con diagnóstico de IOP. Sin embargo, el ftalato de mono-butilo (MBP) es el más significativo de ellos puesto que puede ser un factor de riesgo que contribuya al desarrollo de IOP (Özel et al, 2019).

Se ha demostrado que dosis bajas de xenoestrógenos, estos son compuestos químicos sintéticos o naturales de plantas u otras sustancias, los cuales son suficientes para producir efectos adversos sobre la ecología y la salud humana, ya que se acumulan rápidamente en el tejido adiposo, e interfieren con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, unión, acción o eliminación de los estrógenos transmitidos por la sangre presentes naturalmente en el cuerpo y que son responsables de los procesos de homeostasis, producción y desarrollo (Albini et al, 2014).

En un estudio realizado en Nanjing, China, se demostró que, al medir concentraciones plasmáticas de 120 mujeres con IOP y 120 mujeres sanas, se pudo determinar las probabilidades de desarrollar IOP por exposición a PFAS (Zhang, et al, 2018). En otro estudio realizado en Zhejiang, China, se asocia la exposición a ftalatos a funciones ováricas deterioradas. Se evaluaron concentraciones en orina de metabolitos producidos por este DE y las probabilidades de desarrollar una IOP. También se evaluó la correlación de la exposición a ftalatos con niveles hormonales. Se reclutaron un total de 173 casos de IOP y 246 mujeres de control. Se determinaron las concentraciones urinarias de 8 metabolitos de ftalato y de niveles séricos de hormonas ováricas. El ftalato de monoisobutilo (MiBP) fue el metabolito con la concentración mediana más alta de 27,23 µg/g de creatinina en todo el grupo, estas concentraciones están asociadas significativamente con mayores probabilidades de IOP, ya que la relación estradiol/FSH, un marcador de la función ovárica se asoció negativamente bajo la influencia de los metabolitos mencionados, en altas concentraciones. (Cao Miaofeng, et al, 2019). Otra investigación, realizada en Estados Unidos, se estudió la concentración urinaria de BPA, el estrés oxidativo estimado por los niveles urinarios de MDA y 8-OhdG, y la inflamación evaluada por los recuentos de leucocitos en sangre y los niveles de PCR sérica; y se llega a la conclusión que una exposición al BPA se asoció claramente con el estrés oxidativo y los marcadores inflamatorios en mujeres posmenopáusicas, pero no en mujeres premenopáusicas ni en hombres adultos. Este resultado sugiere que los efectos del BPA en la salud serían diferentes según el



sexo y el estado menopáusico en mujeres (Yang et al, 2009). Continuando con los demás estudios, esta investigación muestra que una mezcla de ftalatos y algunos niveles de metabolitos de ftalatos individuales están asociados con bochornos en mujeres de mediana edad. Esta observación es consistente con estudios que indican que algunos metabolitos de ftalatos, pero no todos, están asociados con determinados resultados reproductivos (Ziv-Gal et al, 2016).

Se sugiere una asociación positiva entre las sustancias polifluoroalquiliadas (PFC) y la menopausia; sin embargo, al menos parte de la asociación puede deberse a una causalidad inversa. Independientemente de la causa subyacente, las mujeres parecen tener concentraciones más altas de PFC después de la menopausia. El análisis de causalidad inversa indicó asociaciones positivas entre los cuatro PFC que examinaron y la tasa de hysterectomía, y mostró que estos niveles de PFC aumentaron con el tiempo desde la menopausia natural. En conjunto, los resultados de estos dos análisis adicionales sugieren que la asociación entre los PFC y la menopausia puede reflejar la acumulación de PFC entre las mujeres que no los excretaban a través de la menstruación. Sin embargo, debido al carácter transversal de los datos de la investigación no se puede confirmar la dirección de estas asociaciones (Taylor et al, 2013).

Limitaciones

En primer lugar, durante las etapas de infancia y pubertad, a pesar de la creciente evidencia, muchos estudios enfrentan limitaciones, como tamaños de muestra pequeños y la falta de controles adecuados. La variabilidad en los métodos de medición y análisis también puede influir en los resultados, lo que resalta la necesidad de estándares más rigurosos en la investigación sobre DE. Además, la interacción entre la exposición a tipos de DE y factores como el índice de masa corporal, sugiere que la obesidad puede actuar como un modificador en la relación entre DE y el desarrollo puberal (Carmen Freire et al 2024).

Por otro lado, en la etapa del embarazo y lactancia, las principales limitaciones de los estudios revisados incluyen el sesgo geográfico, ya que la mayoría de ellos se centraron en países más desarrollados como lo es EE. UU y China, lo cual podría no representar a otros países. Por otra parte, la imposibilidad de realizar estudios experimentales en gestantes representa una limitación significativa, pues, aunque los estudios en animales resultan útiles para conocer los efectos potenciales de los DEs, las diferencias fisiológicas entre especies dificultan



aplicar los efectos observados a humanos. Además, la exposición controlada de DEs en estos permite establecer relaciones de causalidad bajo condiciones claras y específicas, lo que no puede replicarse en estudios observacionales en seres humanos, ya que son múltiples los factores asociados.

Con respecto a las limitaciones en la etapa de climaterio, destaca una gran cantidad de estudios no concluyentes, además del sesgo geográfico, incorporando datos de Estados Unidos, China y países europeos, dejando de lado poblaciones similares a Chile, como la latinoamericana. Además, la cantidad de estudios realizados en esta etapa de vida fue considerablemente menor con respecto al de las demás etapas del ciclo vital. Asimismo, la fecha de algunos estudios es de 10 años, o más, por lo cual los resultados podrían, o no, representar la situación actual.



CONCLUSIÓN

A través de esta revisión podemos concluir que los DE afectan la salud de la mujer dependiendo de la etapa del ciclo vital, con diversas consecuencias como menarquia precoz, telarquia y pubarquia tardía, riesgo de parto prematuro y aborto espontáneo, diabetes gestacional, menor duración de la lactancia materna e insuficiencia ovárica prematura. Lográndose el objetivo principal de analizar los efectos de los DEs en las distintas etapas del curso de vida de la mujer.

La infancia y pubertad son las etapas más vulnerables a los efectos de los DEs debido a la susceptibilidad del sistema endocrino en desarrollo y la alta exposición a estos compuestos que favorecen su bioacumulación. Durante estas fases, los DEs, como el BPA, los ftalatos y los parabenos, interfieren con el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, alterando hormonas esenciales como la GnRH, FSH y LH, lo que afecta el desarrollo sexual y la maduración folicular. Estas alteraciones se asocian a pubertad precoz, menarquia temprana y telarquia prematura, aumentando el riesgo de enfermedades metabólicas y reproductivas futuras. Además, los ftalatos inducen estrés oxidativo y apoptosis folicular, impactando la calidad de los ovocitos desde edades tempranas. Estos efectos no solo afectan el desarrollo inmediato, sino que predisponen a infertilidad, menopausia temprana y enfermedades crónicas en la adultez.

Estos resultados evidencian la necesidad de establecer políticas públicas que permitan reducir la exposición a DEs y fomentar prácticas seguras y preventivas. Además, los hallazgos de esta revisión aportan nuevas perspectivas teóricas que contribuyen al avance del conocimiento sobre los efectos de los DEs en la salud de la mujer, sirviendo como base para futuras investigaciones e iniciativas.

En términos de prevención, es crucial implementar políticas públicas que fomenten el uso de materiales libres de DE en envases y productos de cuidado personal, fortalecer la regulación sobre el etiquetado y comercialización de sustancias químicas, e incorporar programas educativos sobre los riesgos asociados a los DE en la población general y en los profesionales de la salud.



El rol de la matrona en Chile es fundamental frente a esta problemática, debido a la responsabilidad profesional en la atención integral de la salud reproductiva. La matrona puede desempeñar un papel esencial en la educación sanitaria, el seguimiento clínico y la promoción de entornos saludables para reducir la exposición a DE. Esto incluye la capacitación en la identificación de riesgos ambientales, la promoción de alternativas más seguras en el uso de productos y alimentos, y la orientación hacia estilos de vida que minimicen la exposición.

Sin embargo, es importante destacar la deficiencia de estudios en Latinoamérica y particularmente en nuestro país, reforzando la importancia de continuar explorando el efecto de estas sustancias químicas en las distintas etapas de la vida de la mujer, y la necesidad de mayor conciencia social y científica sobre los riesgos involucrados.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albini, A., Rosano, C., Angelini, G., Amaro, A., Esposito, A., Maramotti, S., Noonan, D., & Pfeffer, U. (2014). Regulación hormonal exógena en células de cáncer de mama mediante fitoestrógenos y disruptores endocrinos. *Química Medicinal Actual*, 21(9), 1129-1145. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660291>
- Alonso-Magdalena, P., Morimoto, S., Ripoll, C., Fuentes, E., & Nadal, A. (2006). El efecto estrogénico del bisfenol A altera la función de las células beta pancreáticas in vivo e induce resistencia a la insulina. *Perspectivas de salud ambiental*, 114(1), 106–112. <https://doi.org/10.1289/ehp.8451>
- Azaretzky, M., Ponzo, O. J., Viale, M. L., Fernandez, G., I., Sedlinsky, C. E., Lasaga, M., Lewitan, G. E., Pozniak, S., Leiderman, S., & Scaglia, H. E. (2018). Disruptores endocrinos: Guía de reconocimiento, acciones y recomendaciones para el manejo médico. *Revista Argentina De Endocrinología Y Metabolismo*, 55(2). http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342018000200021
- Bellavia, A., Hauser, R., Seely, E., Meeker, J., Ferguson, K., McElrath, T., James-Todd, T. (2017). Concentraciones de metabolitos de ftalato en orina y peso materno durante el embarazo temprano, 1347-1355. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438463917301852?via%3Dhub>
- Berger, K. P., Kogut, K. R., Bradman, A., She, J., Gavin, Q., Zahedi, R., Parra, K. L., & Harley, K. G. (2018). El uso de productos de cuidado personal como predictor de las concentraciones urinarias de ciertos ftalatos, parabenos y fenoles en el estudio Hermosa. *Revista de ciencia de la exposición y epidemiología ambiental*, 29(1), 21–32. <https://doi.org/10.1038/s41370-017-0003-z>
- Calafat, A. M., Weuve, J., Ye, X., Jia, L. T., Hu, H., Ringer, S., Huttner, K., & Hauser, R. (2009). Exposición al bisfenol A y otros fenoles en bebés prematuros de la unidad de cuidados intensivos neonatales. *Perspectivas de salud ambiental*, 117(4), 639-644. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800265>
- Calcaterra, V., Cena, H., Loperfido, F., Rossi, V., Grazi, R., Quatrale, A., De Giuseppe, R., Manuelli, M., & Zuccotti, G. (2024). Evaluación de ftalatos y bisfenol en alimentos: riesgos



de pubertad precoz y obesidad de aparición temprana. *Nutrientes*, 16(16), 2732. <https://doi.org/10.3390/nu16162732>

Chen, Y., Xiao, H., Namat, A., Liu, J., Ruan, F., Xu, S., Li, R., & Xia, W. (2022). Asociación entre la exposición trimestral a trece sustancias químicas disruptoras endocrinas y el parto prematuro: comparación de tres modelos estadísticos. 851(Pt 2), 158236. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158236>

Chiu, Y. H., Mínguez-Alarcón, L., Ford, J. B., Keller, M., Seely, E. W., Messerlian, C., Petrozza, J., Williams, P. L., Ye, X., Calafat, A. M., Hauser, R., James-Todd, T., & for EARTH Study Team (2017). Concentraciones de bisfenol A en orina específicas del trimestre y niveles de glucosa en sangre entre mujeres embarazadas de una clínica de fertilidad. *La revista de endocrinología clínica y metabolismo*, 102(4), 1350–1357. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00022>

Cho YJ, bin PS, Han M. El ftalato de di-(2-ethylhexilo) induce estrés oxidativo en células del estroma endometrial humano *in vitro*. *Mol Cell Endocrinol* (2015). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766500/>

Chow, E. T., & Mahalingaiah, S. (2016). Cosmetics use and age at menopause: is there a connection? *Fertility And Sterility*, 106(4), 978-990. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.020>

Comisión The Lancet. (2017). Comisión Lancet sobre contaminación y Salud. En *The Lancet*. https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/stories/commissions/pollution-2017/spanish_translation-1508337442280.pdf

Colborn, T., & Peterson, J. (2020). Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos. (44), 53. <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E35/P1-E35-S2799-A619.pdf>

De Palma, C. (2021). Bisfenol A: Presencia en alimentos y toxicidad. En *Universidad de Sevilla*. <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/132754/DE%20PALMA%20CARDENAS%20CRISTINA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Diccionario de cáncer del NCI. (n.d.). Cancer.gov. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/estres-oxidativo>



- Ding, N., Harlow, S. D., Randolph, J. F., Jr, Loch-Caruso, R., & Park, S. K. (2020). Sustancias perfluoroalquilos y polifluoroalquilos (PFAS) y sus efectos sobre el ovario. Actualización sobre reproducción humana, 26(5), 724-752. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa018>
- Durmaz, E., Asci, A., Erkekoglu, P., Balcı, A., Bircan, I., & Koçer-Gumusel, B. (2018). Niveles de bisfenol A en orina en niñas turcas con telarquia prematura. Toxicología humana y experimental. 37(10), 1007–1016. <https://doi.org/10.1177/0960327118756720>
- Eckert-Lind, C., Busch, A. S., Petersen, J. H., Biro, F. M., Butler, G., Bräuner, E. V., & Juul, A. (2020). Tendencias seculares mundiales en la edad de inicio de la pubertad evaluadas según el desarrollo mamario en niñas. JAMA Pediatrica, 174(4), e195881. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5881>
- Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Consecuencias a largo plazo para la salud de la menopausia prematura o temprana y consideraciones para su manejo. *Climaterio* (2015). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25845383/>
- Faltas, C. L., LeBron, K. A., & Holz, M. K. (2020). Señalización de estrógenos no convencionales en la salud y la enfermedad. Endocrinología, 161(4). <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa030>
- Ferguson KK, Rosen EM, Rosario Z, Feric Z, Calafat AM, McElrath TF, Vélez Vega C, Cordero JF, Alshawabkeh A, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth in the PROTECT birth cohort. Environ Int. 2019 Nov; 132:105099. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6754790/>
- Figuero, E., Prieto, I., & Bascones, A. (2016). Cambios hormonales asociados al embarazo. Afectación gingivo-periodontal. *Scielo*, 18(2). https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852006000200005
- Fletcher E, Santacruz-Márquez R, Mourikes V, Neff A, Laws M, Flaws J. Efectos de las mezclas de ftalatos en la foliculogénesis y esteroidogénesis ovárica. *Toxics* (2022). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35622664/>
- Fuentes, N., & Silveyra, P. (2019). Mecanismos de señalización del receptor de estrógenos. Avances en química de proteínas y biología estructural. 135-170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>



- García, J., Gallego, C., & Font, G. (2015). Toxicidad del Bisfenol A: Revisión. (145), 160. <https://rev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/hemeroteca/vol32-2/vol%2032-2-144-160.pdf>
- Grattan DR, Ladyman SR. (2020) Cambios neurofisiológicos y cognitivos en el embarazo. Handb Clin Neurol. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736755/>
- Hager, E.; Chen, J.; Zhao, L. (2022). Mini Revisión: Exposición a parabenos y cáncer de mama. Revista internacional de investigación ambiental y salud pública. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031873>
- Hannon, P. R., y Flaws, J. A. (2015). Los efectos de los ftalatos en el ovario. *Frontiers In Endocrinology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00008>
- Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V., & Angerer, J. (2007). Ftalatos: Toxicología y exposición. Revista Internacional de Higiene y Salud Ambiental, 210(5), 623–634. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.07.011>
- Ho, S., Cheong, A., Adgent, M. A., Veevers, J., Suen, A. A., Tam, N. N., Leung, Y., Jefferson, W. N., & Williams, C. J. (2016). Factores ambientales, epigenética y origen del desarrollo de los trastornos reproductivos. Toxicología Reproductiva, 68, 85–104. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.011>
- International Diabetes Federation. (2021). Diabetes gestacional. <https://idf.org/es/about-diabetes/gestational-diabetes/>
- Jiménez-Díaz, I., Vela-Soria, F., Rodríguez-Gómez, R., Zafra-Gómez, A., Ballesteros, O., & Navalón, A. (2015). Analytical methods for the assessment of endocrine disrupting chemical exposure during human fetal and lactation stages: a review. *Analytica chimica acta*, 892, 27–48.
- Kasper-Sonnenberg, M., Wittsiepe, J., Wald, K., Koch, H. M., & Wilhelm, M. (2017). Exposición prepuberal a ftalatos y bisfenol A y desarrollo puberal. *PLoS ONE*, 12(11), e0187922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187922>
- Komar CM. Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y función ovárica: implicaciones para la regulación de la esteroidogénesis, la diferenciación y la remodelación tisular. *Reprod Biol Endocrinol* (2005). <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-3-41>
- Konieczna A, Rutkowska A, Rachon D. Riesgo para la salud por exposición al bisfenol A (BPA). (2015). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813067/>



- Kowalczyk A, Wrzecińska M, Czerniawska-Piątkowska E, Araújo JP, Cwynar P. Consecuencias moleculares de la exposición a sustancias tóxicas para el sistema endocrino de las mujeres. *Biomed Pharmacother* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113730>
- Lathi, R. B., Liebert, C. A., Brookfield, K. F., Taylor, J. A., vom Saal, F. S., Fujimoto, V. Y., & Baker, V. L. (2014). Bisfenol A conjugado en suero materno en relación con el riesgo de aborto. 102(1), 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.024>
- Lee, J. E., Jung, H. W., Lee, Y. J., & Lee, Y. A. (2019). Exposición temprana a sustancias químicas que alteran el sistema endocrino y desarrollo puberal en niñas. *Anales de endocrinología y metabolismo pediátricos*, 24(2), 78–91. <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.2.78>
- Matsumoto, C., Miyaura, C., Ito, A (2004). El BPA en la dieta suprime el crecimiento de las crías recién nacidas debido al suministro insuficiente de leche materna en ratones, 50 (3), 315-318. https://library.dphen1.com/documents/papers/Matsumoto_JHealthSci_50_2004.pdf
- Mehlsen, A., Hollund, L., Boye, H., Frederiksen, H., Andersson, A., Bruun, S., Hurby, S., Jensen, T., Timmermann C (2022). Exposición al bisfenol A durante el embarazo y duración de la lactancia materna. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935121017722?via%3Dihub>
- Miaofeng, C., Wuye, P., Xueyou, S., Chunming, L., Jianhong, Z., & Jing, L. (2020). Los niveles urinarios de metabolitos de ftalato en mujeres se asocian con el riesgo de insuficiencia ovárica prematura y hormonas reproductivas. *Chemospher* e, 242. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125206>
- Mitra, T., Gulati, R., Ramachandran, K. et al. Sustancias químicas disruptoras endocrinas: diabetes gestacional y más allá. *Diabetol Metab Syndr* 16, 95 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01317-9>
- Ministerio de la Mujer y la Equidad de Género. (2022). Guía de salud menstrual: La tribu (p.26). <https://minmujeryeg.gob.cl/wp-content/uploads/2022/11/Guia-de-Salud-Menstrual-la-tribu.pdf>
- Ministerio de Salud de Chile. (2015). Guía Perinatal 2015. https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf



Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental. (2024, julio). Disruptores endocrinos.

Institutos Nacionales de Salud (NIH). Recuperado de
<https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine>

Navarro Lafuente, F. (2023). *Efectos de los disruptores endocrinos durante el ciclo vital reproductivo* (Tesis doctoral, Universidad de Murcia). Digitum.
https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/132894/1/Navarro-Lafuente-Fuensanta_TD_2023.pdf

Neff, A. M., Laws, M. J., Warner, G. R., & Flaws, J. A. (2022). Los efectos de la exposición a contaminantes ambientales sobre el envejecimiento reproductivo y la transición a la menopausia. *Informes actuales de salud ambiental*, 9(1), 53-79. <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00334-y>

Organización Mundial de la Salud. (s. f.). Salud del adolescente. https://www.who.int/es/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1

Özel, Ş., Tokmak, A., Aykut, O., Aktulay, A., Hançerlioğulları, N., & Ustun, Y. E. (2019). Niveles séricos de ftalatos y bisfenol-A en pacientes con insuficiencia ovárica primaria. *Endocrinología ginecológica*, 35(4), 364-367. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534951>

Pan, J., Liu, P., Yu, X., Zhang, Z., & Liu, J. (2024). El papel adverso de los disruptores endocrinos en el sistema reproductivo. *Fronteras en endocrinología*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1324993>

Paterni, I., Granchi, C., Katzenellenbogen, J. A., & Minutolo, F. (2014). Receptores de estrógeno alfa (ER α) y beta (ER β): ligandos selectivos de subtipo y potencial clínico. *esteroides*, 90, 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.012>

Plante, I., Winn M. L., Vaillancourt C., Grigorova P., Parent L. (2022). Matar dos pájaros de un tiro: El embarazo es una ventana sensible para efectos endocrinos tanto en la madre como en el feto, p. 7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935121017369?via%3Dihub>

Prabhu, N. B., Vasishta, S., Bhat, S. K., Joshi, M. B., Kabekkodu, S. P., Satyamoorthy, K. y Rai, P. S. (2023). Firmas metabólicas distintivas en el plasma sanguíneo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico expuestas al bisfenol A. *Environmental Science And Pollution Research*, 30(23), 64025-64035. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-26820-w>



Pombo Arias, Manuel, et al. "Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos." vol. 11, no. 2, 2020, p. 33.

<https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E35/P1-E35-S2799-A619.pdf>

Poormoosavi, S., Behmanesh, M., Janati, S., & Najafzadehvarzi, H. (2019). Nivel de bisfenol A en el líquido folicular y suero y morfología de los ovocitos en pacientes sometidas a tratamiento de FIV. *J Salud Reproductiva Familiar*, 13(3).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072031/>

Puche-Juarez, M., Toledano, J. M., Moreno-Fernandez, J., Gálvez-Ontiveros, Y., Rivas, A., Diaz-Castro, J., & Ochoa, J. J. (2023). El papel de los disruptores endocrinos en la gestación y el embarazo. *Nutrientes*, 15(21), 4657. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/21/4657>

Saal, F. S. V., Akingbemi, B. T., Belcher, S. M., Birnbaum, L. S., Crain, D. A., Eriksen, M., Farabollini, F., Guillette, L. J., Hauser, R., Heindel, J. J., Ho, S., Hunt, P. A., Iguchi, T., Jobling, S., Kanno, J., Keri, R. A., Knudsen, K. E., Laufer, H., LeBlanc, G. A., Zoeller, R. T. (2007). Bisfenol de Chapel Hill: Declaración de consenso de un panel de expertos: integración de mecanismos, efectos en animales y potencial de impacto en la salud humana a los niveles actuales de exposición. *Toxicología Reproductiva*, 24(2), 131-138.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.005>

Scaglia, H., Chichizola, C., Franconi, M., Ludueña, B., Mastandrea, C., & Scaglia, J. (2008). Disruptores endocrinos. Composición química, mecanismo de acción y efecto sobre el eje reproductivo. *Hospital Italiano De La Plata Y Alkemy-Center Lab*, 24(2), 74–86.
https://www.samer.org.ar/revista/numeros/2009/vol24_n2/6 disruptores endocrinos.pdf

Sifakis, S., Androutsopoulos, V. P., Tsatsakis, A. M., & Spandidos, D. A. (2017). Exposición humana a sustancias químicas disruptivas endocrinas: efectos en los sistemas reproductivos masculinos y femeninos. *Toxicología y Farmacología Ambiental*, 51, 56–70. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.024>

Sheehan, D. M., Willingham, E., Gaylor, D., Bergeron, J. M., & Crews, D. (1999). No hay una dosis umbral para la reversión sexual de embriones de tortuga inducida por estradiol: ¿cuán poco es demasiado? *Perspectivas de salud ambiental*, 107(2), 155-159.
<https://doi.org/10.1289/ehp.99107155>

Shi, J., Liu, C., Chen, M., Yan, J., Wang, C., Zuo, Z., & He, C. (2020). Los efectos de interferencia del bisfenol A en la síntesis de hormonas esteroideas en las células de la granulosa del ovario humano. *Toxicología Ambiental*, 36(4), 665–674. <https://doi.org/10.1002/tox.23070>



- Tang, Z. R., Xu, X. L., Deng, S. L., Lian, Z. X., & Yu, K. (2020). Disruptores endocrinos estrogénicos en la placenta y el feto. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 21(4), 1519. <https://doi.org/10.3390/ijms21041519>
- Taylor, K. W., Hoffman, K., Thayer, K. A., & Daniels, J. L. (2013). Sustancias químicas polifluoroalquiladas y menopausia en mujeres de 20 a 65 años. *Perspectivas de salud ambiental*, 122(2), 145-150. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306707>
- Torres, A. & Torres, M. (2018). Climaterio y menopausia. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000200051
- Thomas, F. & Vanderhyden, B. (2006). Interacción entre células de la granulosa y ovocitos durante el desarrollo folicular del ratón: regulación de la expresión del ligando kit y su papel en el crecimiento de los ovocitos. *Reprod Biol Endocrinol*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1481519/>
- Turan S. (2021). Alteradores endocrinos y óseos. Mejores prácticas e investigación. *Endocrinología clínica y metabolismo*, 35(5), 101495. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101495>
- Gallardo K. (2016). Cambios fisiológicos del embarazo. *Síntesis Médica: Tratados por Especialidad*. <https://sintesis.med.uchile.cl/tratados-por-especialidad/tratados-de-ginecologia-y-obstetricia/13754-cambios-fisiologicos-del-embarazo>
- Universidad de Illinois College of Agricultural, Consumer and Environmental Sciences. (2024, June 5). Un estudio revela cómo los "químicos permanentes" pueden afectar la salud del corazón en las mujeres mayores. *CienciaDiaria*. <https://www.sciencedaily.com/releases/2024/06/240605161205.htm>
- Wang, W., Craig, Z. R., Basavarajappa, M. S., Hafner, K. S., & Flaws, J. A. (2012). El ftalato de mono-(2-etilhexilo) induce estrés oxidativo e inhibe el crecimiento de los folículos antrales ováricos de ratón1. *biología de la reproducción*, 87(6). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.102467>
- Welch, B. M., Keil, A. P., Buckley, J. P., Calafat, A. M., Christenbury, K. E., Engel, S. M., O'Brien, K. M., Rosen, E. M., James-Todd, T., Zota, A. R., Ferguson, K. K., Pooled Phthalate Exposure and Preterm Birth Study Group, Alshawabkeh, A. N., Cordero, J. F., Meeker, J. D., Barrett, E. S., Bush, N. R., Nguyen, R. H. N., Sathyannarayana, S., Swan, S. H., ... Schmidt, R. J. (2022). Asociaciones entre biomarcadores urinarios prenatales de exposición a ftalatos y parto prematuro: Un estudio conjunto de 16 cohortes



estadounidenses. JAMA pediatrics, 176(9), 895–905.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2252>

Yang, Y. J., Hong, Y., Oh, S., Park, M., Kim, H., Leem, J., & Ha, E. (2009). La exposición al bisfenol A está asociada con el estrés oxidativo y la inflamación en mujeres posmenopáusicas. Investigación ambiental, 109(6), 797-801.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.04.014>

Zhang, S., Tan, R., Pan, R., Xiong, J., Tian, Y., Wu, J., & Chen, L. (2018). Asociación de sustancias perfluoroalquilos y polifluoroalquilos con insuficiencia ovárica prematura en mujeres chinas. La revista de endocrinología clínica y metabolismo, 103(7), 2543-2551.
<https://doi.org/10.1210/jc.2017-02783>

Zhou, W., Fang, F., Zhu, W., Chen, Z., Du, Y., & Zhang, J. (2016). Bisfenol A y reserva ovárica en mujeres infériles con síndrome de ovario poliquístico. Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública, 14(1), 18.
<https://doi.org/10.3390/ijerph14010018>

Ziv-Gal, A., Gallicchio, L., Chiang, C., Ther, S. N., Miller, S. R., Zaccur, H. A., Dills, R. L., & Flaws, J. A. (2016). Niveles de metabolitos de ftalatos y sofocos menopáusicos en mujeres de mediana edad. Toxicología reproductiva, 60, 7681.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.02.001>