



*DISRUPTORES ENDOCRINOS EN BOTELLAS PLÁSTICAS PET Y SUS EFECTOS
EN LA REPRODUCCIÓN*

Heidy Gabriela Ortegata Iza
Paula Valentina Pamplona Suárez

Docente Asesor:
Patricia Cifuentes Prieto
MSc Microbiología

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Bacteriología y Laboratorio Clínico
Monografía
Bogotá, D.C
2024

Dedicatoria

A nuestros padres por los sacrificios emocionales y físicos que realizaron para vernos hoy donde estamos, por las enseñanzas, los valores, por brindarnos la vida, y permitir que la vivamos según nuestras decisiones siempre apoyadas por ustedes y de su mano, por ser los dos pilares más fuertes sobre los que edificamos nuestra historia, por los consejos y la motivación para continuar cada paso de este gran viaje... nunca alcanzarán las palabras para agradecer tanto amor.

Han sido cinco años llenos de esfuerzos y sacrificios, lágrimas, amaneceres sin dormir llenos de café, los cuales terminan aquí, y por eso este triunfo es para nosotras, por demostrarnos que somos capaces de obtener aquello en lo que creemos y confiamos, en que cada proceso vale la pena, que la historia de nuestra vida solo podemos escribirla nosotras... con nuestras acciones y ahora siendo el profesional ético y humano que siempre soñamos.

Agradecimientos

En primera instancia agradecemos a Dios, por permitirnos culminar esta gran etapa en nuestra vida profesional, por brindarnos la fortaleza cuando a punto de caer hemos estado, y por los triunfos que hemos obtenido a lo largo de este hermoso camino.

A nuestros padres por las palabras de aliento y el amor que nos han brindado, por ser un apoyo en la carrera, por demostrarnos la gran fe que tienen en nosotras.

A los docentes por cada enseñanza, explicación y exigencia, especialmente a nuestra asesora de modalidad de grado Patricia Cifuentes por permitirnos hoy, cultivar este gran proceso de su mano y sabiduría.

A nuestros amigos por las risas, las lágrimas, los consejos, los trabajos en equipo y las celebraciones que hicieron de nuestro camino por la universidad un sano lugar para compartir, y por haber culminado juntos este gran objetivo, e incluso por convertirse en la familia que elegimos.

Tabla de contenido

Índice de figuras	6
Resumen	7
Introducción	8
Objetivos	10
1. Antecedentes	11
2. Marco teórico	14
2.1 Eje hipotálamo hipófisis gonadal (HHG).....	14
2.2 Eje hipotálamo hipófisis ovario (HHO)	15
2.3 Sistema reproductor femenino.....	15
2.4 Efectos de los disruptores en el sistema reproductor femenino.....	16
2.5 Sistema reproductor masculino.....	17
2.6 Efectos de los disruptores en el sistema reproductor masculino.....	18
2.7 Definición de disruptor endocrino.....	19
2.8 Clasificación de disruptores endocrinos.....	20
2.9 Mecanismos de acción.....	21
2.10 Componentes químicos de los envases PET.....	22
2.11 Disruptores endocrinos presentes en plásticos.....	23
2.11.1 Bisfenol A.....	23
2.11.2 Ftalatos.....	24
3. Marco legal	27
4. Diseño metodológico	28
4.1 Tipo de investigación y enfoque.....	28
4.2 Universo.....	28
4.3 Población y muestra.....	28
4.4 Métodos.....	28
5. Resultados	29
6. Discusión	32
7. Conclusiones	40
8. Bibliografía	41

Índice de figuras

Figura 1. Órganos genitales femeninos.....	16
Figura 2. Órganos genitales masculinos.....	18
Figura 3. Origen de los disruptores endocrinos.....	21
Figura 4. Estructura Bisfenol A.....	25
Figura 5. Estructura 17-beta-estradiol.....	26
Figura 6. Distribución de la literatura por año.....	29
Figura 7. Distribución geográfica de los estudios de DE en PET.....	30
Figura 8. Distribución de la bibliografía por temática de interés.....	30



Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Bacteriología y Laboratorio Clínico

*DISRUPTORES ENDOCRINOS EN BOTELLAS PLÁSTICAS PET Y SUS EFECTOS EN LA
REPRODUCCIÓN*

Resumen

Actualmente el consumo de bebidas en envase de plástico ha ido en aumento, a pesar de la emisión de la ley en el presente año respecto a la prohibición de la producción y utilización de plásticos de un solo uso. Estos envases siguen siendo usados en el empaque de alimentos y bebidas con el riesgo de que los componentes del envase migren hacia el producto a consumir. La problemática consiste en que parte de los componentes que conforman este tipo de envases son tóxicos y aparecen en los listados internacionales como disruptores endocrinos (DE).

Dos de estos compuestos son el Bisfenol-A (BPA) y los Ftalatos que han sido causantes de actividad disruptora en humanos, ocasionando diversas patologías, y alteraciones a nivel reproductivo en hombres y mujeres, como lo es síndrome de ovario poliquístico, disminución en el recuento de espermatozoides, cáncer de mama, próstata, entre otras patologías.

El presente trabajo permite recopilar información de diferentes fuentes sobre los posibles efectos que pueden presentar dichos compuestos en la reproducción humana. Así mismo, exponer el alcance legislativo nacional vigente con el que se busca minimizar el uso de los envases PET. De esta manera visibilizar ante la comunidad científica y el sector de la industria las consecuencias y desventajas que tiene la fabricación y utilización de envases plásticos de un solo uso.

Palabras clave: botellas, disruptor endocrino, PET, plástico, reproducción.

Estudiantes: Heidi Gabriela Ortegata Iza

Paula Valentina Pamplona Suarez

Asesora: Patricia Cifuentes Prieto

Fecha: 26/04/2024

Introducción

Se tiene la percepción de que las botellas plásticas no generan daño en la salud, sin embargo, con el paso del tiempo se ha identificado que sus componentes tienen efectos negativos sobre el organismo, pues algunos de estos tienen la capacidad de actuar como disruptores endocrinos y no ser detectados, ocasionando una alteración hormonal del organismo.

Los disruptores endocrinos son definidos por la sociedad de endocrinología como “sustancias presentes en el ambiente, alimentos y productos de consumo que interfieren con la biosíntesis, el metabolismo o la acción hormonal, provocando una desviación del control homeostático o reproducción normales”. Estos disruptores se pueden encontrar en diferentes productos usados y/o consumidos por las personas a diario. Cabe resaltar que estos disruptores pueden ser sintéticos, es decir, producidos por el hombre o naturales (proviene del organismo) por lo que, todo el tiempo se está expuesto a estos agentes.

En estudios previos, se ha demostrado la presencia de efectos tóxicos en la salud humana y el mayor impacto negativo se asocia con el sistema endocrino; pues ha sido posible identificar la gran afinidad por parte de los Disruptores Endocrinos por las células lipofílicas del cuerpo, siendo un indicador de mayor riesgo en mujeres pues el contenido de grasa aumenta con la edad; se presume que una vez se logra la adolescencia las mujeres adquieren mayor cantidad de grasa corporal con respecto a los hombres y esta relación se mantiene, estimaciones sustentadas en estudios previos sostienen que la mujer posee 20-25% de grasa aproximadamente, mientras que el hombre supone un 15% máximo.

Sin embargo, y teniendo conocimiento de dicha problemática no existía una ley en Colombia que exigiera a los productores de estos envases informar en las etiquetas la composición química para la elaboración de estos productos; fue hasta el 7 de Julio de 2022 que el Congreso de la República expidió la **Ley 2232 de 2022** "*por medio de la cual se establecen medidas tendientes a la reducción gradual de la producción y consumo de ciertos productos plásticos de un solo uso y se dictan otras disposiciones*", aquí se enlistan los productos que deben acoplarse al uso de otro tipo de envase o implementos de empaques que emplean para su almacenamiento, entre ellos se mencionan bebidas.

Actualmente, se presenta un aumento considerable en el consumo de alimentos empacados en envases plásticos viéndose la necesidad de realizar estudios en torno a su proceso de fabricación y a los componentes de estos envases. En la literatura se evidencian reportes frente a los principales componentes vinculados en el proceso de elaboración de envases plásticos entre los que se conocen los que están formados por cadenas moleculares complejas, que pueden ser de origen natural, o de origen sintético, como lo es el poliestireno o el nylon; Estos materiales son implementados a manera de resinas, las cuales se presentan en forma de esferas, polvos o en disolución.

El presente trabajo pretende profundizar en la composición de las botellas plásticas, el mecanismo de acción de las sustancias en el cuerpo humano específicamente en el sistema reproductor femenino y masculino, a través del análisis de estudios previos, recopilando y sintetizando la información de mayor relevancia, para dar a conocer y entender los efectos que trae consigo el uso continuo de envases plásticos de un solo uso.

Abordando el gran consumo de bebidas envasadas en recipientes plásticos, se plantea la problemática generada por la presencia de disruptores endocrinos Bisfenol A (BPA) y Ftalatos en botellas de plástico PET, y la forma en que alteran la salud reproductiva.

Objetivos

General

- Determinar los disruptores endocrinos presentes en las botellas plásticas PET y sus posibles efectos en el sistema reproductor humano

Específicos

- Identificar los componentes utilizados en la fabricación de botellas plásticas PET y la relación con la Disrupción Endocrina en el organismo humano.
- Establecer los efectos en los que se ven involucrados los disruptores presentes en botellas plásticas PET y su repercusión en la salud reproductiva.

1. Antecedentes

Desde hace muchos años se ha identificado el Bisfenol-A (BPA) como uno de los xenoestrógenos sintéticos con mayor uso en el mundo. Se estima que la producción anual es de 3.8 millones de toneladas; así mismo este producto es conocido como un disruptor endocrino generador de gran toxicidad en los humanos.

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) de Estados Unidos y la EFSA de Europa (Autoridad para la Seguridad de los Alimentos Europeos), han realizado varias menciones del Bisfenol-A (BPA) como uno de los componentes de mayor uso en la fabricación de productos plásticos para almacenamiento de alimentos; dicha afirmación ha generado controversia por la preocupación frente a las implicaciones en salud que genera este componente y las sustancias liberadas en los alimentos contenidos en aquellos envases producidos desde este componente, tomando como base la imprecisión de los protocolos y la aplicación de técnicas de baja sensibilidad para facilitar la detección de efectos adversos letales originados por esta sustancia.

El Ministerio de Ambiente Español, en el año 2009 mencionó el impacto en los puntos ambientales afectados por el sector de los polímeros, entre ellos altas emisiones gaseosas conocidas como compuestos orgánicos volátiles (COVs), aguas residuales con mayores descargas de compuestos orgánicos, cantidades grandes de disolventes usados, alta presencia de residuos no reciclables, y especialmente por el alto consumo energético presente en el sector.

En un estudio realizado por *Blanco en el 2012*¹ se analizó la competencia de la implementación del polietileno pues al ser blando, este tiene baja temperatura de fusión; pero, al unirse al PET su rigidez incrementa, garantizando su idoneidad para la producción de envases plásticos.

Gutiérrez-Pescador, 2013 y *Madrigal-Cardiel et al., 2022*² afirmaron en torno a las propiedades biológicas del PET que es un plástico resistente al ataque microbiológico, con mínimo riesgo de proliferación de bacterias, hongos o parásitos vinculados a la putrefacción.

Refiriéndose a la capacidad de larga vida útil, conservando sus características con el paso del tiempo.

Dentro de las principales menciones efectuadas por *Sebastián Mas, Jesús Egido, Emilio González-Parra, en 2017³* frente a los efectos sobre el aparato reproductor, se ha asociado un incremento de espermatozoides inmaduros en roedores por exposición a altas dosis de BPA. Los efectos en roedores neonatos presentaron variaciones en base a la cantidad de BPA administrado. A exposiciones de 2 mg/Kg el peso de la próstata adulta evidenció un aumento y a 10 mg/Kg se interrumpió el desarrollo adecuado de la próstata. Además demostraron la relación entre la administración de 10 mg/Kg de BPA en ratas macho y el aumento de la susceptibilidad de la glándula prostática en la edad adulta a la carcinogénesis hormonal, menores recuentos de esperma y niveles de testosterona, con un efecto significativo en la fertilidad.

Wang y colaboradores⁴ en 2019 realizaron un estudio empleando como muestra tejido gonadal donde lograron observar una reducción en la maduración de las células germinales masculinas. Los resultados de la histología testicular sugieren que, después de la exposición a BPA, las espermátidas y los espermatoцитos desaparecieron, adicionalmente el índice gonadosomático en los peces machos se redujo significativamente en comparación con el control.

Diaz, 2018⁵ mencionó una posible agrupación de disruptores endocrinos clasificados en cuatro grandes grupos: **compuestos naturales** (estrógenos de plantas, genisteína y coumestrol), **farmacéuticos** (dietilestilbestrol y etinil estradiol), **contaminantes ambientales** (DDT, Bifenilos policlorados, dioxinas y PHAs) e importantes **sustancias químicas de la industria** (alquilfenoles y Bisfenol A).

Bhatnagar y Anastopoulos en el año 2017⁶ realizaron investigaciones en donde se evidencia que el BPA puede alterar la actividad de las células y acciones como el metabolismo de la tiroides y rutas de hormonas andrógenas. Esta publicación cuestiona la presencia, uso y potenciales efectos peligrosos del BPA y sugiere vías para reducir la exposición de los humanos y el medio ambiente a este compuesto.

*Kanchanamayoon, Prapatpong, Chumwangwapee, & Chaithongrat en 2012*⁷ en diversos estudios a nivel mundial como el realizado en Tailandia analizaron los siguientes compuestos: DMP, DEP, DBP y DEHP en agua embotellada, con dos tipos de materiales: tereftalato de polietileno (PET) y polietileno (PE), encontrando la mayor frecuencia en DMP, seguido de DEP, DEHP y DBP, con valores de 58%, 33%, 25% y 17%, respectivamente. En Arabia Saudita y Jordania, de seis marcas de agua embotellada envasadas en PET y PE, se evaluaron seis ftalatos (DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP y ftalato de di-n-octilo (DOP, por sus siglas en inglés)), encontrando la mayor concentración en el BBP⁸. El estudio implementó la técnica de HPLC para la determinación cualitativa de los ftalatos por técnicas cromatográficas, para analizar los tiempos de retención de cada uno de los ftalatos; el objetivo fue establecer un método idóneo para determinar las concentraciones de ftalatos en las bebidas, en favor de estudios de toxicidad a causa de los ftalatos en los humanos, encontrando valores desde 1,2 hasta 13,9µm/L de cada compuesto, mientras que el valor total de la concentración de ftalatos oscilo sobre 8,1 y 19,8µm/L; a pesar de la simplicidad del método, logró evidenciar la miscibilidad en agua de algunos ftalatos imposibilitando su detección; aunque los hallazgos se encuentran por debajo de las ingestas diarias tolerables; estas leves concentraciones pueden acumularse en individuos considerados susceptibles como gestantes, mujeres y bebés generando afectaciones en la salud.⁹

A nivel nacional las afectaciones en la salud humana que pueden ser atribuidas a Disruptores Endocrinos presentes en los envases plásticos son desconocidas; pero a nivel Mundial esta problemática tiene mayor relevancia como lo afirma *Institute for Plastics Testing and Plastics Engineering* el cual para el año 2000 hizo referencia hacia el crecimiento productivo de los países desarrollados como por ejemplo Alemania, Japón, EEUU, y el desplazamiento hacia las zonas económicamente emergentes tales como países asiáticos y de Sudamérica; también por la transferencia de la tecnología por parte de las transnacionales de ingeniería vinculadas a la producción de fibras de PET; en conjunto con la necesidad de evolucionar hacia un escenario tecnológico y por último, el crecimiento e innovación continua en las economías de producción a gran escala.

2. Marco teórico

Diversos estudios evidencian las alteraciones en el funcionamiento del sistema reproductor a causa de los disruptores endocrinos (DE), en hombres y en mujeres; aunque se documenta mayor nivel de afectación en mujeres al estar expuestas de manera constante a estas sustancias, pueden llegar a presentar embarazos ectópicos, abortos espontáneos, problemas de fertilidad, cáncer (de seno, vagina o cérvix), o en el caso de estar embarazadas, estas sustancias pueden pasar a través de la vía materno-fetal ocasionando alteraciones en el feto; en los hombres se ha demostrado que compuestos como el Bisfenol-A y los ftalatos ocasionan problemas en el organismo como alteración en el espermograma, atrofia gonadal y cáncer testicular y próstata.

2.1 Eje Hipotálamo - Hipófisis - Gonadal (HHG)

Aquellas funciones relacionadas con la reproducción sexual se encuentran direccionadas por este eje HHG, al cual también se le conoce como el eje reproductivo; este principalmente se compone por el hipotálamo, hipófisis (glándula pituitaria), el cerebro y las gónadas (testículos y ovarios).¹⁰

Del eje HHG se conoce que el mediador y regulador de estimulación neuronal, hormonal y ambiental en la reproducción es el hipotálamo (ubicado debajo del cerebro); por ello, el eje HHG participa en funciones como la producción de gametos, y síntesis de hormonas en las gónadas (esenciales para la producción de espermatozoides y óvulos).¹⁰

En la neurona GnRH se genera la hormona liberadora de gonadotropina, esta se excreta de manera pulsátil, hacia la glándula pituitaria para regular la liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), estas hormonas son secretadas al torrente sanguíneo para actuar en las gónadas, puntualmente en la creación de gametos y esteroides.¹⁰

2.2 Eje Hipotálamo - Hipófisis - Ovario (HHO)

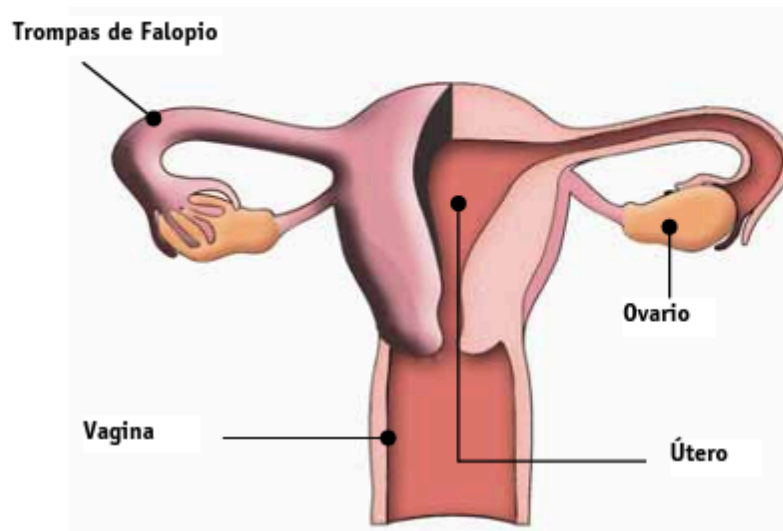
En el sexo femenino la actividad sexual y reproductiva, se orienta principalmente a un ciclo reproductivo, caracterizado por sucesos fisiológicos generados en el ovario, organizado por ciclos a causa de variaciones hormonales, con el fin de finalizar cada ciclo, en la capacidad de reproducción.

*Strauss y Barbieri, 2013*¹⁰ describieron detalladamente este eje y como actúa de manera similar al eje HHG, pero su efecto final se evidencia en los ovarios, propiciando la secreción de la hormona FSH y la hormona LH; estas generan el desarrollo de folículos dentro del ovario para la secreción de estradiol, y esta cumple dos funciones, pues actúa como feedback positivo sobre el hipotálamo y la hipófisis, y por otro lado, indican el inicio de la pre-ovulación; así mismo la LH tiene la función principal al iniciar la etapa de ovulación de los ovocitos maduros; allí aparecen los estrógenos y progesterona, funcionando como feedback negativo para inhibir la GnRH¹⁰ a nivel del hipotálamo, para dar espacio a la fecundación; de no presentarse la gestación, las hormonas secretadas disminuyen y se impide la inhibición, originando un nuevo ciclo reproductivo.

2.3 Sistema reproductor femenino

En los órganos genitales femeninos están: la vagina, el útero, trompas de falopio y ovarios. Los ovarios son glándulas presentes en la mujer donde se forman los óvulos y se producen las hormonas estrógeno y progesterona en una sección endocrina; mientras que en su parte externa representa las dos terceras partes del ovario y es allí donde hay producción de óvulos; están ubicados en la parte superior del útero.

Figura 1. Órganos genitales femeninos



Fuente: Imagen digital. SlideShare. 2015.

https://www.mhe.es/cf/ciclos_serviciosocioculturales/8448183231/archivos/Anexo_Aparato_genital_Anatomia_fisiologia_y_patologias.pdf

2.4 Efectos de los disruptores en el sistema reproductor femenino

La exposición a DE, se relaciona con la pubertad precoz, reducción de la fecundidad y fertilidad, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, cáncer de mama, entre otros.

- **Pubertad precoz:** Se relaciona desde la exposición prenatal y continúa durante la primera infancia ante la exposición a DE estrogénicos. Recientemente se ha señalado que la exposición a químicos ambientales podría condicionar cambios en la acción molecular que podrían potencialmente modificar el desarrollo de la pubertad, siendo apreciable en el aumento de peso corporal, alteración de la glándula mamaria y tracto genital femenino.¹³
- **Reducción de la fecundidad:** Se debe a daños en los óvulos y a la alteración del ciclo menstrual que se relacionan con la alteración de procesos neuroendocrinos que regulan la ovogénesis, siendo el caso del eje HHO en el que la inhibición en la secreción hormonal de FSH y LH evita la formación de folículos ováricos para continuar con el ciclo reproductivo. Se mencionan sustancias como organoclorados, como posibles alterantes de estos procesos.¹³
- **Reducción de la fertilidad:** La exposición a DE se relaciona con abortos espontáneos, embarazos ectópicos, muerte fetal, partos pretérmino, desarrollo de

patologías como Endometriosis. Algunos DE asociados son el Bisfenol A, compuestos organoclorados (DDT, pentaclorofenol y PCBs, PCDF), bifenilos polibromados, entre otros.

- **Síndrome de ovario poliquístico:** Es una alteración endocrina que afecta varios sistemas orgánicos y provoca alteraciones como disfunción menstrual, infertilidad, acné, obesidad, etc. Se relaciona con un exceso de andrógenos entre los cuales se incluye retardantes de llama como el hexabromociclododecano y agentes bactericidas como el triclosán.
- **Endometriosis:** Está relacionada con la exposición al Bisfenol A y B, ftalatos, plaguicidas, organoclorados, bifenilos polibromados y policlorados.
- **Cáncer de mama:** Se relaciona con la exposición a DE estrogénicos, como bifenilos policlorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, dioxinas, furanos clorados y parabenos.

2.5 Sistema reproductor masculino

El aparato reproductor masculino consituido por los testículos, las vías espermáticas y el pene. Los testículos son las gónadas masculinas que se constituyen por una masa de túbulos seminíferos, en donde se forman los espermatozoides, además entre los túbulos se encuentran unas células intersticiales (Leydig) que son las que producen las hormonas sexuales masculinas (andrógenos y testosterona). También tiene células de Sertoli las cuales secretan la inhibina, que es una hormona no esteroidea.

Figura 2. Órganos genitales masculinos



Fuente: Imagen digital. SlideShare. 2015.

https://www.mhe.es/cf/ciclos_serviciosocioculturales/8448183231/archivos/Anexo_Aparato_genital_Anatomia_fisiologia_y_patologias.pdf

2.6 Efectos de los disruptores en el sistema reproductor masculino

En los hombres la exposición a DE se asocia con la reducción de la capacidad reproductiva como la disminución de la calidad del semen e incluso infertilidad, aparición de tumores de células germinales de los testículos; y en caso de lograrse la fecundación, se puede presentar afectación directa en el feto alterando el desarrollo fetal, ocasionando malformaciones tales como la criptorquidia y la hipospadia.

- **Criptorquidia:** Esta alteración se presenta cuando no se genera el descenso testicular de uno o ambos testículos, se atribuye dicha patología por la exposición a PCBs, bifenilos polibromados (PBDE), hexaclorobenceno (HCB), y algunos plaguicidas.
- **Hipospadia:** Es la posición anormal de la apertura de la uretra, en este caso la acción de las hormonas andrógenas es esencial para la adecuada ubicación de la apertura de la uretra, por ello ante una disminución considerable de andrógenos la apertura uretral puede ubicarse por debajo del pene o cerca del escroto.

- **Cáncer de testículo y próstata:** Se han relacionado varios DE organoclorados incluyendo el PCBs y plaguicidas.

“Trabajos y estudios epidemiológicos han sugerido el deterioro de los sistemas reproductivos, al denotar una caída en el recuento espermático en países y áreas geográficas de Dinamarca, Francia, Bélgica, Gran Bretaña, Holanda y Canadá, en la literatura se ha documentado un estudio efectuado en 61 países, sobre la disminución del volumen espermático. Entre 1949 y 1990, se observó que el volumen espermático disminuyó de 3,4 a 2,75 ml por cada eyaculación, presentando recuentos en espermatozoides de 113 a 66 millones de espermatozoides/ml. La pubertad precoz, se ha sugerido no solo en EE.UU sino también en Grecia, EE.UU, Japón, China y Marruecos”¹⁴.

2.7 Definición de Disruptor endocrino

A través del tiempo diferentes organizaciones han dado una definición según lo consideran, por ejemplo, para la Agencia de Protección Ambiental (EPA), un disruptor endocrino “Es un agente que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, unión o eliminación de hormonas naturales presentes en el organismo que son responsables del mantenimiento de la homeostasis, la reproducción, el desarrollo y/o el comportamiento”, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) los define como “sustancia química, o mezcla de sustancias, que alteran la función del sistema endocrino causando efectos adversos sobre el propio organismo, su progenie o la población”.

Básicamente, los disruptores endocrinos son sustancias químicas que actúan a concentraciones muy bajas alterando la función normal de las hormonas en el cuerpo.

Principalmente a nivel reproductivo, se ha demostrado que actúan como agonistas-antagonistas de andrógenos o estrógenos generando un desequilibrio fisiológico en el eje reproductivo. Se ha relacionado con afectación a los fetos durante el embarazo, pueden llegar a generar infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, abortos, alteraciones menstruales, entre otros.

Ingresan al cuerpo a través de vía oral, por aspiración o por absorción en la piel, de una manera bastante fácil, ya que son usados en una gran variedad de herbicidas, fungicidas,

insecticidas, en la producción de plástico, cosméticos y alimentos. Se pueden encontrar también en agua contaminada y productos de higiene personal.

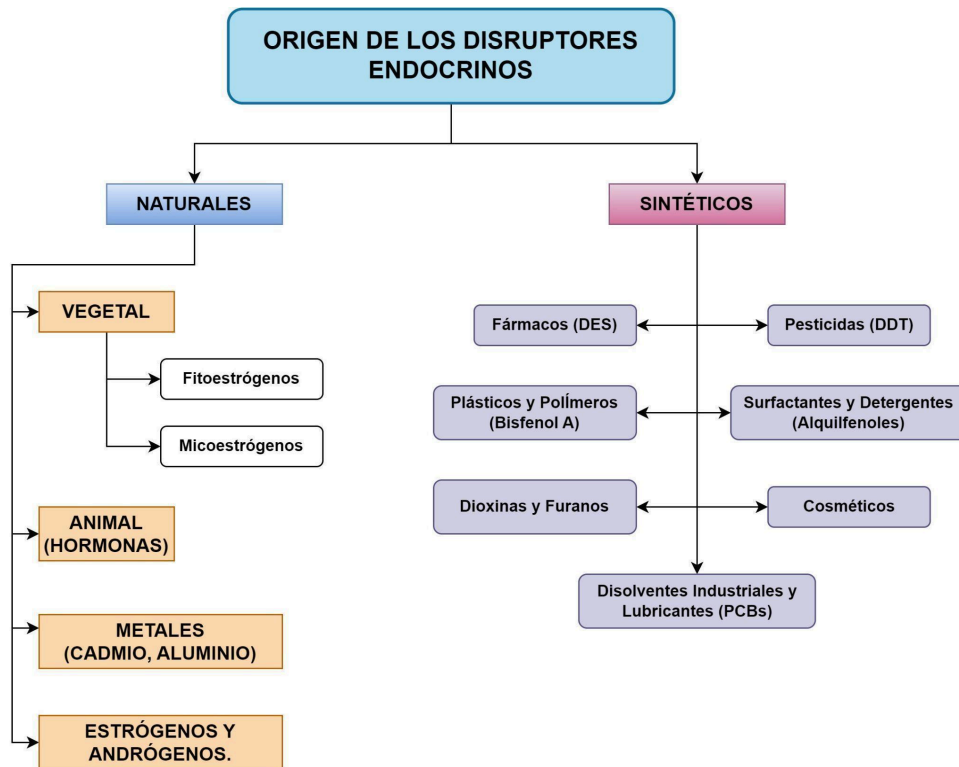
El número de disruptores endocrinos crece con el pasar de los años, abarcando productos químicos creados por la humanidad, como también muchos naturales que se encuentran en el medio ambiente.

2.8 Clasificación de disruptores endocrinos

Se pueden clasificar en naturales o sintéticos.

- **Naturales:** Son aquellos que se producen de manera natural, en este orden se mencionan aquellos generados por mohos, plantas y humanos, todas liberadas al ambiente y a su vez posibles contribuyentes de alteraciones en el eje-hipotálamo-hipófisis en los humanos.
- **Sintéticos:** Se encuentran en productos de uso sintético desarrollados y usados en diferentes procesos como agentes Biocidas, fitosanitarios, cosméticos como los parabenos, también en plásticos como el bisfenol A y ftalatos, en plaguicidas como los disolventes industriales y lubricantes (PCBs), en agentes farmacéuticos como el dietilestilbestrol, y medicamentos sintéticos con alta actividad hormonal como los anticonceptivos hormonales.

Figura 3. Origen de los disruptores endocrinos.



Tomado y modificado de: (2018) “Consecuencias de la exposición materno-infantil a disruptores endocrinos: Impacto en el ámbito de los trastornos reproductivos” Universidad de Cantabria.

2.9 Mecanismo de acción

Se quiere conocer el proceso biológico y mecanismo de acción de los DE, al bioacumularse y presentarse en altas concentraciones en el cuerpo humano; en la literatura se han descrito diferentes factores por los cuales estos disruptores generan una alteración hormonal, todos al menos la mayoría llegan a cuatro mecanismos de acción principales.

- Mimetizan la acción de las hormonas generando un efecto agonista un ejemplo son los que actúan como estrógenos, algunos de estos compuestos son el DDT, PCBs y muchos fitoestrógenos.
- Bloqueadores o neutralizantes de la acción de las hormonas que tiene un efecto antagonista como los antiestrógenos y antiandrógenos.
- Alteran su patrón de síntesis y metabolismo.
- Modulan los niveles de receptores correspondientes.

Algunos disruptores tienen la capacidad de actuar en múltiples maneras dependiendo de la concentración en la que se encuentren, y sus efectos se pueden presentar en diferentes niveles; como puede ser el nivel periférico al modificar la biosíntesis, el transporte o el metabolismo de los esteroides; otro nivel es en el órgano blanco al inhibir o activar los receptores, viendo la afectación en la actividad transcripcional de los mismos receptores.¹⁵

2.10 Composición química de los envases PET

Comúnmente el plástico se emplea en varios sectores industriales, fundamentado en las propiedades de los componentes, tratamientos y procedimientos aplicados a las materias primas para generar productos plásticos, destacan la plasticidad, facilitando su maleabilidad, tratamiento y fabricación; soportan de manera aceptable los estiramientos, golpes, presiones, producidos por la capacidad de una resistencia mecánica aceptable, y considerando que una de las características de mayor relevancia es la resistencia ante agentes corrosivos y/o atmosféricos; además de ser ligeros.

Desde la producción industrial de las botellas plásticas se han vinculado en el grupo de los Termoplásticos, allí se encuentran derivados del petróleo, **POLIETILENO PE**, que se presenta en dos maneras: Polietileno de baja Densidad (**PEBD o LDPE**) típicamente empleado en la producción de bolsas y Polietileno de Alta Densidad (**PEAD o HDPE**) ampliamente usado en la industria de envases, garrafas y botellas. En el segundo grupo se identifica el **POLIETILENO TEREFTALATO (PET)** específicamente relacionado con fabricación de botellas de bebidas carbonatadas, películas fotográficas, cintas de grabación, en fibra textil y botellas de agua.

Por lo anterior el PET se considera un tipo de poliéster, obtenido mediante un proceso de Policondensación entre el ácido tereftálico y el etilenglicol. Una vez obtenido el material, puede procesarse de diferentes maneras para así obtener productos derivados: mediante técnicas como inyección, extrusión, termoconformado, inyección y soplado, soplado de preforma, etc. Además, para lograr la transparencia del material se debe enfriar rápidamente después del tratamiento.

2.11 Disruptores endocrinos presentes en plásticos

A nivel industrial en el mundo se destaca en gran medida, la presencia del Bisfenol A y los ftalatos, que han sido aislados en distintos productos e insumos; por ende, su estudio ha sido de gran relevancia e importancia clínica y científica.

2.11.1 Bisfenol A

El Bisfenol A conocido como BPA, es una sustancia química usada en la elaboración de envases de plásticos y resinas. Se emplea en la fabricación del policarbonato y se usa con el objetivo de otorgar flexibilidad. Estos envases son de uso común para el almacenamiento de bebidas, que al estar en contacto directo estas pequeñas partículas del BPA se unen a las bebidas y de esta forma ingresan al cuerpo humano.

Este BPA puede ingresar al cuerpo por vía oral y dérmica, pues es un químico que está presente también en el medio ambiente, aire, polvo y agua. Al ingresar al cuerpo por vía oral es metabolizado en forma hidrosoluble BPA-glucurónido (BPAG) en las paredes del intestino y del hígado por una enzima llamada uridinadifosfatoglucurosil transferasa (UGT) y posteriormente un 80% es excretado a través de la orina.

El BPA hace parte de los disruptores endocrinos que actúan como mimetizador de las hormonas y es responsable de cambio de comportamiento, diabetes, obesidad, reducción de la cantidad de esperma, cáncer de mama y de próstata.

Comenzó a ser prohibido en distintos países, siendo Canadá el primer país en prohibir la venta de biberones que contengan BPA; sin embargo, la unión europea establece un límite de 0,05mg de BPA por kilogramo de alimento esto se estableció en el Reglamento UE de 12 de febrero del 2018.

Específicamente para Colombia según el numeral 5 del artículo 12 de la Resolución 4143 del 7 de diciembre de 2012, expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social, se prohíbe el uso de BPA para que esté en contacto con alimentos y bebidas de consumo humano.

2.11.2 Ftalatos

Los ftalatos también conocidos como ésteres de ácido ftálico se emplean en la industria como químicos plastificantes y como conservantes debido a su capacidad antioxidante. Se pueden clasificar en categorías de alto y bajo peso molecular. Para el caso de los de alto peso molecular son los que comúnmente se encuentran en envases para el almacenamiento de alimentos, incluidas las botellas de agua y otras bebidas.

Ingresan al organismo por vía oral y la acción tóxica conocida se da por el metabolito DEHP que ejerce la toxicidad sobre el eje reproductivo femenino como masculino. Según la FDA hay dos factores determinantes a la exposición de los ftalatos, el primero la sensibilidad que presenta la persona frente al ftalato y el segundo factor, es la dosis que ha recibido el cuerpo.

En Colombia, el párrafo del artículo 5 de la Resolución 3388 de 2008 del Ministerio de la Protección Social, estableció la prohibición el uso del ftalato como materia prima en la fabricación, importación y comercialización en el territorio nacional de juguetes que sean destinados a ser introducidos en la boca por niños menores de 3 años, al considerar esta población de alta sensibilidad para presentar intoxicación y su fácil acceso por vía oral.

Los ftalatos en plásticos usualmente están combinados, por lo que existen diferentes tipos conocidos como: el ftalato de bis(2-etilhexilo) (DEHP), el ftalato de dimetilo (DMP), el ftalato de dietilo (DEP), el ftalato de diisobutilo (DiisoBP) y el ftalato de dibutilo (DBP).

- **Ftalato de bis(2-etilhexilo) (DEHP):** Es una sustancia química elaborada por el ser humano que se encuentra en el medio ambiente a niveles muy bajos de concentración e ingresa al cuerpo principalmente por el consumo de bebidas almacenadas en plásticos. Su toxicidad afecta el desarrollo del feto y se vincula con la disminución de testosterona y movilidad de espermatozoides en hombres. La Agencia de Protección Ambiental (EPA) limita la cantidad de DEHP que puede estar presente en el agua potable a 6 partes de DEHP por billón de partes de agua (6 ppb)¹⁶.

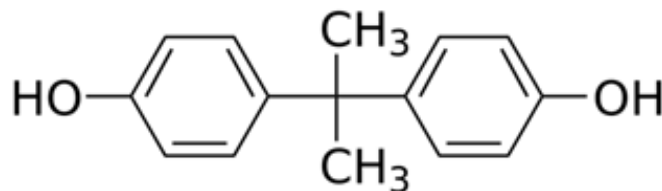
- **Ftalato de dimetilo (DMP):** Es un líquido aceitoso o sólido empleado como plastificante y solvente. Sus riesgos en la salud son a largo plazo y en relación con la reproducción podría llegar a disminuir la fertilidad masculina y femenina.
- **Ftalato de dietilo (DEP):** Es un líquido sintético que se usa comúnmente para dar flexibilidad a los plásticos. La exposición principalmente se da al ingerir bebidas contaminadas.

Como tal no hay información que demuestre que este ftalato tiene repercusiones en la salud. Estudios realizados con animales no evidencian la información necesaria para establecer un efecto adverso de este líquido en los seres humanos.

- **Ftalato de diisobutilo (DiisoBP):** Sustancia orgánica que basada en estudios con animales es tóxica teniendo efectos en la reproducción humana, principalmente repercute en el desarrollo del feto y perjudica la fertilidad.¹⁷
- **Ftalato de dibutilo (DBP):** Sustancia química que se añade a los plásticos duros para ablandarlos. El DBP parece tener relativamente poca toxicidad, y se necesitan grandes cantidades para causar daño. No se han descrito efectos adversos en seres humanos, sin embargo, en estudios con animales, se ha visto afectada la capacidad de reproducción.¹⁸

Tanto el BPA como los ftalatos, tienen un gran parecido a las hormonas naturales del sistema reproductivo, por lo que pueden llegar a generar confusión a las células y de esta forma actuar sin que las células en el cuerpo lo impidan, sobre todo si se encuentran en altas concentraciones.

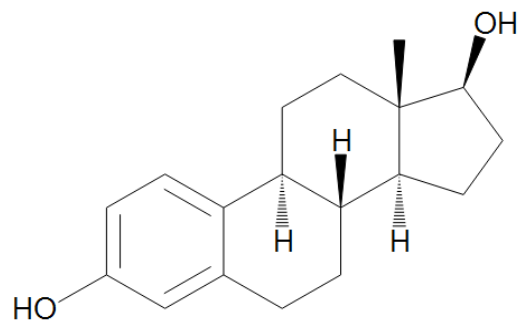
Figura 4. Estructura Bisfenol A



Fuente: Imagen digital. ResearchGate.

https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estructura-quimica-del-Bisfenol-A-4-4-propano-2-2-diil-difenol_fig1_332082978

Figura 5. Estructura 17 beta-estradiol



Fuente: Imagen digital. LGC Standard.

<https://www.lgcstandards.com/PE/es/17-beta-Estradiol/p/DRE-C13213100>

3. Marco legal

Marco normativo sobre envases, empaques o envolturas que entren en contacto con alimentos

- **Ley 2232 del 07 de julio de 2022:** "Por medio de la cual se establecen medidas tendientes a la reducción gradual de la producción y consumo de ciertos productos plásticos de un solo uso y se dictan otras disposiciones". Por lo que se prohíbe la comercialización, distribución e introducción en todo el territorio nacional, de los productos enlistados en el artículo 5 de la presente ley, entre ellos se encuentran, “envases o empaques, recipientes y bolsas para contener líquidos no preenvasados, para consumo inmediato, para llevar o para entregas a domicilio”.
- **Ley 9 del 24 de enero de 1979:** Se dictan Medidas Sanitarias para todos los sectores del país, se encuentran en el Título V, para el sector de alimentos. En los artículos 266, 267 y 268 se establecen obligaciones de lo que debe contener las superficies y envases, empaques o envolturas que se utilicen en alimentos y prohibiciones.
- **Resolución 683 del 2012:** Se establece el Reglamento General para Materiales, Objetos, Envases y Equipamientos destinados a entrar en contacto con Alimentos. Adicionalmente, indica en el Parágrafo del Artículo 4, que el Ministerio de Salud y Protección Social, establecerá la reglamentación específica para cada material.
- **Resolución 4143 del 7 de diciembre de 2012:** En cumplimiento del parágrafo del Artículo cuarto de la Resolución 683 de 2012, el Ministerio de Salud y Protección Social establece el reglamento técnico sobre los requisitos sanitarios que deben cumplir los materiales objetos, envases y equipamientos plásticos y elastoméricos y sus aditivos, destinados a entrar en contacto con alimentos y bebidas para consumo humano en el territorio nacional.
- **Resolución 2674 de 2013:** Se establecen definiciones de envase primario, secundario, terciario y embalaje y en su artículo 17 establece los requisitos que deben tener los envases y embalajes utilizados para manipular materias primas o de productos terminados para garantizar la inocuidad del alimento.

4. Diseño metodológico

4.1 Tipo de investigación y enfoque

La investigación tiene un enfoque mixto, de alcance descriptivo transversal, no experimental, implementando distintas herramientas teóricas como artículos y publicaciones, sintetizando y adquiriendo el conocimiento requerido en torno a la temática de disruptores endocrinos DE en botellas plásticas PET y los efectos generados por los mismos en la salud reproductiva de la humanidad, con el fin de aportar información relevante al lector y a su vez buscar alternativas para la disminución de los DE en las botellas plásticas.

4.2 Universo

Artículos y documentos publicados sobre la presencia de disruptores endocrinos en botellas plásticas PET y los efectos que tienen en la reproducción humana.

4.3 Población y muestra

Artículos de revistas, libros, bases de datos y documentos que evidencian información real y concreta, relacionada con los disruptores endocrinos presentes en botellas plásticas y sus efectos en la salud reproductiva, que corresponden a publicaciones realizadas del año 2001 al 2022.

4.4 Métodos

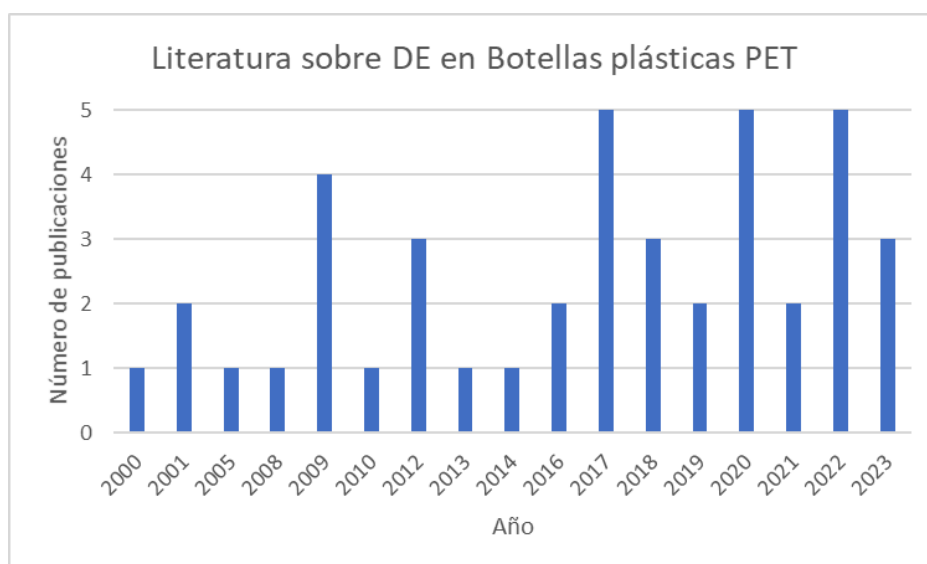
Se hizo una revisión de literatura en distintas bases de datos, en las que se pudiera realizar un filtro de información, a través de palabras clave como “Disruptor endocrino, sistema reproductor femenino y masculino, endocrine disruptor, efectos en la salud, botellas plásticas y PET”, lo que permitió la búsqueda de diferentes publicaciones, entre las que destacan artículos, documentos y páginas que se mencionan a continuación.

Con la información ya recopilada se procedió a realizar una clasificación en la que se resaltaron los temas de interés para la investigación, y con esto poder realizar el análisis requerido para la presentación del documento.

5. Resultados

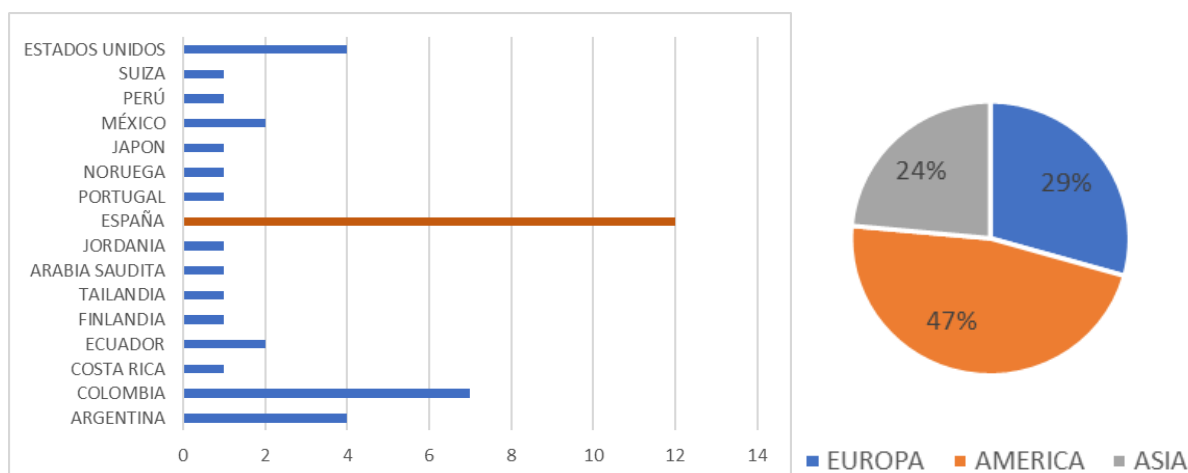
De los documentos recopilados en diferentes bases de datos, se relacionaron 42 documentos desde el año 2000 hasta el año 2023 (Ver figura 6), entre los que resaltan artículos publicados y varios documentos presentados como trabajos de grado en diferentes universidades a nivel mundial. El descubrimiento de los disruptores endocrinos ha llevado a que se desarrollen diferentes investigaciones sobre ellos y aún más con respecto a los efectos que estos tienen en la salud humana, por lo que, al paso de los años, es posible encontrar literatura que brinde información de una forma más clara y concreta.

Figura 6. Distribución de la literatura por año.



La ubicación geográfica de la realización de esta investigación se centró específicamente en tres continentes: Europa, Asia y América, siendo América el de mayor porcentaje de literatura encontrada (Ver figura 7), sin embargo, el país con más literatura es España (Ver figura 7), esto debido a que organizaciones Europeas como la EFSA de Europa (Autoridad para la Seguridad de los Alimentos Europeos) y la UE (Unión Europea) han realizado investigaciones sobre los disruptores y para el caso de la UE ya se tiene establecido un límite de BPA por kilogramo de alimento.

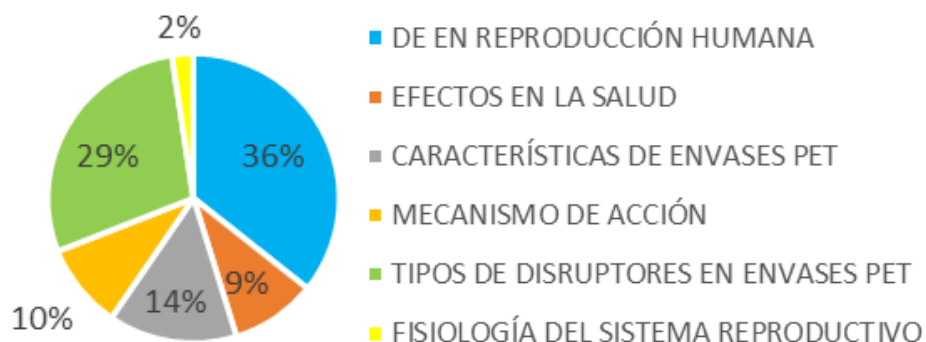
Figura 7. Distribución geográfica de los estudios de DE en PET.



Adicionalmente se realizó una clasificación por temática de interés de los artículos seleccionados, que se basó en:

- DE en reproducción humana: Donde se involucran las diferentes literaturas que hacían un enfoque concreto a este tema.
- Efectos en la salud: Artículos que nombran los efectos a nivel general de los DE en la salud humana.
- Características de envases PET: Documentos que dan información de la composición y degradación de estos envases.
- Tipos de DE en envases PET: Artículos en los que se hace referencia a los dos DE presentes en envases PET (Bisfenol A y Ftalato).
- Mecanismo de acción: Documentos que informan el mecanismo de acción que tienen los DE en el cuerpo humano.
- Fisiología del sistema reproductor: Artículo que explica de manera clara y concisa el funcionamiento del sistema reproductor y su composición.

Figura 8. Distribución de la bibliografía por temática de interés.



En la figura 8, se puede observar que el mayor porcentaje de la bibliografía se centró en los DE en reproducción humana, esto debido a que este estudio se centró en los efectos que tienen los DE en el sistema reproductor, seguido de los tipos de DE en envases PET, ya que los DE a estudiar Bisfenol A y Ftalatos eran los involucrados en estos envases. Seguido a estos están las categorías Efectos en la salud en general y las características de los envases PET y culminar esta clasificación con el Mecanismo de acción de DE y la fisiología del sistema reproductor.

6. Discusión

Debido al amplio uso y producción de envases PET en el mundo, el estudio de sus componentes y las repercusiones que estos pueden provocar en la salud reproductiva se han destacado en el campo científico, como un tema de interés; y en el aspecto ambiental el aumento en la recolección de plásticos se ha evidenciado; pero aún así se estima que solo es posible reutilizar el 10%; este mínimo porcentaje se atribuye a la importancia que le brinda la industria al tono transparente, que posee el envase, permitiendo la visibilidad del producto, fortaleciendo las limitaciones para implementar el plástico reutilizado para nuevos envases. Es necesario conocer y aclarar que los plásticos que han tenido un uso previo no pueden ser usados para todos los tipos de botellas, pues para el caso de envases o contenedores de alimentos y/o bebidas, los plásticos deben ser vírgenes.

Los DE al ser compuestos de amplia presencia en el ambiente, tienen la capacidad de modificar la homeostasis en el sistema endocrino, la bioacumulación y el almacenamiento por largos periodos, lo que explica la difícil degradación en el organismo causando efectos de tipo tóxico en el cuerpo.¹¹

Ahora bien, no se puede dejar de lado las limitaciones y las problemáticas que aún persisten con base en los DE, en donde aún en la actualidad no ha sido posible establecer una “dosis segura”, pues, aunque los estudios científicos no han sido extrapolados a los humanos, en los documentos existentes sobre estudios en animales tampoco han sido estimados, y ya que se sabe que los DE tienen la habilidad de trabajar de forma sinérgica y sobre todo mayor afectación conforme se vayan acumulando en el organismo.

En estudios y análisis efectuados recientemente, motivados por el interés en las implicaciones en el ámbito reproductivo, se ha demostrado la presencia de BPA en orina, sangre, suero, leche materna, líquido amniótico, saliva y líquido folicular ovárico. Para este último se evidenció la correlación con las células germinales femeninas dentro del proceso de la maduración folicular; ya que su presencia ha sido medible en dichas secreciones.⁴

Además al mencionar las afectaciones en mujeres, durante las últimas décadas la sociedad ha evidenciado drásticos cambios en cuanto a la edad en que se inicia la etapa de adolescencia, pues se presenta a temprana edad, pues hace unos 40 años, la menarquía de las jóvenes se hacía presente en edades de casi adultez, y esto con el paso de la historia ha ido

cambiando. Actualmente se observa la primer menstruación en niñas desde los 9 años de edad, demostrando drásticas modificaciones en la maduración de los órganos sexuales y de los sistemas humanos; refiriéndose actualmente como una pubertad precoz; y aunque no solo se estima esta relación con los DE, si se conoce la incidencia que estos presentan. Frente al tema se ha realizado énfasis en el estudio de la estimulación de la hormona Gonadotropina, atribuyéndole estas modificaciones en el desarrollo humano²³ siendo esto un desencadenante frente a aspectos relacionados con las mujeres, demostrando disminución en la concentración y desarrollo de folículos primarios que finalizan en dificultades en la ovulación y problemas de fertilidad.

En la revisión publicada en la Revista Internacional de Ciencias Moleculares se presenta la forma en que en BPA afecta al sistema reproductor masculino debido a que altera el eje hipotalámico-pituitario-testicular modificando la actividad de enzimas relacionadas con la espermatogénesis,¹⁹ sin embargo, no cuenta con datos cuantitativos que refuerzan tal afirmación.

Por ello los organismos investigadores dirigen la mirada hacia esta problemática, queriendo buscar un origen concreto, justificarlo, demostrar las afectaciones en la salud de la comunidad, y plantear alternativas posibles para mitigar los efectos; prueba fiel de ello se puede reconocer en la figura 8 evidenciando un registro de búsqueda de la comunidad ante un tema de interés con respecto a las afectaciones de los DE puntualmente en la reproducción humana, y en menor instancia se demuestra el interés general por la población hacia las afectaciones en salud y que tipos de DE son los que principalmente generan daño al organismo.

La amenaza latente de que el mayor porcentaje de agua estimada como saludable sea el agua embotellada radica en que no se reutilizan los envases; puesto que únicamente se consume el producto y se adquiere uno nuevo. *Sun y Col*²⁵ realizaron un estudio donde se encontró que la liberación del BPA desde frascos de policarbonato, solo se da en su primera utilización ya que, en los siguientes usos, las concentraciones del BPA se encontraban por debajo del límite de detección. Sin embargo y como ya se mencionó se debe tener en cuenta que someter los recipientes a cambios de temperatura incide en que exista una liberación del BPA al producto.

Luego de haber presenciado y vivido la pandemia por COVID-19, las empresas fabricantes y distribuidoras de agua embotellada han demostrado el interés en indagar sobre las posibles afectaciones que este periodo en la historia generó en la comercialización de su producto; de hecho *Aquasana (2022)* mediante una breve encuesta aplicada en adultos en Estados Unidos (EE.UU) identificó que los individuos no incrementaron la cantidad de agua embotellada que compraban para consumo pero, si la frecuencia con que la adquieren ha presentado un aumento; justificado en la percepción de mayor favorabilidad del agua en botella, comparado con agua filtrada o de grifo; en conjunto se determinó que en este grupo poblacional, y teniendo en cuenta su ubicación demográfica se obtuvo que genera mayor confianza en la comunidad el agua en botella con 41% seguido por el agua filtrada con sistema para toda la casa 29% y Agua filtrada con jarra 9%, fortaleciendo la visión favorable que se tiene del agua contenida en envases PET, y así demostrando que al ser un producto de alto consumo, representa mayor amenaza frente a los daños que los componentes del PET generan en la salud humana.

En Colombia aunque existe una legislación referente a la regulación y la eliminación progresiva de los envases PET de un solo uso para productos en específico, aún no es suficiente para garantizar una solución duradera, pues los vacíos persisten y los cambios por parte de la industria implica un aumento en los recursos económicos para cumplir con este objetivo; pero el beneficio ambiental logrará ser evidenciable incluso a corto plazo, prueba de ello es el ejemplo europeo encabezado por España, pues la mayoría de las publicaciones obtenidas, se originan en este país, compartiendo variedad de estudios, alternativas y normas que se han aplicado a Sudamérica e incluso a Estados Unidos.

Por esto sería correcto indicar que el tema referente a DE supone un problema que puede catalogarse de interés en Salud Pública; y a pesar de no contar con métodos de evidencia científica que permitan reducir la exposición a los DE, desde el sector salud es posible generar acciones de concientización para promover consumo de una dieta equilibrada, evitar los alimentos empaquetados, disminuir o eliminar el uso de lociones, cosméticos o perfume, y la vinculación de sus productos habituales aquellos que se encuentran envasados en recipientes de un solo uso PET como es el caso de las botellas de agua.

Para el caso puntual del BPA tiene características estructurales (Figura 4) que permiten una unión a los receptores de estrógeno alfa y beta, aunque tiene una similitud estructural con el 17 beta-estradiol (Figura 5), el BPA es menos afin a los receptores, ambos

presentan un anillo aromático, que es crucial para la unión. Esa unión del BPA a los receptores desencadena efectos estrogénicos provocando un cambio en su conformación lo que difiere en función del ligando y los hace más propensos a ser coactivadores. Los DE son considerados ligandos exógenos y producen que las hélices que conforman el dominio de la unión ligando (LBD) se desplacen debido a que su estructura es diferente a la natural, lo que inhibe el alojamiento adecuado de la hormona. El BPA es un agonista en los receptores estrogénicos, por lo que, imita la unión del estradiol y provoca el cambio en el LBD.¹⁰

Apoyado por estudios previos recopilados en este documento, donde se fundamenta la relación directa entre el aumento en el padecimiento de desórdenes reproductivos entre ellos la disminución del desarrollo folicular, que es la principal causa en los desórdenes menstruales y el principal signo en el diagnóstico de SOP; asociado con el BPA y su símil a nivel de su estructura química como se menciona anteriormente, el desplazamiento de las hélices de LBD impide la ubicación correcta en los sitios de unión a las hormonas; lo cual no sucedería en el enlace de Estradiol a ER, trabajando en conjunto se encuentra el receptor estrogénico alfa ER α que imita la forma del estradiol y genera la misma modificación en la unión ligando, de este modo se interrumpe el proceso de ovulación al no permitir la síntesis de FSH en las células granulosas de los ovocitos, y por el contrario propicia la amenorrea o dismenorrea en las mujeres en edad fértil. (*Acconcia y cols, 2015*)¹⁰

Actualmente se conoce que la continua exposición a DE principalmente en fases del desarrollo donde se presenta mayor sensibilidad genera graves complicaciones en la salud reproductiva y estas llegarán a ser apreciables cuando se presente un estado de toxicidad en el individuo, indicando que los efectos pueden ser o no reversibles, como lo evidencia el estudio efectuado por *Wang y colaboradores en 2019*⁴, donde se mostró que posterior a la exposición a BPA, las espermátidas y los espermatoцитos desaparecieron, ya que, el BPA actúa como un antagonista de los receptores estrogénicos ubicados en su mayoría en células del testículo como lo son las células de Sertoli, lo que ocasiona una alteración en las funciones sexuales del hombre.²⁸ Fue posible determinar al Bisfenol-A (BPA) y los Ftalatos, como aquellos de mayor relevancia, pues debido a la composición química de los implementos para la producción de estos envases, se permite que el BPA y los Ftalatos se hagan presentes en el proceso de degradación del PET.

*Wang y colaboradores en 2019*⁴ realizaron un estudio de cuantificación de BPA en hombres, donde se buscó la presencia en dos grupos BPA-Total y BPA-Creatinina. En el

estudio se analizaron muestras humanas y animales de Orina 70.5%, sangre 17.7% y tejido 11.8% y se determinó que ante una exposición perinatal a BPA se generó reducción del volumen testicular y calidad del semen durante la etapa de la niñez y adultez de los hombres participantes del estudio, los cuales provenían de mujeres embarazadas con concentraciones en sangre de BPA con rangos entre <5 y 12.580 ng/L, siendo así posible determinar que el contacto continuo a compuestos como el BPA, genera efectos de alto impacto en problemáticas humanas de la cotidianidad; e incluso las concentraciones determinadas en el estudio son indicadores de contactos directos y recurrentes por parte de los participantes, incluso durante la etapa gestacional, dejando evidencia del gran periodo de durabilidad en el organismo humano del BPA y los ftalatos, al nivel de generar parámetros determinables en distintas muestras; dando como resultado una observación de la falta de eliminación definitiva de estos componentes, y por el contrario su aumento progresivo, sin dejar de lado la posibilidad de transferir la presencia del BPA y ftalatos en las siguientes generaciones.

Como resultado de estudios efectuados por *Li y col en 2019*²⁰ en los cuales fue detectado un nivel menor de T3, en conjunto con un aumento mayor del índice de masa corporal; se ha reportado un aumento en la presencia del anticuerpo tiroideo en sangre de mujeres con altos niveles de BPA en orina, por lo cual se afirmó que la presencia de BPA promueve un desequilibrio en la producción de hormonas tiroideas ocasionando aumento en el peso corporal, y así es posible vincular un efecto obesógeno relacionado con los DE específicamente el contacto con BPA; esto solo demuestra que gracias al mimetismo del BPA en su conformación química estructural, y lograr incidir en la acción de la hipófisis, pues al reemplazar uno de los ligandos propios del sistema la orden por parte de la hipófisis hacia la glándula pituitaria, ocasiona una comunicación interrumpida, en la cual la liberación de T3 se ve afectada y disminuida, generando la aparición de síntomas relacionados con el peso corporal, y afectaciones que de no ser controladas pueden incidir en inconvenientes reproductivos, haciendo referencia a complicaciones durante la concepción, y de llegarse al proceso de fecundación afectaciones en la gestación y el parto.

*Takeuchi & Tsutsumi 2002; Takeuchi et al 2004*²⁶ durante un estudio a mujeres con disfunción ovárica, mujeres con ciclos menstruales normales, mujeres no obesas, y mujeres obesas con SOP; se les tomó muestra de suero en ayunas, e implementando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas se determinó presencia de BPA en la totalidad de las muestras, y un incremento significativo de los niveles de BPA en el suero de mujeres no

obesas y en mujeres obesas diagnosticadas con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) ($1,05 \pm 0,10$ ng/ml, $1,17 \pm 0,16$ ng/ml; $p < 0,05$, respectivamente), ante lo cual argumentaron que estos niveles más altos de BPA se atribuyen posiblemente a que estas mujeres con SOP padecen de niveles de testosterona mayores, al identificar niveles de testosterona total de ($r = 0,391$, $p < 0,001$), por esto se presume que los niveles de BPA estarían estrechamente relacionados con los niveles de andrógenos.

Debido a las afectaciones directas con la fertilidad se han orientado distintos estudios, que permiten brindar su directa vinculación. Un ejemplo de ello es el estudio realizado por *Shen y Col.* en 2020⁴ en donde se tomó una muestra de 351 pacientes femeninas con una edad promedio de 31 años. La tasa de detección de BPA fue del 83,4% detectada en 293/351 pacientes, y la concentración osciló desde debajo del LOD hasta $49,282 \mu\text{g/g}$ en creatinina ureica. Los resultados de las mujeres con concentraciones de BPA urinarias más altas exhibieron un número más bajo de ovocitos, así como, la disminución de estos durante la fertilización y período de gestación, en comparación con las que mostraron niveles más bajos de BPA en orina; una vez más se evidencia como posible causal de infertilidad los DE, en este análisis fue detectable en sustancias de desecho del cuerpo humano; presumiendo de la posible autorregulación del organismo para desintoxicarse de aquellos componentes que no son propios, pero que no llegan a ser expulsados en su totalidad, debido a su constante contacto.

Algunos autores han evidenciado otros efectos del BPA en concentraciones de dosis estimadas como seguras, entre los que fue posible apreciar el aumento en el volumen de la glándula prostática asociado con desarrollo de cáncer de próstata, alteración en mujeres con respecto al desarrollo y ubicación tisular de la glándula mamaria, morfología vaginal alterada, pubertad precoz y malformaciones genitales.²²

En una publicación de un estudio efectuado por la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES) en 2003 y 2004 (Programa importante del Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS) y que hace parte de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)) se demostró que de 2548 participantes el 90% tenía presencia de BPA y las concentraciones detectadas en orina de los niños fueron considerablemente mayores comparado con los adultos ($4,5 \mu\text{g/L}$ Vs $2,5 \mu\text{g/L}$)²⁴.

Por otra parte, los ftalatos producen alteraciones en las funciones del sistema reproductor masculino por lo que la evidencia sugiere que estos actúan de forma similar al mecanismo de acción normal de este sistema. Existen datos que relacionan a los ftalatos con la actividad hormonal estrogénica, androgénica, anti-estrogénica o antiandrogénica, que interfieren en el balance hormonal predisponiendo los altos índices de criptorquidias, cáncer testicular y disminución del número de espermatozoides eyaculados.²⁹

Como es el caso del BPA, los ftalatos también tienen una relación con las células de Leydig, ya que, al presentarse en altas dosis inhibe la producción de testosterona o por el contrario puede mejorar la producción de la misma. Esta contradicción resulta de que el DEHP interfiere en el mecanismo del sistema reproductor masculino en diferentes etapas de la vida.²⁷

Así mismo, se ha descubierto que el DEHP desregula los genes implicados en el transporte de colesterol a través de la membrana mitocondrial y las enzimas esteroidogénicas en las células Leydig, lo que da como resultado una disminución de la producción de testosterona lo que puede afectar la diferenciación de tejidos dependientes de andrógenos.²⁸

También se encontró que los ftalatos reducen la expresión del gen del factor 3 similar a la insulina (insl3) (Wilson et al. 2004; McKinnell et al. 2005; Ryu et al. 2007). La proteína insl3 participa en las etapas iniciales del descenso testicular y, junto con los andrógenos, controla este descenso normal hacia el escroto, si hay una falla en este proceso se produce criptorquidia (Sharpe, 2006).²⁷

La exposición a ftalatos también se puede relacionar con la reducción de la proliferación de células de Sertoli, lo que puede desencadenar la formación de gonocitos multinucleados siendo un efecto indirecto debido a la reducción de la producción de andrógenos por parte de las células de Leydig (David, 2006).²⁷

El tema de la toxicidad por DE en las botellas plásticas, no se queda solo en estas investigaciones y las muchas otras que no se nombran en el presente documento, pues además de los DE, el cuerpo humano se está enfrentando no solo a micro plásticos sino también a nano plásticos, que por su mínimo tamaño ingresan más fácilmente al cuerpo, por lo que, a inicios del presente año, 2024, se hizo público un estudio de la revista “Actas de la Academia Nacional de Ciencias”, con sus siglas en inglés PNAS, en el que por primera vez, identificaron miles de nanopartículas en agua embotellada proveniente de 3 marcas populares

en Estados Unidos, enfocándose en 7 tipos de plásticos comunes, entre ellos el PET. Sin embargo, al momento de hacer la identificación de las partículas encontradas, notaron que solo el 10% de lo que encontraron en las muestras eran alguno de los 7 tipos de plástico en los que se enfocaron inicialmente y no tienen idea de que pueda ser ese 90% restante, lo que desata una preocupación de conocer de manera más exacta la composición de estos envases y lo que en realidad pueden llegar a causar a nivel de bioacumulación en el cuerpo humano.³⁰

En los últimos años, se han realizado publicaciones en las que se habla no solo de nano plásticos sino también de microplásticos y los efectos que estas traen al entrar en contacto con los humanos, ejemplo de ello, es el estudio realizado por la Red Temática de Investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación del Reino Unido, Enviro PlaNet, el cual fue publicado en dos partes, la primera en la que investigaron microplásticos presentes en el agua de grifo potable en España³¹ y la segunda en la que investigaron los microplásticos presentes en botellas de agua consumidas en este mismo país³². Al momento de la comparación de los resultados observaron que la cantidad de microplásticos hallada era en su mayor número en botellas de agua. Sin embargo, los hallazgos mostraron que los microplásticos tanto en el agua potable o en la embotellada no representan una forma significativa de exposición y probablemente representan un riesgo insignificante para la salud humana.³¹

Es importante mencionar, que tanto el estudio nombrado anteriormente como algunos otros que han sido publicados sobre este mismo tema, no nombran una relación directa entre estos componentes y los disruptores endocrinos tratados en el presente trabajo, por lo cual, no se hace una revisión exhaustiva sobre los microplásticos y nano plásticos, pero se tiene en cuenta, que al pasar de los años son más los estudios realizados en los componentes presentes en las botellas plásticas PET y los efectos que estas traen para el ser humano.

7. Conclusiones

Es posible relacionar la presencia del Bisfenol-A (BPA) y los ftalatos, compuestos empleados en la producción de las botellas de plástico PET; de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada. En el análisis de estas investigaciones se evidencia la presencia de estas sustancias químicas junto con los efectos sobre el sistema hormonal, resaltando el alto impacto a nivel reproductivo.

Las afectaciones que al día de hoy han sido identificadas producto de los DE como BPA y ftalatos, por las complicaciones reproductivas en hombres y mujeres, tales como la disminución notable en la producción de ovocitos en mujeres, complicaciones en el embarazo y menstruaciones irregulares e incluso ausentes; En el caso puntual del hombre, las consecuencias pueden ser recuentos bajos de espermatozoides, disminución de la calidad del semen y tamaño de las gónadas no habituales; por todo esto el resultado puede llegar a ser la infertilidad y otras afecciones reproductivas. De acuerdo a lo anterior este tema debe ser tomado con suma relevancia en salud pública, para apoyar la regulación del uso del plástico PET que es usado en envases de un solo uso.

8. Bibliografía

1. Cuenca S. Universidad Politécnica Salesiana [Internet]. Edu.ec. [citado el 16 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/18373/4/UPS-CT008688.pdf>
2. Moreno, Leticia & Químico, Andrea & Nolasco-Hipolito, Cirilo & Collado, Luis. (2022). Degradación química de pet y su metabolismo por consorcios fúngicos: Chemical degradation of pet and its metabolism by fungal consortia. South Florida Journal of Development. 3. 1492-1506. 10.46932/sfjdv3n1-114.
3. Mas S, Egido J, Gonzales E. Importancia del bisfenol A, una toxina urémica de origen exógeno, en el paciente en hemodiálisis. Servicio de Nefrología e Hipertensión II-S, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España. Vol. 37. Núm. 3. 2017 [Citado 29 de enero de 2024] Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-importancia-del-bisfenol-a-una-articulo-S0211699517300577>
4. Tamayo, F., Agaméz, J., Aparicio, D. y Márquez, J. (2022). Bisfenol A y efectos de disrupción endocrina en humanos y animales: Revisión sistemática. Revista de Investigación Agraria y Ambiental, 13(2), 175 – 200. DOI: <https://doi.org/10.22490/21456453.4691>
5. Consecuencias de la exposición materno-infantil a disruptores endocrinos: Impacto en el ámbito de los trastornos reproductivos. C. GRADO EN MEDICINA TRABAJO FIN DE GRADO [Internet]. Unican.es. [citado el 16 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14318/Diaz%20Gonzalez%20Lara.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Bhatnagar A, Anastopoulos I. Adsorptive removal of bisphenol A (BPA) from aqueous solution: A review. Chemosphere [Internet]. 2017 [citado el 16 de mayo de 2024];168:885–902. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27839878>
7. Kanchanamayoon, Wanna & Prapatpong, Pornpan & Chumwangwapee, Sasiwimon & Chaithongrat, S.. (2012). Analysis of phthalate esters contamination in drinking water samples. African Journal of Biotechnology. 11. 10.5897/AJB11.3584.

8. Mousa, A., Basheer, C. and Rahman Al-Arfaj, A. (2013), Determination of phthalate esters in bottled water using dispersive liquid-liquid microextraction coupled with GC-MS. *J. Sep. Science*, 36: 2003-2009. <https://doi.org/10.1002/jssc.201300163>
9. Zaater MF, Tahboub YR, Al Sayyed AN. Determination of phthalates in Jordanian bottled water using GC-MS and HPLC-UV: environmental study. *J Chromatogr Sci*. 2014 May-Jun;52(5):447-52. doi: 10.1093/chromsci/bmt059. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23744880.
10. Trabajo de fin de M. Efectos del bisfenol A en la reproducción [Internet]. Uniovi.es. [citado el 16 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/37568/Shuyana%20Deba.pdf;jsessionid=0BD4B2889E2FFE915F0883289DC5CA1C?sequence=6>
11. Eva María Moreno Márquez. Disruptores endocrinos, un posible riesgo tóxico en productos de consumo habitual. *Unirevista.es*. 2012;35-43. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4043181>
12. Perez-Garcia, P., Chow, J., Costanzi, E. et al. An archaeal lid-containing feruloyl esterase degrades polyethylene terephthalate. *Commun Chem* 6, 193 (2023). <https://www.nature.com/articles/s42004-023-00998-z>
13. Pombo M., Castro L., Barreiro J., Cabanas P. “ Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos” *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020 - Volumen 11. Número 2 <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E35/P1-E35-S2799-A619.pdf>
14. Olea Serrano N, Zuluaga Gómez A. Exposición infantil a disruptores endocrinos. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2001 [citado el 15 de mayo de 2024];54:58-62. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-exposicion-infantil-disruptores-endocrinos-articulo-12004307>
15. Carlos C, Hugo S, Cecilia F, Beatriz L, Carlos M, Alfredo. GP. Disruptores endocrinos y el sistema reproductivo. *Revista bioquímica y patología clínica*. 2009;9-23. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/651/65121026002.pdf>
16. ToxFAQs™ - Di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) [Di(2-ethylhexyl) phthalate. (2022, junio 27). Cdc.gov. https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts9.html
17. NSST. Ftalato de diisobutilo [Internet]. Portal INSST. 2023 [citado el 23 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.insst.es/agentes-quimicos-infocarquim/sustancias/ftalato-de-diisobutiloI>

18. Resumen de Salud Pública: Dietil ftalato (Diethyl Phthalate). (2016, enero 26). Cdc.gov. https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs73.html
19. Presunto, M., Mariana, M., Lorigo, M., & Cairrao, E. (2023). The Effects of Bisphenol A on Human Male Infertility: A Review of Current Epidemiological Studies. *International Journal of Molecular Sciences*. doi:10.3390/ijms241512417. www.mdpi.com/1422-0067/24/15/12417
20. Revista de Investigación Agraria y Ambiental. Universidad Nacional Abierta y a Distancia; 2020. <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/riaa/article/view/4691/5720>
21. Naixin Qiana, Xin Gaoa, Xiaoqi Langa, Huiping Dengb, Teodora Maria Bratub, Qixuan Chenc, Phoebe Stapletond, Beizhan Yanb,1, and Wei Mina, *PNAS*, 2024, Vol. 121, No. 3 e2300582121 <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2300582121>
22. Temboursy Molina M.C.. Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2009 Oct [citado 2024 Mayo 16] ; 11(Suppl 16): 127-142. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000600002&lng=es.
23. Ollero Ma. J, Molina EG. Pubertad precoz y variantes de la normalidad [Internet]. *Aeped.es*. [citado el 15 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15_pubertadp.pdf
24. LaKind JS, Naiman DQ. Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2011 [citado el 15 de mayo de 2024];21(3):272–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jes20109>
25. Sun Y, Wada M, AI-Dirbashi O, Kuroda N, Nakazawa H, Nakashima K. 2000. High-performance liquid chromatography with peroxyoxalate chemiluminescence detection of Bisphenol A migrated from polycarbonate baby bottles using 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-Yl) benzoyl chlorine as a label. *Journal of Chromatography B* 749:49-56
26. Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, Drobnis EZ, Wang C, Sparks A, Thurston SW, Liu F, Swan SH. Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect*. 2010 Sep;118(9):1286-91. doi: 10.1289/ehp.1002037. Epub 2010 May 21.

- Erratum in: Environ Health Perspect. 2011 Jan;119(1):A11. PMID: 20494855; PMCID: PMC2944091.
27. Lyche JL, Gutleb AC, Bergman Å, Eriksen GS, Murk AJ, Ropstad E, et al. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. J Toxicol Environ Health B Crit Rev [Internet]. 2009;12(4):225–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10937400903094091>
 28. Benson T. Akingbemi, Robert T. Youker, Chantal M. Sottas, Renshan Ge, Emily Katz, Gary R. Klinefelter, Barry R. Zirkin, Matthew P. Hardy, Modulation of Rat Leydig Cell Steroidogenic Function by Di(2-Ethylhexyl)Phthalate, *Biology of Reproduction*, Volume 65, Issue 4, 1 October 2001, Pages 1252–1259, <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.4.1252>
 29. Navarrete Lozada, O, Peña Zarate, M, Segura Granados, L Disruptores endocrinos en tampones y sus efectos en la salud. [Internet]. Bogotá: Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca; 2022 [citado: 2024, mayo] 61p.
 30. Albert Vega-Herrera, Maria Garcia-Torné, Xavier Borrell-Diaz, Esteban Abad, Marta Llorca, Cristina M. Villanueva, Marinella Farré, Exposure to micro(nano)plastics polymers in water stored in single-use plastic bottles, *Chemosphere*, Volume 343, 2023, 140106, ISSN 0045-6535, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653523023767?via%3Dihub>
 31. Gálvez-Blanca V, Edo C, González-Pleiter M, Albentosa M, Bayo J, Beiras R, Fernández-Piñas F, Gago J, Gómez M, Gonzalez-Cascon R, Hernández-Borges J, Landaburu-Aguirre J, Martínez I, Muniategui-Lorenzo S, Romera-Castillo C, Rosal R. Occurrence and size distribution study of microplastics in household water from different cities in continental Spain and the Canary Islands. *Water Res.* 2023 Jun 30;238:120044. doi: 10.1016/j.watres.2023.120044. Epub 2023 May 3. PMID: 37156103.
 32. Gálvez-Blanca V, Edo C, González-Pleiter M, Fernández-Piñas F, Leganés F, Rosal R. Microplastics and non-natural cellulosic particles in Spanish bottled drinking water. *Sci Rep.* 2024 May 15;14(1):11089. doi: 10.1038/s41598-024-62075-2. PMID: 38750101; PMCID: PMC11096351.
 33. Ley 2232 de 2022. Diario Oficial de la Republica de Colombia No. 52.089 de 8 de julio de 2022 https://www.cancilleria.gov.co/sites/default/files/Normograma/docs/ley_2232_2022.ht

41. Gustavo Gómez Tabares VCM. Disruptores endocrinos en reproducción. Rev Col de Menopausia [Internet]. 2020; Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1224400>
42. Fuentes LM, Jefe De Tratamiento C, Calidad F-A, Oviedo U. Mesa redonda sobre patologías emergentes. [Internet]. Elaguapotable.com. [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.elaguapotable.com/disruptores.pdf>
43. Gracia Sáenz L. Efectos nocivos en la salud de los disruptores endocrinos: Revisión bibliográfica. [Facultad de medicina]: Universidad Zaragoza; 2021. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111290/files/TAZ-TFG-2021-649.pdf>
44. González LD. Consecuencias de la exposición materno-infantil a disruptores endocrinos: Impacto en el ámbito de los trastornos reproductivos [Internet]. [Facultad de medicina]: Universidad de Cantabria; 2018. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/14318>
45. Scaglia H, Chichizola C, Franconi MC, Ludueña B, Mastandrea C, Scaglia J. Disruptores endocrinos. Composición química, mecanismo de acción y efecto sobre el eje reproductivo [Internet]. Org.ar. 2009 [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2009/vol24_n2/6_disruptores_endocrinos.pdf
46. Rubio MAL. Regulación neurológica y hormonal de la función reproductora [Internet]. 2012. Disponible en: https://www.chospab.es/area_medica/obstetriciaginecologia/docencia/seminarios/2012-2013/sesion20120620.pdf
47. Amir S, Shah STA, Mamoulakis C, Docea AO, Kalantzi OI, Zachariou A, Calina D, Carvalho F, Sofikitis N, Makrigiannakis A, Tsatsakis A. Endocrine Disruptors Acting on Estrogen and Androgen Pathways Cause Reproductive Disorders through Multiple Mechanisms: A Review. Int J Environ Res Public Health. 2021 Feb 4;. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557243/>
48. De diferentes patologías de la higiene genital y el aparato genital masculino y femenino: anatomía, fisiología y patologías básicas [Internet]. Mhe.es. [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.mhe.es/cf/ciclos_serviciosocioculturales/8448183231/archivos/Anexo_Aparato_genital_AnatomIa_fisiologIa_y_patologIas.pdf

49. Anatomía y Fisiología del Sistema Reproductivo Masculino [Internet]. LibreTexts Español. Libretxts; 2022 [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://espanol.libretexts.org/Salud/Anatom%C3%ADa_y_Fisiolog%C3%ADa/Libro%3A_Anatom%C3%ADa_y_Fisiolog%C3%ADa_1e_\(OpenStax\)/Unit_6%3A_Desarrollo_Humano_y_Continuidad_de_la_Vida/27%3A_El_Sistema_Reproductivo/27.01%3A_Anatom%C3%ADa_y_Fisiolog%C3%ADa_del_Sistema_Reproductivo_Masculino](https://espanol.libretexts.org/Salud/Anatom%C3%ADa_y_Fisiolog%C3%ADa/Libro%3A_Anatom%C3%ADa_y_Fisiolog%C3%ADa_1e_(OpenStax)/Unit_6%3A_Desarrollo_Humano_y_Continuidad_de_la_Vida/27%3A_El_Sistema_Reproductivo/27.01%3A_Anatom%C3%ADa_y_Fisiolog%C3%ADa_del_Sistema_Reproductivo_Masculino)
50. Bustos DC. Fisiología del aparato reproductor masculino [Internet]. Blog Salud MAPFRE. 2021 [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.mapfre.es/salud-familiar/hombre/anatomia-hombre/fisiologia/>
51. Llancao CM, Wichelhaus JP. Disruptores endocrinos: información general, efectos en el organismo y su inclusión en contenedores plásticos reutilizables destinados al almacenaje de alimentos [Internet]. [Facultad de medicina]: Universidad Finis Terrae; 2017. Disponible en: <https://repositorio.uft.cl/xmlui/handle/20.500.12254/874?show=full>
52. González PA. Análisis del impacto de las medidas anti-plástico y de alternativas de embotellado más sostenibles en Europa [Internet]. [Facultad de Ciencias Económicas Y Empresariales]: Universidad Pontificia; 2020. Disponible en: <https://repositorio.comillas.edu/rest/bitstreams/422071/retrieve>
53. Hormonas en el ambiente [Internet]. Gob.es. [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/ministerio/pags/Biblioteca/Revistas/pdf_Ferti%2FFerti_2000_2_43_46.pdf
54. Díaz AA, de contacto: Amelia Díaz MSP. El mercado de aguas emvasadas: situación actual y perspectivas de futuro [Internet]. [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://old.reunionesdeestudiosregionales.org/Santiago2016/htdocs/pdf/p1950.pdf>
55. Carvalho, S. Consumo de agua embotellada en envases plásticos y sus consecuencias para la salud familiar y comunitaria. [Internet]. 2020. [citado: 2023, septiembre] Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12495/4410>
56. EUR-Lex - 32011L0008 [Internet]. Europa.eu. [citado el 14 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32011L0008>

57. P. Montuori, E. Jover, M. Morgantini, J. M. Bayona & M. Triassi (2008) Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles, *Food Additives & Contaminants: Part A*, 25:4, 511-518, DOI: 10.1080/02652030701551800
58. Vázquez Francisca M, Gutiérrez Tolentino R, Pérez González JJ, Escobar Medina AC, Rivera Martínez JG, Vega y León S. Presencia de ftalatos en agua embotellada comercializada en la Ciudad de México y su migración durante el almacenamiento a diferentes temperaturas. *Tecnol. cienc. agua* [Internet]. 2 de octubre de 2017 [citado 29 de enero de 2024];8(5):91 - 130. Disponible en: <https://www.revistatyca.org.mx/ojs/index.php/tyca/article/view/1370>
59. Tamayo F, Agaméz J, Aparicio D, Marquéz J. Bisfenos A y efectos de disrupción endocrina en humanos y animales. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental* [Citado 29 de enero de 2024] Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/130/1303297011/html/>
60. Tomado de: Evaluación preliminar del polietileno tereftalato (PET) como material alternativo para la construcción de bordillos en vías. Zambrano M; Universidad católica de Colombia. (2018) <https://repository.ucatolica.edu.co/server/api/core/bitstreams/d51cb673-1453-4d4a-8355-1527b11cdba2/content>
61. Efectividad de la bacteria *Ideonella Sakaiensis* para la biodegradación de materiales de Polietileno Tereftalato (PET), en el periodo 2019 II (2019) Flores Y,; Huaraca A,; Lujan C; Retamozo, O. Universidad Vesar Vallejo. https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/55346/B_%20Flores_IY J.%20Huaraca_HA.%20Lujan_ECR.%20Retamozo_COV%20-%20SD.pdf?sequence=1&isAllowed=y