



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
MAESTRÍA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN ANIMAL

LOS PARABENOS Y SUS EFECTOS EN LA REPRODUCCIÓN FEMENINA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN ANIMAL

PRESENTA

L. P. A. JUAN MANUEL QUEZADAS FUENTES

DIRECTORA

DRA. MIRIAM FAHIEL CASILLAS ÁVALOS

ASESORES

DR. EDUARDO CASAS HERNÁNDEZ

MBRA. ALMA GUADALUPE LÓPEZ LÓPEZ

LUGAR DE REALIZACIÓN

LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR, R-009. DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD, DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD,
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD IZTAPALAPA.

COMITÉ TUTORAL

DIRECTORA:

Dra. Miriam Fahiel Casillas Avalos

Profesora Asociada "D"

Candidata a investigadora nacional.

Laboratorio de Neuropsicoendocrinología Reproductiva
Departamento de Biología de la Reproducción. División de
Ciencias Biológicas y de la Salud UAM-Iztapalapa.

ASESORES:

Dr. Eduardo Casas Hernández

Profesor Titular "C"

Investigador Nacional Nivel I, SNI.

Laboratorio de Biología Celular

Departamento de Ciencias de la Salud. División de Ciencias
Biológicas y de la Salud UAM-Iztapalapa.

MBRA. Alma Guadalupe López López

Profesora de la Universidad Insurgentes.

Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud.

División de Ciencias Biológicas y de la Salud UAM-Iztapalapa.

MIEMBROS DEL JURADO

Dr. José Miguel Betancourt Rule

Profesor Titular "C" Tiempo completo

Laboratorio de Biología Celular

Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

Correo: bet@xanum.uam.mx

Dr. Juan José Rodríguez Mercado

Profesor de carrera asociado "C" Tiempo completo

Unidad de Investigación en Genética y Toxicología Ambiental

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Correo: juserom@unam.mx

MBRA. Alma Guadalupe López López

Profesora de la Universidad Insurgentes.

Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud.

División de Ciencias Biológicas y de la Salud UAM-Iztapalapa.

Correo: alma.lopez.91@outlook.com

Dr. Eduardo Casas Hernández

Profesor Titular "C"

Investigador Nacional Nivel I, SNI.

Laboratorio de Biología Celular

Departamento de Ciencias de la Salud. División de Ciencias

Biológicas y de la Salud UAM-Iztapalapa.

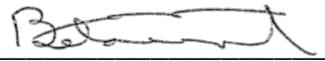
Correo: dino@xanum.uam.mx

El programa de la Maestría en Biología de la Reproducción Animal de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa está incluido en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT registro 003797. Número de CVU: 1013559 y becario otorgado por CONACyT 754243.

MIEMBROS DEL JURADO DE EXAMEN

Los miembros del jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, abajo firmantes, aprobaron la tesis titulada “**Los parabenos y sus efectos en la reproducción femenina**” el día 05 de noviembre del 2021.

Presidente: Dr. José Miguel Betancourt Rule



Secretario: Dr. Juan José Rodríguez Mercado



Vocal: M. B. R. A. Alma Guadalupe López López



Vocal: Dr. Eduardo Casas Hernández



AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Con cariño y con respeto, con amor y admiración a todos aquellos que durante este posgrado han hecho de mí una mejor persona, no solo en aspectos académicos, sino también en aquellos que me permiten ser mejor elemento para la sociedad.

A los autores citados en este trabajo, pues la ciencia, es un trabajo en conjunto, no solo de colaboradores, sino también de investigadores que nunca se conocen.

A Dios por ser mi motor, bendecirme en todo momento y permitirme llegar hasta donde me lo propongo.

A mis padres por apoyarme e impulsarme a luchar por mis sueños.

A mi hermana Alma Delia por ser mi confidente, mi aliciente y mi campeona.

A la Dra. Fahiel Casillas por la confianza, apoyo, paciencia y entusiasmo en todo momento.

A la MBRA Alma López por su apoyo, confianza, comentarios, correcciones y consejos.

Al Dr. Eduardo Casas por siempre estar cuando lo necesité.

Al Dr. Miguel Betancourt por abrirme las puertas de su laboratorio, estar siempre al pendiente de nuestro trabajo y enseñarnos con su ejemplo a ser científicos.

A Mary Gómez y a Nico por ser mi refugio, mis confidentes y la mayor experiencia de amistad que he tenido.

A mis amigos Cristian Adrián Jorge y Sealtiel porque a pesar de la distancia y el tiempo han estado siempre conmigo.

A mis compañeros de generación Brenda, Eduardo, Cinthya y Carlos cuya amistad sincera y apoyo vuelven posible este sueño.

A mi abuela y mis tíos por su guía, consejos y apoyo incondicional.

A la L.P.A Yei Lolbe por su apoyo, motivación e impulso para participar en la difusión del conocimiento.

A los representantes de los alumnos del departamento de biología de la reproducción ante los consejos académico y divisional de CBS en UAM Iztapalapa.

A la Dra. Socorro Retana.

A la Dra. Edith Arenas por su compromiso con los alumnos, siendo coordinadora, docente y ser humano.

A la Mtra. Verónica Cruz Taumori

A mis colegas Habit Medina y Miguel Ángel por creer en mí, enseñarme que los conocimientos deben compartirse, por todos los momentos de retroalimentación, risas y motivación.

A la Dra. Gloria Ruiz y a la Biol. Exp. Alma Arellano por los momentos en que LICEP se volvió el refugio que me permitió encaminarme hasta este momento.

A la Brigada “Panteras Negras” por su apoyo.

A mis amigos los Biol. Exp. Zacbé, Alejandra, Denisse, Fernanda.

A mis compañeros de laboratorio Elivier, Jaime, Adyeni y Rubí.

A la memoria del Dr. Juan Gabriel Rivera “Yo también soy LPA y amo mi carrera”.

“La ciencia y la vida cotidiana no pueden ni deben estar separadas”.

Rosalind Franklin

“Estudiamos historia no para conocer el futuro, sino para ampliar nuestros horizontes, para comprender que nuestra situación actual no es natural ni inevitable y que, en consecuencia, tenemos ante nosotros muchas más posibilidades de las que imaginamos”.

Yuval Noah Harari

“Lo que yo he hecho no es una síntesis orgánica y sistemática de la historia, son muchos quienes han realizado tal esfuerzo y merecen la máxima consideración. De hecho, he leído atentamente tales estudios, los he utilizado, he aprendido de ellos y me sirvieron para obtener datos, y esos trabajos han contribuido, además, a perfilar el cuadro general de la historia”.

De Zeta

ÍNDICE

1.- RESUMEN.....	10
2.- INTRODUCCIÓN.....	12
2.1.- Toxicología.....	13
2.2.- Estudios de toxicología.....	16
2.2.1.- Toxicología ambiental.....	17
2.2.2.- Toxicología ocupaciona.....	17
2.2.3.- Toxicología reproductiva y del desarrollo.....	17
2.2.4.- Toxicología <i>in vitro</i>	17
2.3.- Evaluación de la toxicología.....	19
2.4.- Ensayos de genotoxicidad.....	20
2.5.- Parabenos.....	21
2.5.1.- Metilparabeno.....	22
2.5.2.- Propilparabeno.....	23
2.6.- Mecanismo de acción.....	23
2.7.- Metabolismo y excreción.....	24
2.8.- Revisión sistemática.....	26
2.8.1.- Ventajas de las revisiones sistemáticas.....	26
2.8.2.- Desventajas de las revisiones sistemáticas.....	27

3.- ANTECEDENTES.....	27
3.1.- Toxicidad de los PBs.....	28
3.2.- Presencia de PBs en el organismo.....	30
3.3.- PBs como posibles disruptores endocrinos	31
4.-JUSTIFICACIÓN.....	32
5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	32
6.- HIPÓTESIS.....	32
7.- OBJETIVO GENERAL.....	32
7.1.- Objetivos particulares.....	33
8.- METODOLOGÍA.....	33
9.-RESULTADOS.....	34
9.1.- Ingesta diaria de PBs en distintos países.....	37
9.2.- Presencia de MePB en el organismo y sus efectos en la reproducción femenina.....	39
9.3.- Presencia de PrPB en el organismo y sus efectos en la reproducción femenina.....	42
9.4.- Presencia de BuPB en el organismo y sus efectos en la reproducción femenina.....	43
9.5.- Exposición a PBs durante el embarazo y la lactancia.....	47
10.- DISCUSIÓN.....	49
10.1.- ¿Es la exposición a PB es un acto inherente a los estilos de vida actual?.....	52
11.- CONCLUSIÓN.....	54
12.- PERSPECTIVAS.....	55

13.- REFERENCIAS.....56

1.- RESUMEN

Se ha descrito que las actividades antropogénicas generalmente tienen un impacto negativo en el ambiente, que pueden dañar a diferentes niveles el correcto balance de los ecosistemas afectando la diversidad de la vida en el planeta, comprometiendo la supervivencia de la especie humana. Durante los últimos 150 años con el inicio de la revolución industrial y su exponencial crecimiento alrededor del mundo, empresas como el farmacéutico, el agroalimentario, de construcción o de manufactura liberan al medio, entre otras cosas, gases de efecto invernadero como el dióxido de carbono (CO₂), metano y subproductos potencialmente tóxicos, que al estar en contacto con los seres humanos pueden generar cambios a la salud del organismo promoviendo el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. Además, se ha normalizado el uso de aditivos en productos procesados como alimentos, medicamentos o artículos de higiene personal con la intención de alargar su vida de útil y que estos mantengan sus características funcionales durante más tiempo. Tal es el caso de los parabenos (PBs), estas son moléculas derivadas del ácido para-hidroxibenzoico constituidas por un anillo fenólico y una cadena de alquilo, con capacidad fungicida y antibacterial, por lo que su adición a diversos productos se incrementó en los últimos 50 años. Aunque se han considerado seguros y de baja toxicidad, estudios recientes han puesto en evidencia que pueden estar relacionados con el incremento de algunos tipos de cáncer y en el deterioro de la salud reproductiva.

ABSTRACT

Anthropogenic (Human Activities) have generally been reported to have a negative impact in the environment, these human activities can damage the correct balance at different levels in the ecosystems, affecting the diversity of life on the planet, compromising the survival of the human species. For the last 150 years, with the beginning of the industrial revolution and its exponential growth around of the world, companies such as pharmaceuticals, agri-food, construction or manufacturing release into the environment, among other things, greenhouse gas emissions such as carbon dioxide (CO₂), methane and another's by-products potentially toxic, which when in contact with humans can generate changes in our health, promoting the development of chronic degenerative diseases. In addition, it become normal in our life the use of substances in processed products such as food, medicine or articles of personal hygiene with the intention of extending their useful life and maintaining their functional characteristics for longer. Such is the case of parabens (PBs), Parabens are homologous esters of para-hydroxybenzoic acid. The various representatives of this substance class differ only in the structure of their alkyl radicals, they are used in a wide variety of products including shampoos, lotions, deodorants, fungicidal and as antibacterial, therefore its addition to various products has increased in the recent last 50 years. Despite they have been considered safe and of low toxicity, recent studies have shown that their presence in the body may be related with the increase of some types of cancer and the deterioration of health reproductive.

2.- INTRODUCCIÓN

Los factores ambientales que participan en la vida de los individuos han modificado su dinámica drásticamente durante los últimos 50 años, debido al aumento de las actividades industriales, la inclusión de aditivos en alimentos procesados, en el desarrollo de fármacos, la emisión de gases de efecto invernadero que cada año aumenta y el uso-abuso de drogas ilícitas (Shaw y Chadwick, 2018), incrementando así los casos de intoxicación, afectando la salud reproductiva.

Aquellas moléculas con las que estamos en contacto imperceptible durante la vida diaria y que son componentes de productos de uso común, añadidos durante su proceso de fabricación por las industrias alimentarias, manufacturera y principalmente la farmacéutica, se les llama xenobióticos por ser ajenos al organismo. La preocupación por el contacto con estas moléculas recae en que algunas son capaces de incorporarse e interferir en el metabolismo de los individuos (Omiecinski *et al*, 2011). La población se encuentra expuesta a ellos en diferentes proporciones según sus actividades, estilos de vida y lugar de origen, a través del contacto, por la utilización de artículos procesados o por exposición a los desechos de fábricas liberados al ambiente, por lo que sus posibles efectos negativos a la salud varían con relación al grado de exposición (Peña y Ayala-Fierro, 2007). Esto representa un riesgo potencial para todas las especies, puesto que la convivencia con agentes xenobióticos se ha correlacionado con el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas y congénitas (Golub, 2000). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud reproductiva consiste en el “*estado de completo*

bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades en relación con la sexualidad” (OMS, 2018) misma que puede verse deteriorada por el contacto con xenobióticos. Por lo cual la comunidad científica ha puesto mayor interés en estudiar los efectos tóxicos de los compuestos químicos con los que los seres humanos estamos en contacto cotidiano, con particular interés en sus efectos sobre la salud reproductiva.

2.1.- TOXICOLOGÍA

A la ciencia de la salud encargada de estudiar los efectos perjudiciales de los agentes físicos, químicos y biológicos que interaccionan con los organismos se le conoce como toxicología. Esta busca dilucidar el mecanismo de acción de los agentes, ya que es importante conocer la vía de exposición y entrada al organismo, la distribución, la transformación y su relación con la dosis y el tiempo de exposición, además de las vías de eliminación (Rozman y Doull, 2000). Por lo anterior, la toxicología es una ciencia multidisciplinaria cuyas bases se han formado a través de diferentes épocas al involucrar aspectos de medicina, farmacología, biología celular y molecular, entre otras (Pérez-Barly *et al*, 2014). Su origen etimológico proviene del latín *toxicum* (veneno) que a su vez tiene origen griego *τοξικόν* (*toxik(o)*) y el sufijo “logi” (estudio de), siendo su significado el “estudio de los venenos y sus efectos en el organismo” (Singh *et al*, 2018).

Los inicios de la toxicología podemos remontarlos hasta las primeras etapas de la humanidad, en las que el *Homo sapiens* subsistía a través de la caza de animales y recolección de plantas, actividades con las que desarrolló conocimientos empíricos que le permitieron diferenciar a las plantas que los enfermaban, por

contener sustancias venenosas que ponían en riesgo su vida, de aquellas que los beneficiaban. También aprendió a beneficiarse de los venenos encontrados en la naturaleza al utilizarlos para facilitar la cacería al añadirlos en sus armas y durante las batallas para ejercer mayor daño al enemigo (Pérez-Barly *et al*, 2014). Estos conocimientos permitieron, en parte, cambios en el estilo de vida y, junto con el surgimiento de la agricultura, promovieron que el ser humano iniciara una vida sedentaria, manteniéndose la mayor parte de su existencia en el mismo lugar con lo que se daría paso al desarrollo de civilizaciones en varios puntos del planeta (Tauger, 2010).

A través de las distintas épocas de la humanidad ha habido diversos aportes en el manejo de los venenos y sus aplicaciones. Los más relevantes se mencionan brevemente en el cuadro 1. Los trabajos de Paracelso (1491-1541) son considerados un parteaguas en la historia de la toxicología. En sus estudios sobre el efecto de las dosis, advierte por primera vez que algunos venenos cuando se administran a dosis adecuadas tienen efectos terapéuticos (Grandjean, 2016). Por lo que es mundialmente recordado por su frase “la dosis hace al veneno”. Además, sus postulados se convirtieron en los tres principios de la toxicología moderna:

- Utilización de modelos animales para la experimentación, que permita conocer cómo se desarrolla la respuesta del organismo frente a la sustancia tóxica.
- Distinción de la propiedad terapéutica de la propiedad tóxica de una sustancia.
- La dosis es determinante para la toxicidad de la sustancia, *dosis sola facit venenum* (Borzelleca, 2000).

Cuadro 1. Principales avances en toxicología durante la historia.		
Edad De Bonce	Edad Antigua	Edad Media
Conocimientos empíricos: herbolaria y desarrollo de la medicina tradicional alrededor del mundo.	Aporte sobre venenos y antidotos; origen vegetal, animal o mineral.	Países sometidos al cristianismo se oponían al progreso de las ciencias naturales. Aportes árabes inician el desarrollo de la toxicología.
China, 3000 a.n.e. Emperador Shen Nung, primer médico de ese país. Obtención de drogas y venenos a partir de plantas.	En Grecia antigua, el estado controlaba y usaba el veneno como arma de ejecución, la cicuta (<i>Conium maculatum</i>).	Ibn Abdullah Ibn Sina (980-1037). <i>El Canon de Medicina</i> , la intoxicación por opio (<i>Papaver somniferum</i>).
Japón. Extraían veneno del crisantemo (<i>Chrysanthemum</i>).	Galeno de Pérgamo (131-201). <i>De Antidotis libri</i> , fórmula para "triaca" protegerse de la acción de los venenos.	Maimónides (1135 -1204). <i>Los venenos y sus antidotos</i> , tratamiento para la picadura de serpiente
Egipto 1700 a.n.e Se advierte uso de <i>Cannabis indicus</i> y de <i>Papaver somniferum</i> , intoxicaciones por plomo.	Influencia Árabe (siglo IX). primeros en describir efectos del ácido sulfúrico y nítrico, diversas sales, compuestos minerales y metálicos, compuestos de cobre, plomo, azufre y mercurio.	
Elaborado a partir de Perez-Barly <i>et al</i> , 2014; Rosales-Escalante, 2016; Singh <i>et al</i> , 2018.		

La toxicidad de los xenobióticos depende de varios factores, entre los principales se encuentran las características de la sustancia en cuestión, su vía de ingreso, la sensibilidad del individuo, la dosis y el periodo de exposición. A la relación entre la cantidad, la dosis o concentración y el tiempo que un químico interactúa con el

organismo se le denomina “periodo de exposición”, con ello se evalúan los efectos de estos al organismo (Rozman y Doull, 2000).

Por lo tanto, la magnitud del efecto tóxico es correspondiente a la dosis y al respecto es importante describir dos conceptos. **El de dosis potencial (externa-Dp)**, que es la cantidad de una sustancia proveniente del material ingerido, el aire inspirado o el material aplicado sobre la piel y la **dosis interna (dosis absorbida-Da)**, es la cantidad de una sustancia que ingresa al organismo (Jimenez-Forero, 2017).

Cuando la acción de algún agente tóxico sobre el organismo provoca la alteración del estado de salud se trata de una intoxicación que puede clasificarse como aguda o crónica (Jimenez-Forero, 2017). Dentro de los efectos más severos que pueden provocar los agentes tóxicos se encuentra la muerte, sin embargo, existen efectos adversos menos letales que alteran al organismo debilitándolo parcialmente. Los efectos de los xenobióticos se consideran tóxicos cuando causan daños en la funcionabilidad o la anatomía del individuo expuesto, generando cambios irreversibles en su homeostasis incrementando su susceptibilidad al estrés (Duffus y Worth, 2006).

La exposición aguda ocurre por el contacto a alguna sustancia durante menos de 48 h y en dosis únicas, muy probablemente provocará efectos tóxicos inmediatos. Mientras que la exposición crónica es aquella que se produce de forma repetida durante meses o años y que puede producir efectos prolongados de poca intensidad (Giannuzzi, 2018).

2.2.- ESTUDIOS DE TOXICOLOGÍA

Debido a su multidisciplinariedad, la toxicología se ramifica integrando diversas áreas del conocimiento. A continuación, se mencionan algunas de ellas.

2.2.1.- Toxicología ambiental

Estudia las posibles repercusiones nocivas en los organismos debido a las sustancias químicas presentes en el ambiente (suelo, agua y aire), como resultado de actividades económicas primarias y secundarias (ganadería, minería, agricultura e industria de transformación) (Teitelbaum, 2009).

2.2.2.- Toxicología ocupacional

Estudia las sustancias presentes en el sitio de trabajo (minas, fábricas, refinerías, entre otros) y su efecto por el contacto crónico, con la intención de regular las concentraciones seguras para salvaguardar la integridad de los empleados (Teitelbaum, 2009).

2.2.3.- Toxicología reproductiva y del desarrollo

Un área de investigación muy importante dentro de la toxicología es la que se enfoca en la función reproductiva y del desarrollo. La exposición a agentes tóxicos puede ocurrir durante toda la vida del individuo, incluyendo la etapa prenatal, que en mamíferos se lleva a cabo en el tracto reproductor femenino durante la gestación a través del intercambio de moléculas entre la unidad feto-placenta y la madre, por mencionar algunos de los efectos adversos se encuentran la disminución de la fertilidad, modificación del ciclo reproductivo, alteraciones endocrinas y de los gametos (Gupta *et al*, 2011).

2.2.4.- Toxicología *in vitro*

El uso de modelos animales en pruebas de laboratorio es una práctica habitual en el mundo científico y gracias a ello se han logrado grandes avances en beneficio de la humanidad. La toxicología no es un área exenta de ello, durante el siglo XX diversas especies, principalmente de roedores, fueron los sujetos ideales para evaluar la seguridad y eficacia de productos farmacéuticos, vacunas y compuestos diversos incluyendo a los xenobióticos. Su uso ha brindado grandes avances en el conocimiento de la fisiología, la anatomía, la biología celular y molecular con resultados que pueden inferirse similares en los seres humanos (Walker y Roberts, 2018). Sin embargo, en los últimos años se ha cuestionado si el sacrificio de animales en nombre de la investigación es aceptable, generando conflictos éticos intensificados por la presión social de grupos preocupados por el bienestar animal. Fue a mediados del siglo pasado cuando surgieron las primeras propuestas de pautas en la ética del manejo animal con base en políticas de bienestar, priorizando el respeto a la vida de los modelos de estudio (Eskes *et al*, 2017). Fue en el libro “*Los principios de la técnica experimental humana*” (Russel y Burch, 1959), publicado a finales de la década de 1950 en el que se incluyeron los principios de las “3 R” que corresponden a Reemplazo, Reducción y Refinamiento. Cada una promueve el uso de alternativas para reducir la cantidad de ejemplares animales en la experimentación y su sufrimiento de tal manera que se ha buscado mejorar las metodologías al grado que en algunos casos se ha optado por usar ensayos *in vitro* e *in silico* que sustituyan a los animales (Hernández, 2014).

Cuando se habla de toxicología *in vitro* se hace referencia al estudio de los fenómenos toxicológicos usando organismos incompletos, examinando explantes,

órganos aislados o células en cultivo. Los ensayos *in vitro* han ganado relevancia debido a que se puede ahorrar tiempo y recursos, además de ser altamente reproducibles y fiables, por mencionar algunas ventajas (Vinardell-Martinez-Hidalgo, 2007).

Existen muchas pruebas de toxicidad, la más utilizada es la “dosis letal media” (DL₅₀), que corresponde a la concentración del agente químico a probar y que al ser administrada a los individuos genera la muerte del 50 % de la población (Brown, 2018). Para los ensayos *in vitro* existe la concentración letal media (CL₅₀) que es una prueba similar a DL₅₀, que prueba mide la citotoxicidad y corresponde a la concentración de una sustancia química que mata el 50 % de la población celular (Singh *et al*, 2018).

2.3.- EVALUACIÓN DE LA TOXICOLOGÍA

En los estudios de toxicidad celular *in vitro* suelen aplicarse ensayos simples, fáciles de realizar y útiles para todo tipo de células. Como primer paso, deben establecerse las dosis biológicamente tóxicas y no tóxicas de la sustancia en cuestión. Algunos de los ensayos más utilizados son:

a) Ensayo de sal de bromuro de tetrazolio (MTT).

Este es un ensayo colorimétrico aplicado para la evaluación de la viabilidad celular. Fundamentado en la reducción de la sal de bromuro de tetrazolio, por la enzima succinato deshidrogenasa de origen mitocondrial en las células vivas a un precipitado de formazán de color púrpura (Mosmann, 1983).

b) Ensayo de lactato deshidrogenasa

Cuando la membrana se daña por la concentración de algún agente tóxico, ocurre la liberación al medio de lactato deshidrogenasa intracelular, siendo un indicador de apoptosis y/o necrosis. La evaluación es por medio de espectrofotometría en el medio de cultivo (Kabakov y Gabai, 2018).

c) Ensayo de absorción de rojo neutro.

La captación de colorante rojo neutro por los lisosomas de las células vivas es el principio de este ensayo. La disminución de la absorción del colorante es un indicador de daño a la membrana causado por la concentración del agente tóxico (Ates *et al*, 2017).

2.4.- Ensayos de genotoxicidad

Dentro de las pruebas para conocer la capacidad de causar daño al ADN de los agentes físicos, químicos y biológicos se encuentran los ensayos de genotoxicidad. La evaluación de la integridad del material genético es relevante dentro de los estudios de toxicología ya que permite medir el potencial de daño (Phillips y Arlt, 2009). Algunos ensayos importantes son:

a) Tinción de Hoechst.

Los colorantes Hoechst 33258 y Hoechst 33342 son los bisbenzimidazoles empleados con mayor frecuencia, estos tienen la capacidad de unirse al surco menor del ADN bicatenario con preferencia por secuencias ricas en adenina y timina por lo que resultan prácticos para visualizar núcleos y mitocondrias. Cuando las células teñidas con Hoechst son excitadas por medio de luz ultravioleta con una

longitud de onda cercana a los 350 nm, emiten fluorescencia azul/cian cuyo rango máximo de emisión es cercano a los 461 nm (Kabakov y Gabai, 2018).

b) Ensayo cometa.

Es de las técnicas más aplicadas para evaluar los efectos genotóxicos de sustancias químicas y agentes físicos. Se le conoce también como electroforesis alcalina de una sola célula o como electroforesis alcalina unicelular en gel. Se trata de un procedimiento para detectar daño y reparación en el ADN (Singh et al, 1988). Cuando el ADN celular se daña, este se desplaza hacia el ánodo bajo corriente eléctrica y con ayuda de colorantes fluorescentes al microscopio se observa la apariencia de un cometa con su cabeza y su estela (Møller, 2018).

2.5.- PARABENOS

Los parabenos (PBs) son ésteres del ácido para-hidroxibenzoico (APHB), estos son ampliamente utilizados en las industrias cosméticas, farmacéuticas y alimentarias para alargar la vida útil de los productos por su capacidad de inhibir la actividad microbiana y fúngica (Kizhedath *et al*, 2019). Los PBs difieren en el largo de su cadena de alquilo, por ejemplo, metilparabeno (MePB), etilparabeno (EtPB), propilparabeno (PrPB), isopropilparabeno (iPrPB), butilparabeno (BuPB), isobutilparabeno (iBuPB) y bencilparabeno (BePB) (Figura 1). Los PBs son considerados conservadores bastante eficaces, debido a su amplio espectro antimicrobiano inhibiendo la proliferación de bacterias gram-positivas, levaduras y mohos, siendo poco efectivas sobre esporas bacterianas y con nulo efecto ante

virus, micobacterias y priones. Son altamente estables a pH ácido, se les considera seguros de usar y tienen bajos costos de producción (Soni *et al*, 2002). La actividad antimicrobiana es mayor en los PBs de mayor cadena de alquilo, siendo menor su solubilidad en agua (Grecco *et al*, 2018; Jiang *et al*, 2019).

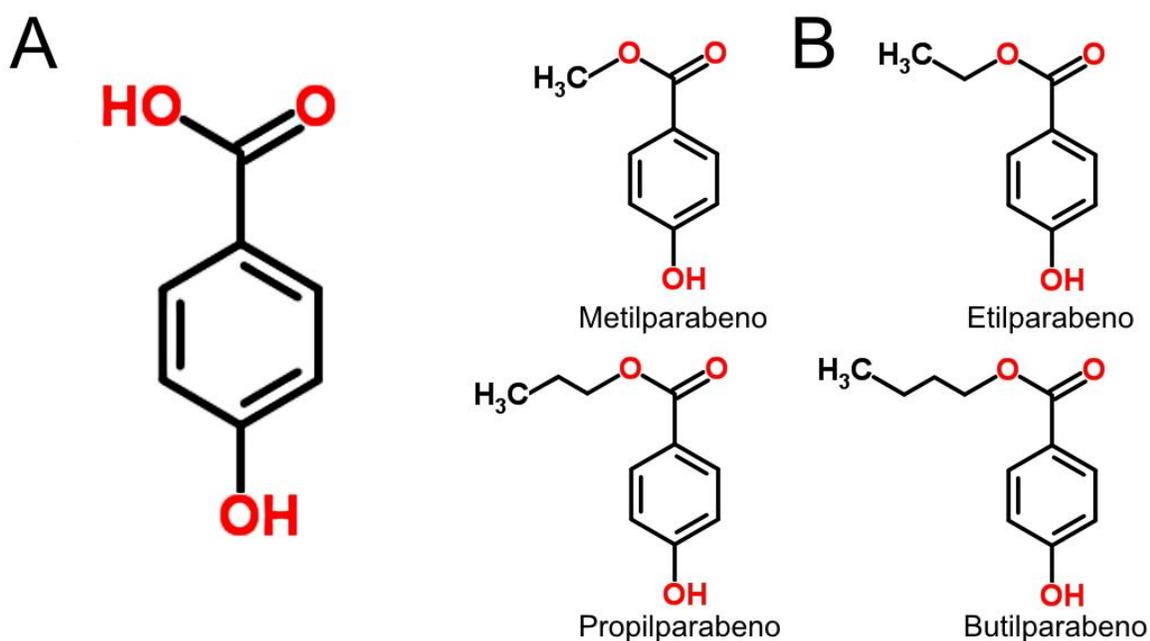


Figura 1. A) estructura química del ácido para-hidroxibenzoico. B) parabenos comúnmente utilizados.

2.5.1.- Metilparabeno

El MePB derivado del APHB tiene un grupo metilo esterificado en posición *para*. Su peso molecular es de 152.15, su pKa de 8.17, su punto de fusión es de 131 °C y su punto de ebullición es de 270-280 °C (Soni *et al*, 2005). Se sabe que en los PBs a medida que aumenta la cadena de carbono, aumenta su actividad antimicrobiana mientras que su solubilidad disminuye (Elder, 1984), de tal manera que el MePB es

el más soluble en agua. También se sabe que la replicación microbiana se produce en medio acuoso, por lo que el alto grado de disolución del MePB lo convierte, junto con otras características, en uno de los PBs más utilizados (Soni *et al*, 2005).

2.5.2.- Propilparabeno

El PrPB suele utilizarse solo o en combinación con MePB como conservador en algunos productos (Meyer *et al*, 2007). Después del alcohol bencílico, la combinación de MePB y PrPB es el aditivo de conservación que con mayor frecuencia se usa en medicamentos de administración parenteral, debido a que la actividad antimicrobiana aumenta cuando se combinan, teniendo una relación molar de MePB a PrPB entre 7.5:1 y 9:1. Generalmente se utiliza propilenglicol, alcohol feniletílico o ácido edético como excipientes. En soluciones acuosas MePB y PrPB son estables en un rango de pH de 3-6 y pueden esterilizarse en autoclave (Meyer *et al*, 2007).

2.6.- Mecanismo de acción

Aún no se conoce a detalle el mecanismo de acción bacteriostática de los PBs, pero se sospecha que es análogo al de otros compuestos fenólicos que interfieren con las enzimas que participan en la síntesis de ácidos nucleicos (Sauceda, 2011). Se sabe que pueden actuar inhibiendo procesos de transporte a través de la membrana y la entrada de moléculas como alanina, serina y fenilalanina envueltas en vesículas membranosas (Barabasz *et al*, 2019). Ensayos *in vitro* con linfocitos humanos, demostraron que MePB, EtPB, PrPB y BuPB inhiben la liberación de las enzimas

lisosomales (β -D-glucuronidasa, α -1-fucosidasa y α -D-galactosidasa) en concentraciones encontradas en sangre y tejidos; esta limitación de la función celular se da sin que se afecte su estructura (Bairati *et al*, 1994).

A diario los humanos estamos en contacto con PBs debido a la utilización de productos que los contienen, como maquillajes, cremas para la piel, desodorantes, jabones y en alimentos procesados como mermeladas y galletas, además de algunos medicamentos. Las principales vías por las cuales los PBs ingresan al cuerpo son absorción dérmica, inhalación o vía oral a través del tracto gastrointestinal con la ingesta de alimentos y medicamentos, al respecto se ha estimado que la población estadounidense consume 50, 2.5 y 25 mg/día para las vías previamente mencionadas (Figura 2) (Soni *et al*, 2002; Ding *et al*, 2017). La presencia de PBs y sus metabolitos ha sido reportada en muestras de orina y plasma, también se cree que debido a su lipofilicidad se pueden acumular y potenciar a través de las cadenas alimentarias (Xue y Kannan, 2016).

2.7.- Metabolismo y excreción

La controversia sobre el uso de los PBs radica en sus posibles propiedades como disruptores endócrinos (Nowak *et al*, 2018) y a los pocos trabajos que exponen la actividad de los PBs dentro del organismo, desde su entrada y transformación hasta su excreción. Se sabe que su acumulación en el organismo es mínima, que su biotransformación ocurre principalmente mediante la hidrólisis del enlace éster o por la conjugación con ácido glucurónico por acción enzimática de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) y sus isoformas UGT1A1, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15 y UGT2B17. Particularmente MePB y EtPB se mantienen

estables en el plasma, quedando el 95% de la concentración inicial después de 24 h, mientras que la concentración de PrPB, BuPB y BePB se reduce al menos 50% en las mismas condiciones (Abbas *et al*, 2010). El grupo de investigación de Moos *et al* (2016) estudió el metabolismo y la eliminación urinaria de MePB, iBuPB y n-BuPB cuando se administraron 10 mg por vía oral de cada PB a voluntarios. Los autores evaluaron muestras de orina durante las 48 h posteriores a la administración, en ellas se encontraron varios metabolitos, moléculas conjugadas para aumentar su solubilidad en agua y moléculas de PBs intactas. Dentro de sus resultados destacan que la conjugación del ácido glucurónico con MePB fue solo del 30 % de la concentración urinaria total, mientras que la conjugación con ácido glucurónico fue mayor en los dos tipos de BuPB (89 % para iBuPB y 87 % para BuPB). Por el contrario, la sulfatación representó el 64 % del MePB total y solo entre el 12 y 13 % para iBuPB y BuPB. Además, sus resultados indican que la fracción de PBs original excretada en la orina, generalmente disminuye cuando aumenta el peso molecular (Moos *et al*, 2016).

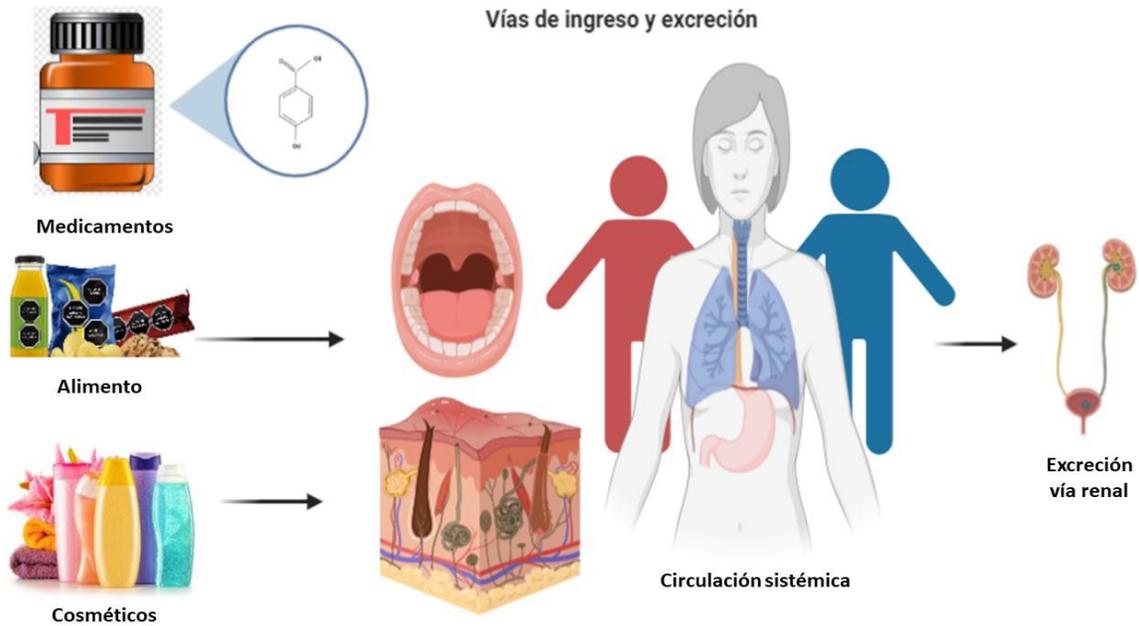


Figura 2. Principales vías de ingreso de PBs al organismo, su distribución y principal vía de excreción.

2.8.- REVISIÓN SISTEMÁTICA

El desarrollo de proyectos de investigación en ciencias de la salud se incrementa exponencialmente cada año, generando también la necesidad de agrupar, analizar, criticar y resumir los avances científicos, el desarrollo tecnológico y las estrategias diseñadas por diversos investigadores al rededor del mundo. Para ello se han creado metodologías de escrutinio, síntesis y discusión de la información (Medina y Pailaquilén, 2010). Las revisiones sistemáticas son trabajos de investigación que condensan a manera de resumen, la información disponible de un tema en particular con la intención de responder una pregunta (Moreno *et al*, 2018). Resultan de gran utilidad cuando existe poca certeza o información contradictoria respecto al algún fenómeno. Además, la intención de este tipo de trabajos es realizar una actualización sobre los principales conceptos, fortalezas, debilidades y alcances del

tema de estudio y reducir los sesgos que cada estudio compilado pudiera tener por la estrategia aplicada (Manterola *et al*, 2013; García-Perdomo, 2015).

2.8.1.- Ventajas de las revisiones sistemáticas

Permite contrastar la información de diversos trabajos, analizar su consistencia y discutir en conjunto algunos resultados para sugerir tendencias respecto al comportamiento del fenómeno en cuestión. En su mayoría los estudios primarios se realizan con un tamaño de muestra (n) limitada, por lo que este tipo de trabajos buscan integrar estudios que investiguen respuestas a la misma pregunta robusteciendo la n y aumentando la confianza en los resultados estadísticos (Manterola *et al*, 2013; García-Perdomo, 2015).

2.8.2.- Desventajas de las revisiones sistemáticas

La interpretación de los resultados puede generar confusión, por lo que se debe tener cautela que los datos analizados correspondan a variables del mismo tipo, teniendo en cuenta el diseño experimental con el que fueron obtenidos. Además, existe la posibilidad de que haya sesgo metodológico por falta de información en los artículos y la omisión de detalles en el proceso experimental por parte de los autores (Manterola *et al*, 2013; García-Perdomo, 2015).

3.- ANTECEDENTES

En los últimos años, ha surgido el interés por esclarecer si existe una relación significativa entre la constante exposición a los PBs y el incremento de problemas reproductivos en mujeres y en hombres. Algunos estudios *in vivo* e *in vitro* han descrito la capacidad de los PBs para unirse a receptores intracelulares de estradiol

con cierta afinidad (Blair *et al*, 2000), por lo que pudieran ejercer efectos estrogénicos en el organismo. Debido a esto han sido catalogados como disruptores endocrinos, además, se ha asociado su acumulación con el incremento de casos de cáncer de mama (Sasseville *et al*, 2015).

Los estudios *in vitro* proporcionan información útil basada en la concentración molar de PBs que se requiere para producir un efecto parecido al del estradiol. Dichos trabajos resultan relevantes pues han permitido determinar el grado en que las sustancias interactúan con un receptor hormonal, además de evaluar otros posibles mecanismos por los cuales generan alteraciones. Los datos *in vivo* proveen de evidencias sobre las dosis más bajas del PB que producen efectos estadísticamente significativos; tales efectos están influenciados por la vía de administración y el ciclo intraorgánico (absorción, distribución, metabolismo y excreción) en un organismo completo. Por lo anterior, utilizar un enfoque combinado de estudios de tipo *in vitro* e *in vivo* resulta vital para comprender la actividad de los PBs (Golden *et al*, 2005).

En los países cuya actividad industrial es mayor, se ha observado que durante los últimos 45 años las tasas de fertilidad y de natalidad disminuyeron significativamente. También se vio que en la población masculina de adolescentes la concentración espermática ha decaído entre 55 y 60 % durante los últimos 15 años (Levine *et al*, 2017). Se ha sugerido que la exposición a PBs y ftalatos son algunos de los múltiples factores que han intervenido en la pérdida de la salud reproductiva de algunas poblaciones (Fransway *et al*, 2019). Estudios realizados en roedores informan que la ingesta de BuPB (4, 14, 146 y 1504 mg/Kg/día) tiene efectos negativos sobre el número de espermátidas alargadas y redondas en los

estadios VII-VIII presentes en los testículos de ratón, reduciéndolas al 69.6% y 54.6%, respectivamente; también se observó que los niveles de testosterona disminuyeron (Oishi, 2001).

3.1.- Toxicidad de los parabenos

Aplicando el ensayo cometa y la prueba de aneuploidías en dos líneas celulares de linfocitos periféricos humanos, se reportó que EtPB, PrPB, BuPB y BePB son potencialmente genotóxicos y que el vehículo utilizado, así como su solubilidad, dependiente del largo de su cadena, influyen en la biodisponibilidad y el metabolismo (Chrząszcz *et al*, 2020). Además de su actividad bacteriostática y los efectos descritos anteriormente por citotoxicidad, también se ha evidenciado que PrPB y BePB pueden actuar sobre los canales de sodio dependientes del voltaje (NaV), particularmente de la isoforma hNaV1.2, generando un efecto terapéutico anticonvulsivo por lo que se propone utilizarlos como coadyuvante de otros fármacos de efecto similar (Enrique *et al*, 2020).

Se sabe que la exposición intrauterina o postnatal temprana a químicos dañinos impacta negativamente en el desarrollo del neonato. Particularmente, se ha reportado que el sistema nervioso y el reproductor son los más vulnerables, lo que puede predisponer al desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes, el síndrome metabólico, el Alzheimer o el Parkinson en la edad adulta (Ho *et al*, 2017).

Las bajas tasas de fertilidad en varones respecto a la baja concentración espermática han sido asociadas con la exposición a agentes xenobióticos. Ejemplo de esto es el MePB, cuya presencia en el organismo se ha relacionado con la

disminución de la función mitocondrial de los espermatozoides afectando el potencial reproductivo de los varones (Tavares *et al*, 2009). En hombres daneses de entre 20 y 30 años se ha reportado la presencia de MePB en algunos fluidos corporales como la orina (17.7 ng/ml), el suero (1.53 ng/mL) y el plasma seminal (0.99 ng/mL) (Sun *et al*, 2016).

Estudios *in vitro* con células madre, reportan que los PBs promueven la diferenciación de estas hacia adipocitos. En dichos trabajos se estudió la modulación del destino de células madre multipotentes de la línea C3H10T1/2. Se encontró también que concentraciones subletales de PBs suprimen la diferenciación osteogénica y condrogénica (Hu *et al*, 2017; Yuan y Marikawa, 2017).

3.2.- Presencia de los PBs en el organismo humano

La presencia de PBs en diversos fluidos y tejidos corporales ha sido reportada para poblaciones de varios países del mundo, en distintas concentraciones (Cuadro 2). La piel, es un órgano en contacto directo con diversos agentes, por lo que es posible detectar PBs en este tejido. Su presencia en queratinocitos humanos se ha correlacionado con la disminución de la capacidad de proliferación y cambios en su morfología. Particularmente MePB a concentraciones de 6320 ng/g disminuye la expresión de los ARNm de hialuronano sintasa 1 y 2 y del colágeno tipo IV, mientras que incrementa la expresión de la proteína HSP27. De tal manera que el MePB podría participar negativamente en el envejecimiento y diferenciación de los queratinocitos (Ishiwatari *et al*, 2007).

Ante la evidencia presente en estudios *in vitro* sobre la capacidad de los PBs de ejercer respuestas estrogénicas a menor nivel que el estradiol, su detección en

Cuadro 2. Detección de distintos PBs en varios fluidos (ng/mL) y tejidos (ng/g) corporales de diversas poblaciones alrededor del mundo.						
Tejido/fluido corporal	Población de estudio	MePB	EtPB	PrPB	BuPB	Referencias
Tejido adiposo	Mujeres chinas	6.3–224.7	18.6–588.1	17.6	0.5–479.0	Shen <i>et al</i> , 2018
Sangre	Mujeres indias embarazadas	0.89–55.24	0.89–55.24	1.08–63.58	0.47–10.22	Shekhar <i>et al</i> , 2017
Flujo menstrual	Mujeres españolas	0.9–45.5	0.8–16.0	0.4–9.0	0.4–1.0	Jiménez-Díaz <i>et al</i> , 2016
Leche materna	Mujeres suizas	0.16–4.2	1.03–1.49	1.04–1.8	-	Rodríguez-Gómez <i>et al</i> , 2014
Suero	Niños americanos	1.6–138	<0.1–2.0	0.2–14.5	-	Ye <i>et al</i> , 2012
Tejido mamario adyacente a tumores	Mujeres inglesas	0.2–5102.9	0.3–499.7	1.2–2052.7	0.2–95.4	Barr <i>et al</i> , 2012
Orina	Hombres daneses	101.6	108.3	100.9	104.2	Frederiksen <i>et al</i> , 2011
Piel	Adultos japoneses	6320	-	-	-	Ishiwatari <i>et al</i> , 2007

Modificado de Matwiejczuk *et al*, 2020.

tejidos adyacentes a la glándula mamaria realizadas por muestras de mastectomía para cáncer primario ha generado la sospecha de una posible relación con la presencia de PB (Barr *et al*, 2012).

La población infantil es un grupo vulnerable a los agentes tóxicos debido a el estado de madurez de su organismo, además de ser un sector poco estudiado respecto a este tema. No obstante, aunque existen datos sobre los niveles de los PBs en el suero de los niños en concentraciones que varían entre 0.1 µg/L hasta los 138 µg/L, la información sobre su repercusión es limitada (Ye *et al*, 2012).

3.3.- Parabenos como posibles disruptores endocrinos

Diversos estudios han reportado la capacidad de los PBs de activar los receptores a estrógenos, ER α y ER β , teniendo mayor afinidad por los de tipo β (Gómez *et al*, 2005; Okubo *et al*, 2001; Watanabe *et al*, 2013). Sin embargo, la concentración de PBs requerida para ejercer respuesta estrogénica similar a la del estradiol es de 2 500 000; 150 000; 30 000 y 10 000 veces mayor para MePB, EtPB, PrPB y BuPB respectivamente (Routledge *et al*, 1998). También se ha demostrado que los PBs pueden tener efectos antiandrogénicos al inhibir la transcripción inducida por la testosterona al unirse con el receptor a andrógenos (RA) (Satoh *et al*, 2005).

En mujeres que se han sometido a tratamientos de fertilización *in vitro* (FIV) se han reportado bajas tasas de embarazo en las que se detectaron PBs en su organismo, esto se asoció con alteraciones endocrinas, sin que hasta el momento se trate de una relación significativa (Liu *et al*, 2019).

4.- JUSTIFICACIÓN

Actualmente existe información sobre el riesgo de los seres humanos ante la constante exposición a PBs y la preocupación por el deterioro de la salud reproductiva tanto de mujeres como de hombres. En este sentido los estudios sobre los efectos en mujeres son limitados y hacen falta trabajos en los que se discuta e integre la evidencia disponible a través de una revisión sistemática para reducir los sesgos de cada investigación, aclarar aspectos controversiales e identificar temas en los que sea necesario generar más información.

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los efectos de los PBs en la reproducción femenina?

6.- HIPÓTESIS

Analizar los trabajos de investigación más recientes permitirá reconocer los efectos de los PBs sobre la reproducción femenina.

7.- OBJETIVO GENERAL

Analizar los efectos de los PBs en la reproducción femenina.

7.1.- Objetivos particulares

- Integrar el conocimiento existente para orientar el enfoque acerca del uso de los PBs y su repercusión en la salud reproductiva femenina.
- Discutir críticamente las conclusiones contradictorias procedentes de los diferentes estudios
- Identificar los aspectos conocidos, los desconocidos y los controversiales al respecto para proponer nuevos proyectos de investigación.

8.- METODOLOGÍA

Para crear la pregunta de investigación se realizó una búsqueda bibliográfica introduciendo en algunas bases de datos (Pubmed, Scielo y Bidi UAM) las siguientes palabras clave: parabens, toxicology, human health y female. Con dicha búsqueda se creó un panorama general sobre el uso de los PBs en la industria farmacéutica, alimentaria y cosmética, también, sobre sus vías y mecanismos de

ingreso, distribución, excreción y efectos negativos al organismo. Considerando que se encuentra información disponible al respecto pero que es necesario delimitarla y analizarla en conjunto, se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los efectos de los PBs en la reproducción femenina?

Posteriormente se realizó una segunda búsqueda bibliográfica acotada por la fecha de publicación de los artículos con un intervalo de 20 años (2001-2021), empleando las siguientes palabras clave: xenobiotics, toxicology parabens, methylparaben, propylparaben, ethylparaben, butylparaben, reproduction, female. La búsqueda mostró trabajos de investigación de diversa índole, de los cuales, se seleccionaron 41 artículos en total por estar directamente relacionados con los efectos de los PBs en la reproducción femenina, se revisaron, analizaron y clasificaron según el tipo de investigación (básica, descriptiva epidemiológica) y las variables evaluadas (Figura 3). A continuación, se presenta una síntesis de la información revisada, junto con cuadros en los que se condensan los principales efectos descritos para cada PB, y las dosis o concentraciones presentes en cada trabajo.

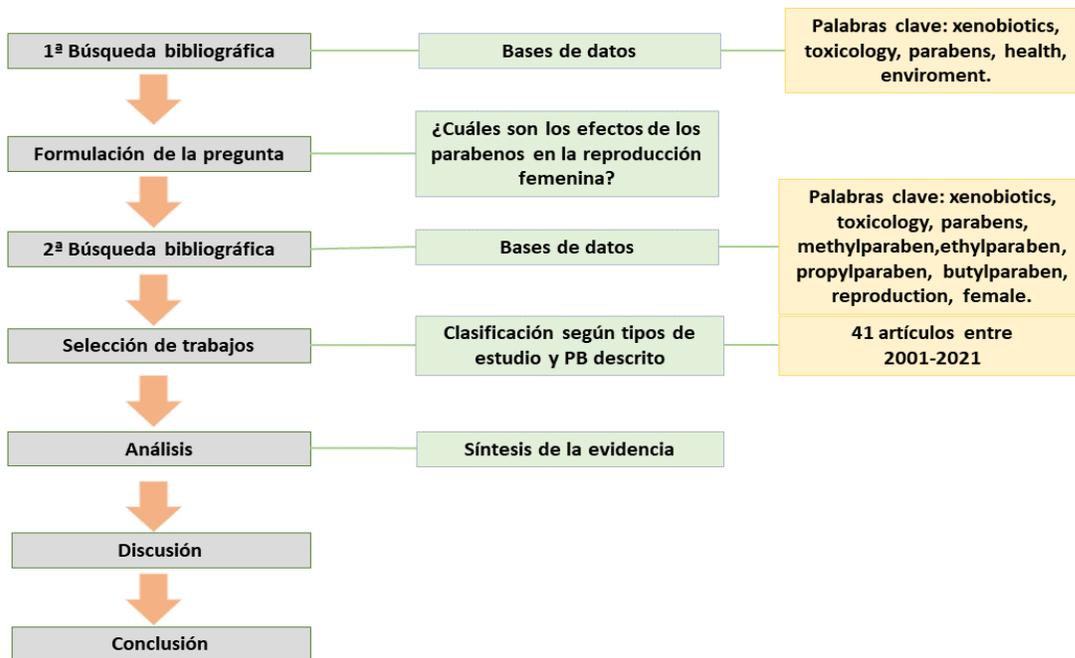


Figura 3. Metodología

9.- RESULTADOS

Para conocer la procedencia de la evidencia se presenta la categorización según el tipo de estudio de los artículos analizados (Figura 4):

-8 artículos de investigación básica con modelos animales

-15 artículos de investigación básica *in vitro*

-13 artículos de estudios epidemiológicos

-5 artículos de tipo descriptivo

En la presente revisión predominan los estudios de investigación básica *in vitro* (36 %) que evaluaron el efecto directo de la exposición aguda de uno o más PBs en tejidos o en conjuntos de células, mediante pruebas de evaluación de la toxicidad

de los agentes. Seguidos por estudios epidemiológicos (33 %) que reportan la asociación entre el desarrollo de afecciones reproductivas con la presencia de PBs en el organismo humano y la frecuencia de consumo de algunos productos procesados. Los estudios de investigación básica en los que se utilizan modelos animales (19 %), principalmente murinos, ocupan la penúltima posición respecto al porcentaje de estudios revisados en este trabajo; mientras que los estudios descriptivos (12 %) ocupan el porcentaje más bajo de la composición de esta revisión.

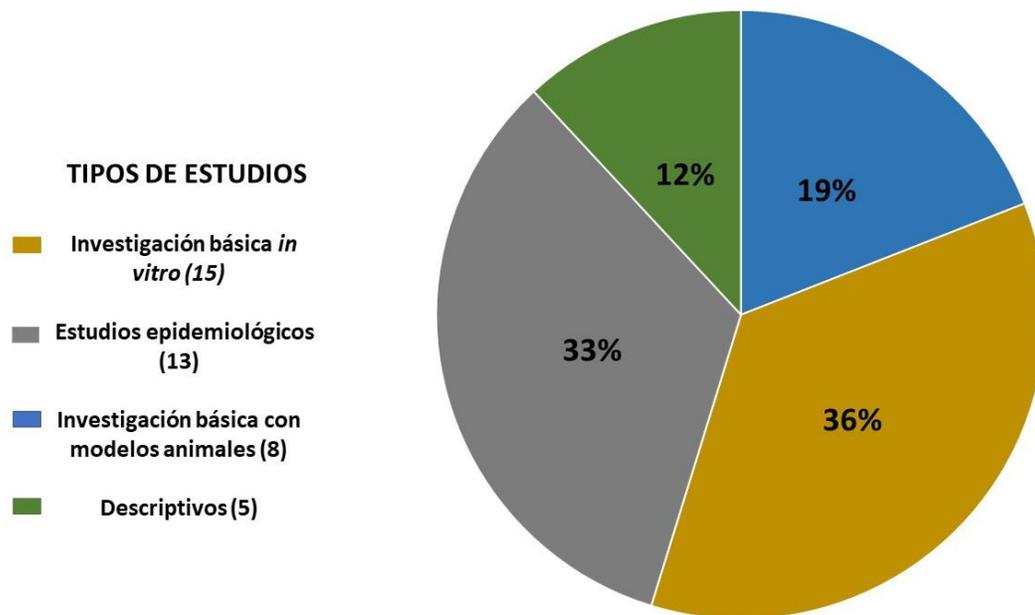


Figura 4. Procedencia de la información según el tipo de estudio. En paréntesis se indican el total de artículos según su tipo.

Debido a la gran variedad de productos que incluyen PBs por sus efectos antimicrobianos ha llevado a un número creciente de grupos de investigación alrededor del mundo a tratar de dilucidar si estos pueden afectar la salud

reproductiva. Debido al tipo de productos que los contienen se sabe que, de la población general, las mujeres están más expuestas que los hombres. Aunque hay datos sobre la toxicidad de los PBs, todavía son pocos los estudios que evalúen sus efectos en las mujeres (Fransway *et al*, 2019). Matwiejczuk *et al* (2019), sugieren que el uso moderado de cosméticos que contienen PBs no tendría por qué ser un peligro a la salud humana, sin embargo, el uso desmedido de productos que los contienen puede deteriorar el estado de salud del individuo, por lo que se debería ser cuidadoso respecto al uso simultáneo de varios productos cosméticos (Matwiejczuk *et al*, 2020).

9.1.- Ingesta diaria de PBs en distintos países

Con la intención de caracterizar la dinámica de consumo de PBs, alrededor del mundo (cuadro 3), diferentes investigadores han estimado la ingesta diaria de PBs con base a la información recopilada acerca del consumo de productos procesados de los individuos muestreados. Para el caso de la población iraní se ha reportado que su ingesta es mayor que en países desarrollados como China, siendo la asociación más significativa entre los niveles de MePB y el consumo de tabaco (Feizabadi *et al*, 2020). En la población adulta que realiza actividades laborales en el sur de China la ingesta estimada de MePB, EtPB y PrPB fue mayor para la población femenina que para la masculina, a y se encontró que están relacionados con los niveles reportados en orina y algunos valores físicos, sociodemográficos y de hábitos de consumo, como antecedentes de tumores, consumo de alcohol y nivel máximo de estudios (Yu *et al*, 2019). De igual manera se encontró que en la población estadounidense los individuos del sexo femenino consumen más PBs, en

particular MePB y PrPB, además, se encontraron diferencias entre el uso de productos para el cuidado personal que contienen estos compuestos con el origen étnico y racial de la población (Calafat *et al*, 2010).

Respecto a la población mexicana actualmente hay poca información relacionada con la frecuencia de consumo de PBs y sus efectos. Sin embargo, su inclusión en productos cosméticos y alimentos está regulada por acuerdos regidos por el “Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios” y el “Reglamento Interior de la Secretaría de Salud”. En alimentos procesados solo se admite el uso de MePB en valores particulares a cada producto (cuadro 4). Para el caso de los productos cosméticos existe el “Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza” publicado en el Diario Oficial de la Federación del 21 de mayo de 2010, en el que se establecen las concentraciones máximas permitidas para la inclusión de APHB y PBs del 0.4 % en uso individual de estos y al 0.8 % en combinación (DOF, 2010). No obstante, hasta el momento se desconoce el nivel de exposición a PBs de la población mexicana y su impacto a la salud reproductiva.

Cuadro 3. Estimación de la ingesta diaria ($\mu\text{g}/\text{Kg-pc}/\text{día}$) de PBs alrededor del mundo						
País	Población de estudio	MePB	PrPB	EtPB	BuPB	Referencia
Irán 2018	Mujeres y hombres adolescentes	35.1	3.69	8.71	0.66	Feizabadi <i>et al</i> , 2020
	Mujeres	48.4	4.95	11.7	0.78	
	Hombres	22.9	2.52	5.91	0.55	
China 2013- 15	Mujeres	11.4	18	9.03	29.4	Yu <i>et al</i> , 2019
	Hombres	6.67	7.55	12.2	-	
E.U.A 2006	Mujeres y hombres	64.8	-	9.6	-	Calafat <i>et al</i> , 2010
Kg-pc: kilogramos de peso corporal.						

Cuadro 4. Límites máximos permitidos en México para la adición de MePB en productos alimenticios

Otros nombres: p-Hidroxibenzoato de metilo E-2018, Metilparabeno, MePB.

CATEGORIA	LÍMITE MÁXIMO	OBSERVACIONES
Frutas en conserva, envasadas en recipientes de cierre hermético y sometidas a tratamiento térmico	1000 mg/Kg	Sólo en frutas en almíbar Uso individual o en combinación con otros conservadores permitidos
Ates, jaleas y mermeladas	1000 mg/Kg	Sólo en jaleas Uso individual o en combinación con otros conservadores permitidos
Bebidas saborizadas no alcohólicas	500 mg/Kg	
Concentrados de manufactura para preparar bebidas saborizadas no alcohólicas	500 mg/Kg	Límite máximo en el producto listo para el consumo
Jarabes y concentrados para preparar bebidas saborizadas no alcohólicas	500mg/Kg	Límite máximo en el producto listo para el consumo
Polvos para preparar bebidas saborizadas no alcohólicas	500 mg/Kg	Límite máximo en el producto listo para el consumo
Harina de maíz nixtamalizado para preparar tortillas	2000 mg/Kg	Uso individual o en combinación con otros conservadores permitidos
Tortillas de maíz nixtamalizado preenvasadas	1000 mg/Kg	Uso individual o en combinación con otros conservadores permitidos

Modificado de DOF: 17/07/2012.

9.2.- Presencia de MePB en el organismo y sus efectos en la reproducción femenina.

Los niveles de MePB en muestras de orina de mujeres analizadas previo a la concepción, se asoció con la reducción de la fecundidad de la pareja en al menos 37 % (Smarr *et al*, 2017). Aunado a esto, evidencia posterior sugiere que la exposición a MePB durante la gestación se correlaciona con partos prematuros,

cambios en el perfil de hormonas tiroideas de la madre, además de neonatos con bajo peso al nacer y con la posibilidad de desarrollar trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Baker *et al*, 2020). En gran medida la preocupación del uso de PBs recae en su actividad estrogénica, descrita en ensayos *in vitro* con líneas celulares humana y algunos modelos animales. El MePB ha demostrado que en células de cáncer de mama de humano (MCF7), puede actuar como inhibidor competitivo del estradiol en concentraciones de 10^{-6} M hasta en 21 % (Byford *et al*, 2002). Recientemente se reportó que el MePB en concentraciones ambientalmente relevantes de entre 6-1000 nM no afecta significativamente la actividad esteroideogénica de cultivos primarios de células de la granulosa humanas (Herrera-Cogco *et al*, 2020). Concomitante a las células foliculares se encuentra el ovocito, cuyo proceso de maduración *in vitro* (MIV) se ve afectada por el contacto con distintas moléculas exógenas, como es el caso del MePB que se ha encontrado que genera malformaciones citoplasmáticas, reduce la expansión de las células del cumulo e inhibe la reanudación meiótica sin comprometer la viabilidad celular (Barajas-Salinas *et al*, 2021). La actividad del MePB en tejidos sensibles a estrógenos ha sido motivo de estudio, tal es el caso del oviducto de los mamíferos, que al ser el sitio de fertilización y transporte del embrión se trata de uno de los órganos centrales para la reproducción femenina. Usando células epiteliales secretoras oviductales murinas inmortalizadas (MOE) se descubrió que la exposición a PBs altera el progreso del ciclo celular al inhibir sus reguladores, además de alterar los niveles del receptor de progesterona. Dicha información sugiere que el MePB afecta la proliferación y supervivencia de las células epiteliales secretoras del oviducto de ratón (Ziv-Gal *et al*, 2021). En el cuadro 5 se condensan

algunos trabajos que exponen los efectos relacionados con el contacto con MePB, las concentraciones reportadas o probadas y los modelos de estudio.

Cuadro 5. Principales efectos de MePB en la reproducción de hembras en diferentes modelos de estudio					
Tipo de estudio	Efecto	Dosis o concentración	Modelo de estudio	Referencias	
<i>In vitro</i>	↓ Proliferación de células MOE al disminuir los niveles de los reguladores del ciclo celular y los receptores a progesterona	25 µg/mL, 50 µg/mL y 100 µg/mL	Células oviductales Murinas	Ziv-Gal <i>et al</i> , 2021	
<i>In vitro</i>	La exposición no afecta la esteroidogénesis de las células de la granulosa mural en la síntesis de estradiol o progesterona	6, 300, 657, 1000 nM	Humano	Herrera-Cogco <i>et al</i> , 2020	
<i>In vitro</i>	↓ Expansión de las células del cúmulo y ovocitos en metafase II	750 y 1000 µM	Cerdo	Barajas-Salinas <i>et al</i> , 2021	
Epidemiológico	↑ Partos prematuros ↓ Peso al nacimiento ↑ TDAH	2.33 ng/g	Humano	Baker <i>et al</i> , 2020	
Epidemiológico	↓ 37% Fertilidad cuando se detecta en orina	60 ng/mL	Humano	Smarr <i>et al</i> , 2017	
<i>In vitro</i>	↑ Proliferación de células de cáncer de mama <i>in vitro</i> por vía estrogénica.	10 ⁻⁶ M	Humano	Byford <i>et al</i> , 2002	
↑ Incremento ↓ Disminución					

9.3.- Presencia de PrPB en el organismo y sus efectos en la reproducción femenina.

Recientemente, en una clínica de fertilidad de Polonia se encontró que existe una asociación inversamente proporcional entre los niveles de PrPB (18.67 µg/L) detectados en orina con la cantidad de folículos antrales y el nivel de estradiol, mientras que los niveles de FSH estaban asociados de forma directamente proporcional (Jurewicz *et al*, 2020). Además, el PrPB se ha asociado con la disminución de la reserva ovárica de mujeres que participaron en estudios del hospital general de Massachusetts (Smith *et al*, 2013).

Experimentos en roedores muestran que el PrPB promueve la expresión de ARNm de la hormona antimülleriana (HAM) cuya consecuencia es el incremento de los folículos primordiales; a la par se observó que los folículos primarios se encontraban disminuidos en ovarios de ratas recién nacidas (Ahn *et al*, 2012). Se detectó que la presencia de sulfato de dehidroepiandrosterona en el medio redujo el crecimiento de folículos de ratón tratados con PrPB en cultivo primario, sin embargo, aumentó la concentración de la testosterona y el estradiol, además de la expresión de algunos reguladores del ciclo celular como Cdk4 y Cdkn1a y el factor apoptótico Bax (Gal *et al*, 2019).

Referente a su actividad como posible disruptor endocrino, en un estudio utilizando dos líneas celulares humanas (MCF-7 y MCF-10^a) expuestas a PBs, se observó que en distintas concentraciones se incrementa la secreción de estradiol en las células de la línea MCF-7, mientras que en la línea MCF-10^a se presentó el efecto contrario (cuadro 6) (Wróbel y Gregoraszcuk, 2013). Según Byford *et al* (2002) el PrPB actúa

como inhibidor competitivo de estradiol en células de cáncer de mama humano MCF7 a concentraciones de 10^{-6} M hasta en un 77 %. De igual forma que el MePB, el PrPB puede actuar negativamente en células MOE al disminuir los niveles de los reguladores del ciclo celular y de los receptores a progesterona (Ziv-Gal *et al*, 2020).

Cuadro 6. Principales efectos del PrPB en la reproducción de hembras en diferentes modelos de estudio				
Tipo de estudio	Efecto	Dosis o concentración	Modelo de estudio	Referencias
<i>In vitro</i>	↓ Proliferación de células MOE al disminuir los niveles de los reguladores del ciclo celular y de los receptores a progesterona	10 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL y 100 µg/mL	Células oviductales de murino	Ziv-Gal <i>et al</i> , 2021
Epidemiológico	↓Folículos antrales y nivel de estradiol ↑ FSH	18.67 µg/L	Humano	Jurewicz <i>et al</i> , 2020
Epidemiológico	↓ Crecimiento del folículo antral y su actividad esteroideogénica	100 µg/mL	Humano	Gal <i>et al</i> , 2019
Epidemiológico	↓Conteo del folículo antral ↓ Reserva ovárica	37.1 µg/L	Humano	Smith, <i>et al</i> , 2013
<i>In vitro</i>	↑Secreción de estradiol MCF-7 ↓ MCF-10A efecto contrario	200 nM y 2 µM	Líneas celulares MCF-7 y MCF-10A	Wróbel y Gregoraszcuk, 2013
Básica	↓ Folículos primarios ↑ expresión de (AMH) y ARNm de Foxl2 ↓Foliculogénesis temprana	250 y 1000 mg/Kg/día	Rata	Ahn <i>et al</i> , 2012
<i>In vitro</i>	Inhibición competitiva de RE por PB, ↑ Proliferación de células de cáncer de mama <i>in vitro</i> por vía estrogénica	10^{-6} M	Células de cáncer de mama humano	Byford, <i>et al</i> , 2002

↑ Incremento ↓ Disminución

9.4.- Presencia de BuPB en el organismo y sus efectos en la reproducción femenina.

Se ha propuesto la exposición al BuPB como un factor de infertilidad y subfertilidad, ya que se ha observado que la presencia en orina de este compuesto se encuentra relacionada con la reducción del ciclo menstrual en estudiantes japonesas (Nishihama *et al*, 2016). El BuPB tiene la actividad estrogénica más potente entre

los cuatro PBs más comunes (Daughton y Ternes, 1999) y se trata de los conservadores más comunes en productos de consumo debido a sus propiedades antimicrobianas (Zhang *et al*, 2016). Byford *et al* (2002), determinaron que el BuPB actúa en un 86 % como inhibidor competitivo de estradiol cuando se encuentra en concentración de 10^{-6} M. En estudios con roedores, se observó que la administración por vía oral de BuPB promueve el retraso de la apertura vaginal y la disminución de la duración del ciclo estral. También, se observaron anomalías en la estructura tisular de algunos órganos reproductores, como la disminución del diámetro del cuerpo lúteo, el aumento del número de folículos quísticos, adelgazamiento del epitelio folicular e hipertrofia miometrial atribuidos a efectos estrogénicos promovidos por BuPB (Vo *et al*, 2010). De igual manera, cuando este se administra por vía subcutánea a roedores durante la preñez y a las crías en los primeros 21 días posteriores al nacimiento, la apertura vaginal de los neonatos hembra se retrasa en concomitancia con el deterioro del desarrollo folicular en el que se aumenta el número de folículos primordiales y disminuye el número de cuerpos lúteos, el desarrollo inadecuado del miometrio que repercute en la reducción significativa de la fertilidad la pérdida del embrión antes y después de la implantación. Además de cambios en la actividad esteroideogénica como la disminución de los niveles de estradiol, progesterona y aumento de testosterona.

Por lo anterior se propone que el biomonitoreo de xenobióticos en el organismo sea un procedimiento clínico que acompañe a la gestación (Maske *et al*, 2018).

Otro estudio en roedores reporta que cuando hembras previamente ovariectomizadas fueron expuestas a concentraciones de 70 y 210 mg/Kg de BuPB

se presentaron cambios en la anatomía y en la estructura tisular del útero, particularmente en los valores de referencia de la altura del epitelio luminal (LEH; 33-113%; $P < 0.05$), la altura del epitelio glandular (GEH; 10-40%; $P < 0.05$) y el ancho del miometrio, siendo proliferativo el efecto del BuPB (Lemini *et al*, 2004).

En ensayos *in vitro* con gametos de rata se ha reportado un efecto perjudicial de BuPB en el desarrollo del embrión hasta blastocisto. Así mismo en ovocitos porcinos se observó que la MIV se redujo significativamente afectando la expansión de las células del cúmulo y la inhibición de la progresión de la meiosis de los ovocitos hasta la metafase II. También, se disminuyó la tasa de fertilización, así como la segmentación del embrión y su desarrollo hasta blastocisto a concentraciones de 300 μM de BuPB, aunado a un menor número de células y a una mayor tasa de apoptosis de los embriones que llegaron a término (Jeong *et al*, 2020). Otro estudio (Meng *et al*, 2020) reveló que los ovocitos expuestos a concentraciones de 200 μM de iBuPB durante el proceso de MIV redujeron significativamente la tasa de extrusión del primer cuerpo polar, sin mostrar ningún efecto sobre la expansión de las células del cúmulo, en cambio, a concentraciones de 400 μM se redujeron tanto la expansión de las células del cúmulo y la extrusión del cuerpo polar. En pruebas posteriores dentro del mismo estudio, se detectó que la exposición de los ovocitos a iBuPB genera husos meióticos anormales, cromosomas desalineados y que algunos filamentos de actina tengan una distribución poco regular, esto indica que las proteínas del citoesqueleto del ovocito son las más afectadas por el iBuPB. También se midió el nivel de EROs y la tasa de apoptosis de los ovocitos y se encontró que estos aumentaron significativamente por efecto directo del iBuPB

(Meng *et al*, 2020). No obstante, en mujeres los datos muestran tendencias similares respecto a los niveles de testosterona durante el embarazo sin que se trate de una relación estadísticamente significativa (cuadro 7) (Aker *et al*, 2016).

Cuadro 7. Principales efectos de BuPB e iBuPB en la reproducción de hembras en diferentes modelos de estudio				
Tipo de estudio	Efecto	Dosis o concentración	Modelo de estudio	Referencias
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Expansión de las células del cúmulo ↓ Ovocitos en metafase II ↓ Fertilización ↑ Apoptosis en blastocistos 	300 µM	Cerdo	Jeong <i>et al</i> , 2020
<i>In vitro</i> (iBuPB)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ 46% Expulsión de cuerpos polares ↓ Expansión de células del cúmulo. ↑ Daño al citoesqueleto, ↑ EROs 	400 µM	Cerdo	Meng <i>et al</i> , 2020
Básico	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Desarrollo hasta blastocisto 	0.060 µg/mL	Rata	Babel'ová <i>et al</i> , 2019
Básico	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Esteroidogénesis ↓ Foliculogénesis ↓ Fertilidad 	10, 100 y 1000 mg/Kg/día	Rata	Maske <i>et al</i> , 2018
Básico	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Concentración de FSH ↓ Número total de folículos 	100 mg/Kg	Rata	Lee <i>et al</i> , 2017

Epidemiológico	↓ Ciclo menstrual	5.00 ng/mL	Humano	Nishihama, <i>et al</i> , 2016
Epidemiológico	↑ Concentración de 17β-estradiol ↑ Concentración de progesterona	3.30 ng/mL	Humano	Aker <i>et al</i> , 2016
Básico	↓ Cuerpos lúteos ↓ Epitelio folicular ↑ Folículos quísticos ↑ Hipertrofia miometrial	62.5, 250 y 1000 mg/Kg de PC/día	Rata	Vo <i>et al</i> , 2010
↑ Incremento ↓ Disminución				

9.5.- Exposición a PBs durante el embarazo y la lactancia

Estudios *in vitro* en embriones de pez cebra han mostrado que la exposición a concentraciones subletales de MePB aumenta la tasa de alteraciones y malformaciones durante todo el desarrollo embrionario, también aumenta la producción de radicales libres e incrementa la expresión de protooncogenes asociados con tumores que comprometen la supervivencia de los individuos (Ateş *et al*, 2018; Bereketoglu y Pradhan, 2019).

Los estudios epidemiológicos en humanos y en otros animales indican que los fenoles y los PBs pueden llegar al feto al cruzar la barrera placentaria. La exposición a estos compuestos durante el embarazo puede ocasionar la disminución de la longitud y el peso corporal (Zhong *et al*, 2020). Si bien se sabe que la lactancia puede representar una vía para la exposición de los neonatos a diversos xenobióticos presentes en la madre, no obstante, la información disponible sugiere

que los efectos de los contaminantes químicos en la salud infantil están relacionados con mayor frecuencia por la exposición prenatal que por su transmisión a través de la leche materna (Díaz-Gómez *et al*, 2013). Monitoreando la presencia de PBs y sus metabolitos en leche de 120 madres en Valencia, España se reportó que la concentración varió entre 31 y 49 ng/mL siendo la ingesta diaria aceptable de 0-10 mg/Kg-pc/día para la suma de MePB y EtPB establecida por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) (Dualde *et al*, 2020).

En mujeres embarazadas provenientes de China se estudió la transferencia de PBs y sus metabolitos hacia el líquido amniótico mediante la comparación de muestras de suero materno, del cordón umbilical y la orina. Se determinó la tasa de transferencia placentaria (TTP) para MePB, EtPB y PrPB de 0.81, 0.63 y 0.60, respectivamente; además, para los metabolitos OH-MePB y OH-EtPB fue de 0.93 y 1.8. En dicho estudio se observó la asociación negativa entre los pesos moleculares de MePB, EtPB, PrPB y HPHB con la TTP por lo que se propuso la difusión pasiva como mecanismo de transferencia. Sin embargo, el OH-EtPB, el OH-MePB y el ácido 3,4-dihidroxibenzoico (3,4-DHB), mostraron una correlación positiva entre el peso molecular y la TTP por lo que se sugiere que la TTP está mediada por la unión a proteínas de estos metabolitos (Song *et al*, 2020).

Durante el embarazo y la lactancia es común que la madre utilice productos de aplicación tópica para evitar la formación de estrías, dicha acción podría representar una fuente de exposición a PBs que pudieran llegar hasta el neonato. Con relación a esto, Zhu y Kannan (2020) estudiaron la presencia de PBs en las 31 cremas para

estrías más comunes en Jinan, China y encontraron que estos oscilan en concentraciones de 0.007 a 1630 µg/g, siendo el MePB y el PrPB los que con mayor frecuencia se detectaron. En el mismo trabajo también se calculó la dosis de exposición dérmica media de PBs por el uso de cremas para estrías (30.6 µg/Kg-pc/día) que se encuentra por debajo del valor actual de ingesta diaria aceptable (5 mg/Kg-pc/día).

Con la intención de determinar el riesgo de exposición en neonatos, se realizó un estudio monocéntrico en Francia en el que se determinó la ingesta diaria de PBs a través de la prescripción de medicamentos (1421.5 ± 758.8 µg/Kg en recién nacidos y 8618.7 ± 7922.3 µg/Kg en prematuros), encontrando que el 50 % de los bebés franceses están en contacto con MePB y PrPB y el resto a EtPB. Las dosis de ingestas reportadas no exceden los niveles permitidos, no obstante, los autores no descartan que dichas concentraciones puedan causar alteraciones endocrinas (Binson *et al*, 2020).

10.- DISCUSIÓN

Los trabajos que reportan la asociación entre la calidad de la reserva ovárica de mujeres con la detección de distintos PBs en su organismo son el primer indicio para determinar los mecanismos a través de los que pudiera darse este efecto.

Aunque los PBs suelen considerarse como disruptores endócrinos, no todos tienen potencial estrogénico significativo dentro del organismo para inducir cambios en el control endócrino de las hembras, tal es el caso de los de cadena más corta (MePB, EtPB, PrPB y BuPB). Esto no los exime de que su uso excesivo se relacione con el

deterioro del potencial reproductivo de hembras de mamíferos a través de mecanismos que generan estrés oxidante resultado del incremento de EROs, que pueden dañar estructuras celulares como el citoesqueleto y las mitocondrias comprometiendo su función (Jeong *et al*, 2020). Tal como se describe en los trabajos de Barajas-Salinas *et al* (2020), Meng *et al* (2020) y Jeong *et al* (2020), la exposición aguda de ovocitos porcinos a PBs en concentraciones subletales compromete su MIV e inhibe el potencial fertilizante. Además, poco se ha reportado sobre los efectos de los PBs en las células foliculares en distintas etapas y cómo afectan la comunicación parácrina con el ovocito y si esto compromete su metabolismo energético.

El MePB es el PB más utilizado en cosméticos y existen diversos estudios que intentan determinar los efectos de los PBs en la piel. Majewska *et al* (2017) determinaron que la exposición de fibroblastos a MePB en concentraciones de 0.01 y 0.05 %, se relaciona negativamente con la disminución en la tasa de secreción de colágeno asociado a la actividad de la enzima prolidasa encargada de la recuperación de prolina, además del incremento de caspasa-3 y Bax lo que sugiere que el MePB puede inducir la muerte celular por apoptosis. Los trabajos de Jeong *et al* (2020) y Meng *et al* (2020) con BuPB e IBuPB reportan el incremento en las tasas de apoptosis, reforzando la idea de que se puede tratar de un mecanismo de acción propio de los PBs presente en distintos tipos celulares.

Destaca el caso del EtPB que, si bien su presencia en fluidos y tejidos corporales ha sido reportada en concentraciones similares a los demás PBs, pocos son los trabajos de investigación que reportan alguna asociación negativa con la salud

reproductiva femenina. Esto puede deberse a que específicamente las concentraciones utilizadas en estos estudios no están involucradas de manera particular en el deterioro de la salud reproductiva. No obstante, también podría deberse a que los diversos investigadores se han centrado en estudiar otros PBs. Por ejemplo, Smarr *et al* (2017) menciona que la asociación entre MePB presente en la orina de mujeres y la reducción del 34% de la fertilidad fue similar para el EtPB. Mientras que Wang *et al* (2021) reportaron que exponer a ratones durante la gestación a EtPB y PrPB interfiere con la implantación del embrión, ya que compromete la decidualización del endometrio en etapas tempranas, sin que hasta el momento se tengan claros los mecanismos a través de los que se generan estos efectos (Wang *et al*, 2021). Dicho lo anterior, ante la falta de estudios de investigación básica ya sea con modelos animales mamíferos o *in vitro*, limita el poder sugerir si EtPB está o no involucrado negativamente en la reproducción femenina.

En la mayoría de los casos, las personas que presentan mayores concentraciones de PBs en su organismo provienen de poblaciones que hacen uso constante de productos industrializados sin importar si son de importación o no. En la población iraní se ha estudiado la concentración de PBs en orina y su relación con la edad, características sociodemográficas, hábitos de consumo de productos cosméticos y alimentos procesados; se encontró que el consumo y, por consiguiente, la concentración es mayor en mujeres que en hombres (Feizabadi *et al*, 2020).

En una población adolescente, se encontraron asociaciones directamente proporcionales con el uso de varios productos (19 para el cuidado personal y 18

alimenticios) y la mayor detección de PBs en orina. Particularmente se descubrió que MePB, EtPB y PrPB se presentan en mayor frecuencia en los individuos que utilizan enjuague bucal, productos lácteos y galletas con respecto a los que no los utilizan. Únicamente MePB y PrPB se encontraron en mayor frecuencia y cantidad en la orina de los individuos que declararon usar gel de baño, protector solar y loción (Hajizadeh *et al*, 2020). Es probable que la mayor exposición femenina se deba al mayor uso de productos para el cuidado personal.

10.1.- ¿Es la exposición a PBs un acto inherente a los estilos actuales de la vida humana?

Destaca que la exposición a PBs en su mayoría ocurre de manera voluntaria, por lo que debería darse más importancia sobre el consumo consciente y responsable para conocer el contenido de los productos que se consumen y si alguno de ellos podría afectar a la salud, además de que en algunos casos los PBs pueden provenir de productos prescindibles. Abraham Maslow, en su teoría psicológica de la *Jerarquía de las necesidades humanas* clasifica estas necesidades conforme se satisfacen; desde las más básicas hasta las más secundarias y, además, critica cómo los seres humanos hemos desarrollado necesidades y deseos cada vez más elevados. La pirámide de Maslow consta de cinco niveles y las necesidades más altas ocupan nuestra atención sólo cuando aquellas que ocupan la base han sido cubiertas (figura 5) (Golovina y Valle, 2013).

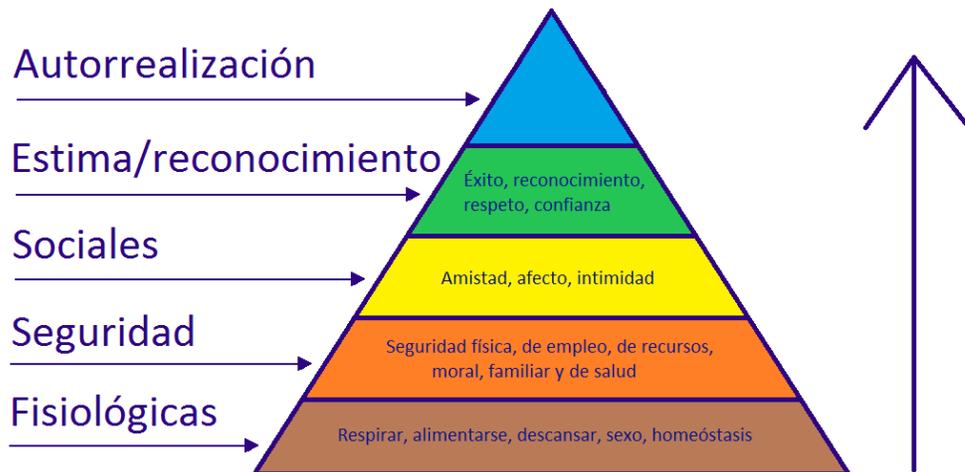


Figura 5. Pirámide de Maslow. Modificada de Golovina y valle, 2013.

Con la información generada en los últimos 20 años es posible afirmar que la dinámica de inclusión de aditivos en productos de consumo humano para su preservación se ha incrementado exponencialmente, por lo que la exposición a agentes potencialmente perjudiciales, en este caso los PBs, ocurre de manera voluntaria y con desconocimiento de los componentes de los artículos utilizados, además, sus efectos suelen ser poco perceptibles en la vida diaria de los individuos. En su mayoría, las actividades de vanidad y hedonismo (aquellas que generan placer, aceptación y bienestar) son las que aparentemente ponen en mayor contacto a la especie humana con los PBs, por la utilización de productos que mejoran nuestra apariencia física (maquillajes, cremas, pasta dental, lociones, etc.) y que son necesidades humanas pertenecientes a los niveles más altos de la pirámide de Maslow. La evidencia refiere que, al ser productos principalmente aplicados sobre el sistema tegumentario, el porcentaje de PBs que se vuelve sistémico es menor al de la vía gastrointestinal.

Siendo la alimentación una necesidad básica humana sería preocupante que fuera la principal fuente de exposición a PBs, sin embargo, sabemos que por vía oral ingresan a nuestro organismo menor cantidad de PBs en comparación a la vía tópica, aunque esta se presenta con mayor facilidad a nivel sistémico. No obstante, el cálculo del ingreso de PBs al organismo se complica por las características sociodemográficas de la población mundial, ya que es necesario estratificar los grupos vulnerables por sus hábitos de consumo, estilo de vida, etnia, poder adquisitivo e inclinación religiosa ya que son factores imprescindibles en la toma de decisiones para la alimentación.

11.- CONCLUSIÓN

Revisar, analizar, discutir y criticar la información generada por diversos grupos de investigación permitió, además de conocer los principales efectos de los PBs en la reproducción femenina, dimensionar el riesgo que representan al estar en nuestro organismo y contextualizar el panorama actual de las formas de contacto con ellos. La evidencia presentada por diversos autores en los últimos años refiere con mayor frecuencia que la dinámica de exposición a los PBs se relaciona por la utilización de productos cosméticos y alimentos procesados, ya sea por desconocimiento, desinterés del consumidor y/o falta de alternativas accesibles con su poder adquisitivo, además de la falta de responsabilidad entre las empresas e instancias gubernamentales sobre la regulación del uso de aditivos en cada país. De tal manera que a diario ingresamos distintos PBs a nuestro organismo de manera voluntaria.

Si bien los trastornos reproductivos son multifactoriales, la acción de los agentes xenobióticos parece tener participación directa en su desarrollo. De manera particular, los PBs a concentraciones altas y exposiciones agudas ejercen efectos citotóxicos que no generan la muerte celular, pero sí pueden limitar su correcto funcionamiento al dañar estructuras celulares como el citoesqueleto e incrementar la formación de EROs, especialmente en los gametos y tejidos reproductivos, lo que se ve reflejado en la disminución de la reserva ovárica, afectando directamente la funcionabilidad, actividad esteroideogénica, mitótica y meiótica de las células foliculares y de los ovocitos en distintas etapas.

12.- PERSPECTIVAS

-La información sobre el EtPB y sus efectos en la salud reproductiva sigue siendo limitada aun cuando su presencia en el organismo ha sido reportada en concentraciones comparables con los demás PBs.

-En la actualidad se dispone de poca información referente a los mecanismos de ingreso de PBs por vía aérea.

-No se dispone de información en la población mexicana sobre la presencia de PBs y sus efectos deletéreos.

-Siguen siendo escasos los trabajos que hablen sobre la genotoxicidad de los PBs.

-Hace falta generar más información respecto a la repercusión durante la MIV en organelos, estructuras celulares como el citoesqueleto, el metabolismo energético, la tasa de fertilización y el desarrollo embrionario por la exposición de los ovocitos a los PBs.

13.- REFERENCIAS

- (1) Abbas, S., Greige-Gerges, H., Karam, N., Piet, M. H., Netter, P., y Magdalou, J. (2010). Metabolism of parabens (4-hydroxybenzoic acid esters) by hepatic esterases and UDP-glucuronosyltransferases in man. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 25(6), 568–577.
- (2) Ahn, H. J., An, B. S., Jung, E. M., Yang, H., Choi, K. C., y Jeung, E. B. (2012). Parabens inhibit the early phase of folliculogenesis and steroidogenesis in the ovaries of neonatal rats. *Molecular reproduction and development*, 79(9), 626-636.
- (3) Aker, A. M., Watkins, D. J., Johns, L. E., Ferguson, K. K., Soldin, O. P., Del Toro, L. V. A., Alshawabkeh A. N., Cordero, J.F., y Meeker, J. D. (2016). Phenols and parabens in relation to reproductive and thyroid hormones in pregnant women. *Environmental research*, 151, 30-37.
- (4) Ates, G., Vanhaecke, T., Rogiers, V., y Rodrigues, R. M. (2017). Assaying cellular viability using the neutral red uptake assay. In *Cell Viability Assays*. 1601, 19–26.
- (5) Ateş, P. S., Ünal, İ., Üstündağ, Ü. V., Alturfan, A. A., Yiğitbaşı, T., y Emekli-Alturfan, E. (2018). Methylparaben induces malformations and alterations on apoptosis, oxidant–antioxidant status, ccnd1 and myca expressions in zebrafish embryos. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 32(3).
- (6) Babel'ová, J., Šefčíková, Z., Čikoš, Š., Kovaříková, V., Špírková, A., Pisko, J., Koppel, J., y Fabian, D. (2019). In vitro exposure to pyrethroid-based products disrupts development of mouse preimplantation embryos. *Toxicology in vitro*. 57, 184–193.
- (7) Baker, B. H., Wu, H., Laue, H. E., Boivin, A., Gillet, V., Langlois, M. F., Bellenger, J. P., Baccarelli, A. A., y Takser, L. (2020). Methylparaben in meconium and risk of maternal thyroid dysfunction, adverse birth outcomes, and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Environment international*, 139, 105716.
- (8) Barabasz, W., Pikulicka, A., Wzorek, Z., y Nowak, A. K. (2019). Ecotoxicological aspects of the use of parabens in the production of cosmetics. *Czasopismo Techniczne*.12, 99-124.
- (9) Barajas-Salinas, A., Ducolomb, Y., Betancourt, M., Núñez-Macías, E., López, A., Barraza, J., Quezadas-Fuentes, J., Bahena-Ocampo, I., Bonilla, E.,

- Retana-Márquez, S., Casas, E., y Casillas, F. (2021). Effects of methylparaben on in vitro maturation of porcine oocytes. *Journal of applied toxicology*. 41(2), 330–337.
- (10) Bairati, C., Goi, G., Lombardo, A., y Tettamanti, G. (1994). The esters of p-hydroxy-benzoate (parabens) inhibit the release of lysosomal enzymes by mitogen-stimulated peripheral human lymphocytes in culture. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 224(2), 147–157.
- (11) Barr, L., Metaxas, G., Harbach, C. A., Savoy, L. A., y Darbre, P. D. (2012). Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *Journal of applied toxicology*. 32(3), 219–232.
- (12) Bereketoglu, C., y Pradhan, A. (2019). Comparative transcriptional analysis of methylparaben and propylparaben in zebrafish. *The Science of the total environment*, 671, 129–139.
- (13) Binson, G., Cariot, A., Venisse, N., Di Maio, M., Rabouan, S., Beuzit, K., y Dupuis, A. (2020). Exposition des nouveau-nés aux parabènes via les médicaments administrés durant leur hospitalisation [Neonates exposure to parabens through medicines administered to inpatients]. *Annales pharmaceutiques francaises*, 78(4), 343–350.
- (14) Blair, R. M., Fang, H., Branham, W. S., Hass, B. S., Dial, S. L., Moland, C. L., Tong, W., Shi, L., Perkins, R., y Sheehan, D. M. (2000). The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicological sciences*. 54(1), 138–153.
- (15) Borzelleca J. F. (2000). Paracelsus: herald of modern toxicology. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 53(1), 2–4.
- (16) Brown O. R. (2018). *The Art and Science of Poisons*. Bentham Science Publishers.
- (17) Byford, J. R., Shaw, L. E., Drew, M. G., Pope, G. S., Sauer, M. J., y Darbre, P. D. (2002). Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 80(1), 49–60.

- (18) Calafat, A. M., Ye, X., Wong, L. Y., Bishop, A. M., y Needham, L. L. (2010). Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. *Environmental health perspectives*, 118(5), 679–685.
- (19) Chrz, J., Hošíková, B., Svobodová, L., Očadlíková, D., Kolářová, H., Dvořáková, M., Kejlová, K., Malina, L., Jírová, G., Vlková, A., y Mannerström, M. (2020). Comparison of methods used for evaluation of mutagenicity/genotoxicity of model chemicals - parabens. *Physiological research*, 69(4), S661–S679.
- (20) Daughton, C. G., y Ternes, T. A. (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?. *Environmental health perspectives*, 107 Suppl 6(6), 907–938.
- (21) Diario oficial de la federación de México (2010, 21 de mayo). Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza. Ciudad de México, México: Secretaría de salud.
- (22) Diario oficial de la federación de México (2016, 16 de mayo). Acuerdo por el que se modifica el diverso por el determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias publicado el 16 de julio de 2012. Ciudad de México, México: Secretaría de salud.
- (23) Díaz-Gómez, N. M., Ares, S., Hernández-Aguilar, M. T., Ortega-García, J. A., Paricio-Talayero, J. M., y Landa-Rivera, L. (2013). Contaminantes químicos y lactancia materna: tomando posiciones. In *Anales de pediatría*. 79(6), 391.
- (24) Ding, K., Kong, X., Wang, J., Lu, L., Zhou, W., Zhan, T., Zhang, C., y Zhuang, S. (2017). Side Chains of Parabens Modulate Antiandrogenic Activity: In Vitro and Molecular Docking Studies. *Environmental science & technology*, 51(11), 6452–6460.
- (25) Dualde, P., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., Kuligowski, J., Gormaz, M., Vento, M., Pastor, A., y Yusà, V. (2020). Biomonitoring of parabens in human milk and estimated daily intake for breastfed infants. *Chemosphere*, 240, 124829.
- (26) Duffus, J. H., y Worth, H. G. (2006). *Fundamental Toxicology*. Royal Society of Chemistry.

- (27) Elder, R. L. (1984). Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. *Journal of the American College of Toxicology*, 3(5), 147–209.
- (28) Enrique, A., Martín, P., Sbaraglini, M. L., Talevi, A., y Milesi, V. (2020). Parabens inhibit hNav 1.2 channels. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 128, 110250.
- (29) Eskes, C., Boström, A. C., Bowe, G., Coecke, S., Hartung, T., Hendriks, G., Pamies, D., Piton, A., y Rovida, C. (2017). Good cell culture practices & in vitro toxicology. *Toxicology in vitro*. 45(3), 272–277.
- (30) Feizabadi, G. K., Hajizadeh, Y., Feizi, A., y Ebrahimpour, K. (2020). Urinary concentrations of parabens in a population of iranian adolescent and their association with sociodemographic indicators. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 79(2), 195–207.
- (31) Fransway, A. F., Fransway, P. J., Belsito, D. V., y Yiannias, J. A. (2019). Paraben Toxicology. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*, 30(1), 32–45.
- (32) Frederiksen, H., Jørgensen, N., y Andersson, A. M. (2011). Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 21(3), 262–271.
- (33) Gal, A., Gedye, K., Craig, Z. R., y Ziv-Gal, A. (2019). Propylparaben inhibits mouse cultured antral follicle growth, alters steroidogenesis, and upregulates levels of cell-cycle and apoptosis regulators. *Reproductive toxicology*. 89, 100–106.
- (34) García-Perdomo, H. A. (2015). Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urología colombiana*, 24(1), 28-34.
- (35) Giannuzzi, L. (2018). Toxicología general y aplicada. *Series: Libros de Cátedra*.
- (36) Golden, R., Gandy, J., y Vollmer, G. (2005). A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Critical reviews in toxicology*, 35(5), 435–458.

- (37) Golovina, N. S., y Valle, E. L. M. (2013). Motivational theories from the perspective of consumer behavior. *Negotium*, 9(26), 5-18.
- (38) Golub, M. S. (2000). Adolescent health and the environment. *Environmental Health Perspectives*, 108(4), 355-362.
- (39) Grandjean P. (2016). Paracelsus Revisited: The Dose Concept in a Complex World. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 119(2), 126–132.
- (40) Grecco, C. F., Souza, I. D., y Queiroz, M. (2018). Recent development of chromatographic methods to determine parabens in breast milk samples: A review. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 1093-1094, 82–90.
- (41) Gupta, R. C., Malik, J. K., y Milatovic, D. (2011). Organophosphate and carbamate pesticides. In *Reproductive and Developmental Toxicology* (pp. 471-486). Academic Press.
- (42) Hajizadeh, Y., Kiani Feizabadi, G., y Feizi, A. (2020). Dietary Habits and Personal Care Product Use as Predictors of Urinary Concentrations of Parabens in Iranian Adolescents. *Environmental toxicology and chemistry*, 39(12), 2378–2388.
- (43) Hernández, R. I. M. (2014). Métodos alternativos en toxicología. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 45(1), 11-21.
- (44) Herrera-Cogco, E., López-Bayghen, B., Hernández-Melchor, D., López-Luna, A., Palafox-Gómez, C., Ramírez-Martínez, L., López-Bello, E., Albores, A., y López-Bayghen, E. (2020). Paraben concentrations found in human body fluids do not exert steroidogenic effects in human granulosa primary cell cultures. *Toxicology mechanisms and methods*, 30(5), 336–349.
- (45) Ho, S. M., Cheong, A., Adgent, M. A., Veevers, J., Suen, A. A., Tam, N., Leung, Y. K., Jefferson, W. N., y Williams, C. J. (2017). Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reproductive toxicology*, 68, 85–104.
- (46) Hu, P., Overby, H., Heal, E., Wang, S., Chen, J., Shen, C. L., y Zhao, L. (2017). Methylparaben and butylparaben alter multipotent mesenchymal stem cell fates towards adipocyte lineage. *Toxicology and applied pharmacology*, 329, 48–57.

- (47) Ishiwatari, S., Suzuki, T., Hitomi, T., Yoshino, T., Matsukuma, S., y Tsuji, T. (2007). Effects of methyl paraben on skin keratinocytes. *Journal of applied toxicology*. 27(1), 1–9.
- (48) Jeong, P. S., Lee, S., Park, S. H., Kim, M. J., Kang, H. G., Nanjidsuren, T., Son, H. C., Song, B. S., Koo, D. B., Sim, B. W., & Kim, S. U. (2020). Butylparaben Is Toxic to Porcine Oocyte Maturation and Subsequent Embryonic Development Following In Vitro Fertilization. *International journal of molecular sciences*, 21(10).
- (49) Jiang, Y., Zhao, H., Xia, W., Li, Y., Liu, H., Hao, K., Chen, J., Sun, X., Liu, W., Li, J., Peng, Y., Hu, C., Li, C., Zhang, B., Lu, S., Cai, Z., y Xu, S. (2019). Prenatal exposure to benzophenones, parabens and triclosan and neurocognitive development at 2 years. *Environment international*, 126, 413–421.
- (50) Jiménez-Díaz, I., Iribarne-Durán, L. M., Ocón, O., Salamanca, E., Fernández, M. F., Olea, N., y Barranco, E. (2016). Determination of personal care products -benzophenones and parabens- in human menstrual blood. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 1035, 57–66.
- (51) Jimenez Forero, C. (2017). Toxicología Ocupacional. Fundación universitaria del área andina
- (52) Jurewicz, J., Radwan, M., Wielgomas, B., Karwacka, A., Klimowska, A., Kałużny, P., Radwan, P., y Hanke, W. (2020). Parameters of ovarian reserve in relation to urinary concentrations of parabens. *Environmental health : a global access science source*, 19(1), 26.
- (53) Kabakov, A. E., y Gabai, V. L. (2018). Cell Death and Survival Assays. *Methods in molecular biology*. 1709, 107–127.
- (54) Kizhedath, A., Wilkinson, S., y Glassey, J. (2019). Assessment of hepatotoxicity and dermal toxicity of butyl paraben and methyl paraben using HepG2 and HDFn in vitro models. *Toxicology in vitro*. 55, 108–115.
- (55) Lee, J. H., Lee, M., Ahn, C., Kang, H. Y., Tran, D. N., y Jeung, E. B. (2017). Parabens Accelerate Ovarian Dysfunction in a 4-Vinylcyclohexene Diepoxide-Induced Ovarian Failure Model. *International journal of environmental research and public health*, 14(2), 161.

- (56) Lemini, C., Hernández, A., Jaimez, R., Franco, Y., Avila, M. E., y Castell, A. (2004). Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicology and industrial health*, 20(6-10), 123–132.
- (57) Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J., Weksler-Derri, D., Mindlis, I., Pinotti, R., y Swan, S. H. (2017). Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human reproduction update*, 23(6), 646–659.
- (58) Liu, W., Zhou, Y., Li, J., Sun, X., Liu, H., Jiang, Y., Peng, Y., Zhao, H., Xia, W., Li, Y., Cai, Z., y Xu, S. (2019). Parabens exposure in early pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Environment international*, 126, 468–475.
- (59) Majewska, N., Zaręba, I., Surazyński, A., y Galicka, A. (2017). Methylparaben-induced decrease in collagen production and viability of cultured human dermal fibroblasts. *Journal of applied toxicology*. 37(9), 1117–1124.
- (60) Manterola, C., Astudillo, P., Arias, E., Claros, N., y MINCIR, G. (2013). Revisión sistemática de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía española*, 91(3), 149-155.
- (61) Maske, P., Dighe, V., y Vanage, G. (2018). n-butylparaben exposure during perinatal period impairs fertility of the F1 generation female rats. *Chemosphere*, 213, 114–123.
- (62) Matwiejczuk, N., Galicka, A., y Brzóska, M. M. (2020). Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens. *Journal of applied toxicology*.
- (63) Medina, E., y Pailaquilén, R. M. (2010). La revisión sistemática y su relación con la práctica basada en la evidencia en salud. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 18, 824-831.
- (64) Meng, F., Jiao, X. F., Chen, F., Zhang, X. Y., Duan, Z. Q., Ding, Z. M., Wu, D., Wang, Y. S., Zhang, S. X., Miao, Y. L., y Huo, L. J. (2020). Isobutylparaben Negatively Affects Porcine Oocyte Maturation Through Increasing Oxidative Stress and Cytoskeletal Abnormalities. *Environmental and molecular mutagenesis*, 61(4), 433–444.
- (65) Meyer, B. K., Ni, A., Hu, B., y Shi, L. (2007). Antimicrobial preservative use in parenteral products: past and present. *Journal of pharmaceutical sciences*, 96(12), 3155–3167.

- (66)Moreno, B., Muñoz, M., Cuellar, J., Domancic, S., y Villanueva, J. (2018). Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 11(3), 184-186.
- (67)Moos, R. K., Angerer, J., Dierkes, G., Brüning, T., y Koch, H. M. (2016). Metabolism and elimination of methyl, iso- and n-butyl paraben in human urine after single oral dosage. *Archives of toxicology*, 90(11).
- (68)Mosmann T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods*, 65(1-2), 55–63.
- (69)Møller P. (2018). The comet assay: ready for 30 more years. *Mutagenesis*, 33(1), 1–7.
- (70)Nishihama, Y., Yoshinaga, J., Iida, A., Konishi, S., Imai, H., Yoneyama, M., Nakajima, D., y Shiraishi, H. (2016). Association between paraben exposure and menstrual cycle in female university students in Japan. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 63, 107–113.
- (71)Nowak, K., Ratajczak-Wrona, W., Górska, M., y Jabłońska, E. (2018). Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and cellular endocrinology*, 474, 238–251.
- (72)Oishi S. (2001). Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicology and industrial health*, 17(1), 31–39.
- (73)Okubo, T., Yokoyama, Y., Kano, K., y Kano, I. (2001). ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 39(12), 1225–1232.
- (74)Omiecinski, C. J., Vanden Heuvel, J. P., Perdew, G. H., y Peters, J. M. (2011). Xenobiotic metabolism, disposition, and regulation by receptors: from biochemical phenomenon to predictors of major toxicities. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 120 Suppl 1(Suppl 1), S49–S75.
- (75)Organización Mundial de la Salud. (2018). La salud sexual y su relación con la salud reproductiva: un enfoque operativo.

- (76)Peña, C. E. C., y Ayala-Fierro, D. E. (2007). Toxicología ambiental: evaluación de riesgos y restauración ambiental.
- (77)Pérez-Barly, L., Guirola-Fuentes, J., Fleites-Mestres, P., Pérez-García, Y., Milián-Pérez, T. M., y López-García, D. (2014). Origen e historia de la Toxicología. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 43(4), 499-514.
- (78)Phillips, D. H., y Arlt, V. M. (2009). Genotoxicity: damage to DNA and its consequences. *EXS*, 99, 87–110.
- (79)Rodríguez-Gómez, R., Jiménez-Díaz, I., Zafra-Gómez, A., Ballesteros, O., y Navalón, A. (2014). A multiresidue method for the determination of selected endocrine disrupting chemicals in human breast milk based on a simple extraction procedure. *Talanta*, 130, 561–570.
- (80)Rosales-Escalante, R. (2016) ¿Tuvo la agricultura algún efecto en la evolución humana?.Herbario CICY, Unidad de Recursos Naturales, Centro de Investigación Científica deYucatán.
- (81)Routledge, E. J., Parker, J., Odum, J., Ashby, J., y Sumpter, J. P. (1998). Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and applied pharmacology*, 153(1), 12- 19.
- (82)Rozman, K. K., y Doull, J. (2000). Dose and time as variables of toxicity. *Toxicology*, 144(1-3), 169–178.
- (83)Russell, W. M. S., y Burch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. Methuen.
- (84)Sasseville, D., Alfalah, M., y Lacroix, J. P. (2015). "Parabenoia" Debunked, or "Who's Afraid of Parabens?". *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug*, 26(6), 254–259.
- (85)Sato, K., Nonaka, R., Ohyama, K. I., Nagai, F. (2005). Androgenic and antiandrogenic effects of alkylphenols and parabens assessed using the reporter gene assay with stably transfected CHO-K1 cells (AR-EcoScreen System). *Journal of health science*.
- (86)Sauceda, E. N. R. (2011). Uso de agentes antimicrobianos naturales en la conservación de frutas y hortalizas. *Ra Ximhai: revista científica de sociedad, cultura y desarrollo sostenible*, 7(1), 153-170.

- (87) Shaw, I., y Chadwick, J. (2018). *Principles of environmental toxicology*. CRC Press.
- (88) Shekhar, S., Sood, S., Showkat, S., Lite, C., Chandrasekhar, A., Vairamani, M., Barathi, S., y Santosh, W. (2017). Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population. *General and comparative endocrinology*, 241, 100–107.
- (89) Shen, X., Liang, J., Zheng, L., Wang, H., Wang, Z., Ji, Q., Chen, Q., y Lv, Q. (2018). Ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas chromatography-mass spectrometry for determination of parabens in human breast tumor and peripheral adipose tissue. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 1096, 48–55.
- (90) Singh, S., Khanna, V. K., y Pant, A. B. (2018). Development of in vitro toxicology: a historic story. In *In Vitro Toxicology* 1-19. Academic Press.
- (91) Smarr, M. M., Sundaram, R., Honda, M., Kannan, K., y Louis, G. M. (2017). Urinary Concentrations of Parabens and Other Antimicrobial Chemicals and Their Association with Couples' Fecundity. *Environmental health perspectives*, 125(4), 730–736.
- (92) Smith, K. W., Souter, I., Dimitriadis, I., Ehrlich, S., Williams, P. L., Calafat, A. M., y Hauser, R. (2013). Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environmental health perspectives*, 121(11-12), 1299–1305.
- (93) Song, S., He, Y., Zhang, T., Zhu, H., Huang, X., Bai, X., Zhang, B., y Kannan, K. (2020). Profiles of parabens and their metabolites in paired maternal-fetal serum, urine and amniotic fluid and their implications for placental transfer. *Ecotoxicology and environmental safety*, 191, 110235.
- (94) Soni, M. G., Taylor, S. L., Greenberg, N. A., y Burdock, G. A. (2002). Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 40(10), 1335–1373.
- (95) Soni, M. G., Carabin, I. G., y Burdock, G. A. (2005). Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and chemical toxicology :*

an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 43(7), 985–1015.

- (96) Sun, L., Yu, T., Guo, J., Zhang, Z., Hu, Y., Xiao, X., Sun, Y., Xiao, H., Li, J., Zhu, D., Sai, L., y Li, J. (2016). The estrogenicity of methylparaben and ethylparaben at doses close to the acceptable daily intake in immature Sprague-Dawley rats. *Scientific reports*, 6, 25173.
- (97) Tavares, R. S., Martins, F. C., Oliveira, P. J., Ramalho-Santos, J., y Peixoto, F. P. (2009). Parabens in male infertility-is there a mitochondrial connection?. *Reproductive toxicology*, 27(1), 1–7.
- (98) Tauger, M. B. (2010). *Agriculture in world history*. Routledge.
- (99) Teitelbaum, D. T. (2009). Introducción a la toxicología ocupacional y ambiental. *Farmacología básica y clínica. (11na edición)*. México: McGraw-Hill-Lange Edición, 987-98.
- (100) Vinardell Martínez-Hidalgo, M., P. (2007). alternativas a la experimentación animal en toxicología: situación actual. *Acta bioethica*, 13(1), 41-52.
- (101) Vo, T. T., Yoo, Y. M., Choi, K. C., y Jeung, E. B. (2010). Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 29(3), 306–316.
- (102) Walker, E. S., y Roberts, R. A. (2018). Collaboration and competition: ethics in toxicology. *Toxicology research*, 7(4), 576-585.
- (103) Wang, D., Li, W., Yang, C., Chen, X., Liu, X., He, J., Tong, C., Peng, C., Ding, Y., Geng, Y., Cao, X., Li, F., Gao, R., y Wang, Y. (2021). Exposure to ethylparaben and propylparaben interfere with embryo implantation by compromising endometrial decidualization in early pregnant mice. *Journal of applied toxicology*.
- (104) Watanabe, Y., Kojima, H., Takeuchi, S., Uramaru, N., Ohta, S., y Kitamura, S. (2013). Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor α and β and androgen receptor. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 57, 227–234.

- (105) Wróbel, A., y Gregoraszczyk, E. Ł. (2013). Effects of single and repeated in vitro exposure of three forms of parabens, methyl-, butyl- and propylparabens on the proliferation and estradiol secretion in MCF-7 and MCF-10A cells. *Pharmacological reports : PR*, 65(2), 484–493.
- (106) Xue, J., y Kannan, K. (2016). Accumulation profiles of parabens and their metabolites in fish, black bear, and birds, including bald eagles and albatrosses. *Environment international*, 94, 546–553.
- (107) Ye, X., Zhou, X., Wong, L. Y., y Calafat, A. M. (2012). Concentrations of bisphenol A and seven other phenols in pooled sera from 3-11 year old children: 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environmental science & technology*, 46(22), 12664–12671.
- (108) Yu, Y., Li, W., Lu, S., Wu, S., Wang, F., Tse, L. A., Kang, L., y Ma, S. (2019). Urinary parabens in adults from South China: Implications for human exposure and health risks. *Ecotoxicology and environmental safety*, 182, 109419.
- (109) Yuan, C. J., y Marikawa, Y. (2017). Developmental toxicity assessment of common excipients using a stem cell-based in vitro morphogenesis model. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 109(Pt 1), 376–385.
- (110) Zhang, L., Ding, S., Qiao, P., Dong, L., Yu, M., Wang, C., Zhang, M., Zhang, L., Li, Y., Tang, N., y Chang, B. (2016). n-butylparaben induces male reproductive disorders via regulation of estradiol and estrogen receptors. *Journal of applied toxicology*. 26(9), 1223–1234.
- (111) Zhong, Q., Peng, M., He, J., Yang, W., y Huang, F. (2020). Association of prenatal exposure to phenols and parabens with birth size: A systematic review and meta-analysis. *The Science of the total environment*, 703, 134720.
- (112) Zhu, H., y Kannan, K. (2020). Parabens in stretch mark creams: A source of exposure in pregnant and lactating women. *The Science of the total environment*, 744, 141016.
- (113) Ziv-Gal, A., Berg, M. D., y Dean, M. (2021). Paraben exposure alters cell cycle progression and survival of spontaneously immortalized secretory murine oviductal epithelial (MOE) cells. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 100, 7–16.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00098

Matrícula: 2192802183

Los parabens y sus efectos en la reproducción femenina



Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 10:00 horas del día 5 del mes de noviembre del año 2021 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por Comisión Posgrado:

DR. JOSE MIGUEL BETANCOURT RULE
MTRA. ALMA GUADALUPE LOPEZ LOPEZ
DR. EDUARDO CASAS HERNANDEZ
DR. JUAN JOSE RODRIGUEZ MERCADO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION ANIMAL

DE: JUAN MANUEL QUEZADAS FUENTES

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CBS

DRA. SARA LUCIA CAMARGO RICALDE

PRESIDENTE

DR. JOSE MIGUEL BETANCOURT RULE

VOCAL

MTRA. ALMA GUADALUPE LOPEZ LOPEZ

VOCAL

DR. EDUARDO CASAS HERNANDEZ

SECRETARIO

DR. JUAN JOSE RODRIGUEZ MERCADO

El presente documento cuenta con la firma –autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta – Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella