



Exposición intrauterina a disruptores endocrinos (ftalatos): fuentes de exposición y cuantificación de metabolitos urinarios

Intrauterine exposure to endocrine disruptors (phthalates): sources of exposure and quantification of urinary metabolites

Carlos Alberto Gómez-Mercado^{1*} orcid.org/0000-0003-4123-2812

Natalia Escobar² orcid.org/0000-0001-7796-1983

María C. González² orcid.org/0000-0003-0853-7753

Manuela Lince² orcid.org/0000-0001-7874-2109

María C. Vásquez² orcid.org/0000-0001-5258-9505

Catalina María Arango-Alzate² orcid.org/0000-0001-5134-9294

Angela M. Segura-Cardona¹ orcid.org/0000-0002-0010-1413

Gregory Mejía-Sandobal³ orcid.org/0000-0003-4236-3320

Albino Barraza-Villareal⁴ orcid.org/0000-0002-9020-4175

1. Escuela de Graduados, Universidad CES. Medellín, Colombia.
2. Facultad de Medicina, Universidad CES. Medellín, Colombia.
3. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES. Medellín, Colombia.
4. Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública de México. México.

Fecha de recepción: Octubre 28 - 2019

Fecha de revisión: Junio 25 - 2020

Fecha de aceptación: Agosto 26 - 2022

Gómez-Mercado CA, Escobar N, González MC, Lince M, Vásquez MC, Arango-Alzate CM, et al. Exposición intrauterina a disruptores endocrinos (ftalatos): fuentes de exposición y cuantificación de metabolitos urinarios. *Univ. Salud.* 2022; 24(3):235-247. DOI: <https://doi.org/10.22267/rus.222403.278>

Resumen

Introducción: Los ftalatos son disruptores endocrinos usados en la fabricación de múltiples productos de la industria, principalmente plásticos. El periodo fetal representa la principal ventana de vulnerabilidad, y la exposición a ftalatos en esta etapa de vida genera efectos adversos fetales y postnatales. El biomarcador más fiable para medición de ftalatos es la orina. **Objetivo:** Caracterizar las diferentes fuentes de exposición a disruptores endocrinos y cuantificar la concentración urinaria de ftalatos en gestantes. **Materiales y métodos:** Estudio transversal, observacional y descriptivo que incluye 400 gestantes que asistieron a control prenatal en las instituciones de salud Génesis y Metrosalud (Medellín-Colombia). Se caracterizaron fuentes de exposición, se recolectó muestras de orina de todas las gestantes, y cuantificó la concentración de ftalatos de 38 mujeres. **Resultados:** Las medias geométricas de ftalato Di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP), Mono-n-butyl phthalate(MnBP), Mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate(MEHHP) y Mono-2-ethyl-5-oxohexyl phthalate(MEOHP) fueron 162,72µg/L, 58,5 µg/L, 33,93µg/L y 31,63µg/L respectivamente. **Conclusiones:** La mayoría de las gestantes evaluadas han estado expuestas a lo largo de su vida a fuentes potenciales de disruptores endocrinos, presentes en químicos domésticos, tabaco y uso frecuente de cosméticos faciales y corporales. Las concentraciones de MnBP, MEHHP y MEOHP en orina de las participantes, fueron superiores a los hallazgos a nivel mundial.

Palabras clave: Disruptores endocrinos; orina; embarazo. (Fuente: DeCS, Bireme).

Abstract

Introduction: Phthalates are endocrine disruptors used in the manufacture of various industrial products, mainly plastics. The fetal period represents the principal window of vulnerability, and the exposure to Phthalates in this stage of life generates adverse fetal and post-natal effects. The most reliable biomarker for the assessment of Phthalates is urine. **Objective:** To characterize the different exposure sources of endocrine disruptors and quantify the urinary concentration of Phthalates in pregnant women. **Materials and methods:** A cross-sectional, observational, and descriptive study which included 400 pregnant women who received prenatal care in the Genesis and Metrosalud health institutions (Medellín-Colombia). Exposure sources were characterized and urine samples were collected from all pregnant women and the Phthalate concentration was quantified in 38 women. **Results:** The geometric measures of Phthalate Di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP), Mono-n-butyl phthalate(MnBP), Mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate(MEHHP) and Mono-2-ethyl-5-oxohexyl phthalate(MEOHP) were 162.72µg/L, 58.5 µg/L, 33.93µg/L and 31.63µg/L respectively. **Conclusions:** The majority of pregnant women that were evaluated were exposed to potential sources of endocrine disruptors throughout their life, which are present in household chemicals, tobacco, and frequent use of facial and body cosmetics. The concentrations of MnBP, MEHHP y MEOHP in urine of participants were higher than those found worldwide.

Keywords: Endocrine disruptors; urine; pregnancy. (Source: DeCS, Bireme).

*Autor de correspondencia
Carlos Alberto Gómez Mercado
e-mail: klargomez@gmail.com

Introducción

En la actualidad las personas están expuestas a un amplio rango de químicos fabricados por el hombre que se encuentran en el ambiente y en diversos objetos de uso cotidiano⁽¹⁾. Entre estos químicos se encuentran los llamados disruptores endocrinos, definidos por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos como un agente exógeno que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, capacidad de unión o eliminación de hormonas naturales que están presentes en el organismo y que son responsables de procesos de homeostasis, reproducción y desarrollo⁽²⁾.

La evidencia científica ha contribuido a la hipótesis de que la exposición a los disruptores endocrinos como los ftalatos, conducen a través de vías causales complejas al desarrollo en útero de efectos adversos a la salud fetal y postnatal^(3,4). Por ejemplo, se atribuye a los ftalatos propiedades obesogénicas y en estudios experimentales se ha demostrado que su exposición altera el metabolismo normal de los lípidos y la adipogénesis, vinculando los receptores gamma activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), los cuales son un componente regulador crítico de metabolismo lipídico y la adipogénesis. Por lo tanto, tienen la capacidad de reprogramar las células mesenquimales del tejido adiposo en la gestación y los primeros dos años de vida, potenciando así la aparición de la adiposidad y otras múltiples patologías a mediano o largo plazo en los niños y adolescentes⁽⁵⁻⁸⁾. El periodo fetal representa la principal ventana de vulnerabilidad, durante este tiempo los ftalatos tienen la capacidad de alterar la biología de los tejidos, causando daños irreversibles sobre los sistemas metabólicos, cardiovascular, inmunológico, neurológico, reproductor y respiratorio⁽⁹⁻¹⁴⁾.

Los ftalatos tienen una vida media corta ≤ 24 horas y se acumulan de manera poco perceptible en órganos lipofílicos^(15,16). Las concentraciones de ftalatos y sus metabolitos son medibles en sangre⁽¹⁷⁾, leche materna⁽¹⁸⁾ y meconio⁽¹⁹⁾, pero la orina, es el método óptimo no invasivo usado en humanos^(20,21). Los ftalatos de bajo peso molecular como el Dietilftalato (DEP), el Dibutilftalato (DBP) y el Diisobutilftalato (DiBP) se utilizan como disolventes en productos cosméticos, fragancias y medicamentos⁽²²⁾ y los de alto peso molecular, que incluyen el ftalato de bencilo y butilo (BBzP), di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) y el

Diisonilftalato (DiNP), mejoran la flexibilidad y la durabilidad de los plásticos⁽²²⁾. Además, se encuentran en los materiales de construcción y en el revestimiento de los alimentos envasados⁽²³⁾. La Tabla 1 describe los ftalatos más comunes y sus correspondientes metabolitos urinarios.

La principal vía de exposición humana a ftalatos es el consumo de alimentos o agua que contenga esta sustancia, o con la aspiración de aire contaminado, pequeñas cantidades de ftalatos pueden entrar en el cuerpo a través de contacto de la piel con plásticos. También se puede introducir directamente a la sangre por medio de la transfusión, o por la aplicación de medicamentos donde se utilicen elementos plásticos⁽²⁴⁾.

En el caso específico de las mujeres embarazadas, este tipo de exposiciones tiene relevancia por el impacto en el desarrollo fetal, pues los ftalatos atraviesan la placenta sin restricciones y el hígado fetal no tiene el desarrollo suficiente para metabolizar e inactivar el compuesto⁽²⁵⁾, y aunque son pocos los estudios que han evaluado las consecuencias que puede traer la exposición fetal a estas sustancias, se sabe que existe asociación con restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y alteraciones en los órganos reproductivos^(26,27). Todo esto es secundario a efectos deletéreos en el crecimiento debido a estrés oxidativo, cambios epigenéticos y alteraciones hormonales⁽²⁸⁾. Algunos estudios de cohorte: Uppsala; Suecia⁽⁵⁾, Dutch, Zwolle; Holanda⁽⁸⁾, la cohorte “Rhea”, Creta; Grecia^(12,29), CHAMACOS (por su nombre en inglés: *Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas*), California; EEUU^(30,31), MOCEH, Seoul; Korea del Sur⁽³²⁾, HOME (Por su nombre en inglés: *Mothers and Children's Environmental Health*), Cincinnati; EEUU⁽³³⁾, CCCEH (por su nombre en inglés: *Columbia Center for Children's Environmental Health*), New York; EEUU^(34,35), MOUNT SINAI, New York; EEUU, han cuantificado los ftalatos en mujeres gestantes⁽³⁶⁾.

En Colombia no se tiene información frente a la exposición a ftalatos, y si bien el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (INVIMA) tiene un marco normativo con el fin de vigilar la correcta manufacturación de productos plásticos en el país, no se cuenta con datos propios ni estudios que evidencien relación entre la exposición a dichos químicos y la cuantificación objetiva de niveles de estos compuestos en orina. Por ello, el objetivo de este

estudio es caracterizar las diferentes fuentes de exposición a disruptores endocrinos y cuantificar la

concentración urinaria de ftalatos en mujeres en gestantes de la ciudad de Medellín, en el año 2018.

Tabla 1. Ftalatos mayormente estudiados y sus metabolitos urinarios

	Nombre del Ftalato	Abreviación	Metabolito urinario	Abreviación
Bajo peso molecular	Dimethyl phthalate	DMPa	Mono-methyl phthalate	MMP
	Diethyl phthalate	DEP	Mono-ethyl phthalate	MEP
	Dibutyl phthalates	DBP	Mono-n-butyl phthalate Mono-isobutyl phthalate	MnBP MiBPb
Alto peso molecular	Benzylbutyl phthalate	BzBP	Mono-benzyl phthalate	MBzP
	Di-2-ethylhexyl phthalate	DEHPc	Mono-2-ethylhexyl phthalate	MEHP
			Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate	MEHHP
			Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate	MEOHP
			Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate	MECPP
	Di-n-octyl phthalate	DOP	Mono-(3-carboxypropyl) phthalate Mono-n-octyl phthalate	MCPP MOP
	Di-isononyl phthalate	DiNP	Mono-isononyl phthalate	MiNP
	Di-isodecyl phthalate	DiDP	Mono-(carboxynonyl) phthalate	MCNP

a. Los nombres se insertan en inglés para conservar la coherencia con las siglas mundialmente

b. La suma de MnBP MiBP también es encontrado como MBP

c. También conocido como DnOP

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo, cuya población de estudio fueron 400 mujeres gestantes que asistieron a control prenatal en la Empresa Social del Estado Metrosalud e Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) Génesis, de la ciudad de Medellín. En el estudio se incluyeron mujeres que se encontraban en sus primeras 12 semanas de gestación, hispanohablantes, mayores de 13 años, con embarazo único. Se excluyeron mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo o seropositivas para VIH ya que al tener cualquiera de estos dos diagnósticos se pueden presentar desenlaces en los fetos explicados por estas patologías, y no por la exposición a disruptores endocrinos.

La selección muestral se hizo por invitación abierta hasta completar el número mínimo de participantes. Se utilizó como fuente de información primaria, una encuesta diseñada por el grupo de investigadores a partir de la revisión bibliográfica, con el fin de definir preguntas relevantes con respecto a las fuentes de exposición a disruptores endocrinos (infancia, uso de químicos domésticos, tabaco, sustancias psicoactivas y estilo de vida). Cada una de las pacientes al aceptar la participación en el estudio completó la encuesta suministrada.

Respecto al biomarcador, se dio instrucciones a las gestantes sobre la forma de recolección de las muestras de orina y se les suministró los recipientes. Con el fin de realizar una medición más objetiva de la exposición, se tomaron 20 muestras de orina a cada madre, donde por ejemplo, si una madre era reclutada en su semana 8 de gestación un día martes, se les solicitaba una muestra de orina en la mañana del día miércoles y una en la tarde del mismo día (para evaluar la exposición entre semana), también se le solicitó muestras de orina de la mañana y la tarde del día sábado (para evaluar la exposición de fin de semana), este procedimiento se realizó consecutivamente hasta la semana 12 de gestación.

Una vez recolectada la muestra de orina, se hizo alícuotas de tubos de 5ml en envases estériles de polipropileno y se almacenaron a -80°C, hasta su uso en un ultracongelador. Posteriormente, fueron seleccionadas las muestras de las gestantes que entregaron 20 muestras puntuales, y aleatoriamente fueron seleccionados 38 *pools*, los cuales fueron enviados a *Norwegian Institute of Public Health* (NIPH), para la determinación de las concentraciones de ftalatos⁽³⁷⁾.

Los fenoles ambientales se determinaron utilizando extracción en fase sólida en línea, antes de la cromatografía líquida de ultra alta resolución

acoplada a espectrometría de masas en *tandem* (UPLC-MS-MS). El método incluyó cuatro parabenos (Metilparabeno, Etilparabeno, Propilparabeno y Butilparabeno), 5 bisfenoles (BPA, BPS, BPF, BPB y BPAF), BP-3, Triclosán y Triclocarbán. En resumen, se agregaron estándares internos etiquetados⁽¹⁾ y solución de enzima a 200 µL de la muestra. Después de cuatro horas, se detuvo la reacción enzimática mediante la adición de ácido fórmico, se centrifugaron las muestras y se inyectaron 80 µL del sobrenadante en el sistema UPLC-MS-MS⁽²⁾.

La ionización de los analitos se realizó en una fuente de electro pulverización en modo negativo. Una relación señal/ruido (S/N=10) fue el límite de cuantificación (LOQ). El LOD (relación S/N=3) se calculó a partir de los respectivos LOQ y varió de 0,02 a 0,10 ng/ml. La validación se realizó a 5 niveles de concentración diferentes (de 0,2 a 600 ng / mL) obteniendo precisiones inter e intra inferiores al 34% y precisiones entre 69% y 154%. Los resultados de la validación fueron satisfactorios para los fenoles ambientales, como lo demuestra la baja desviación estándar relativa (RSD <26%) obtenida utilizando controles internos y material de referencia del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología de Noruega. Además, para BPA y TCS, dos comparaciones diferentes entre laboratorios mostraron una puntuación z baja (entre -1,30 y 0,09) y concentraciones dentro del rango de tolerancia⁽²⁾.

Para corregir la dilución urinaria, se midieron tanto la creatinina como la gravedad específica (SG) en todas las muestras de orina puntuales. Las concentraciones ajustadas de SG se utilizaron en los análisis estadísticos, porque las concentraciones de SG se ven menos afectadas por edad, sexo, IMC, masa muscular, dieta, actividad y estación en comparación con las concentraciones de creatinina⁽²⁾.

Por su parte, para la cuantificación de los ftalatos, se ejecutó un método analítico preciso, sensible y automatizado para medir 12 metabolitos de ftalato (libres y conjugados) en orina humana, utilizando extracción en fase sólida en línea junto con cromatografía líquida de alta resolución - ionización por electropulverización - espectrometría de masas en *tandem* que requirió un pequeño volumen de muestra de orina (300 µL). Los metabolitos de ftalato glucoronidado se desconjugan mediante incubación con la enzima glucoronidasa (*Escherichia coli*-K 12), y la reacción se detiene añadiendo ácido fórmico. Ésta es la única preparación de muestra necesaria antes de

inyección en el sistema de conmutación de columna. Por tanto, el método implica un mínimo de manipulación de muestras y minimiza las posibles contaminaciones del entorno⁽³⁾.

El método se validó mediante la adición de orina sintética a niveles de 5 a 8 en el rango de 0,1 a 500 ng de metabolitos de Ftalato/ml de orina sintética. El método es sensible con límites de detección en el rango bajo de nanogramos y rápido con un tiempo de ejecución total de aproximadamente 25 min. La precisión estuvo entre el 90 y el 100% y la desviación estándar fue inferior al 20% para la mayoría de los compuestos. La alta sensibilidad, alto rendimiento y la manipulación manual mínima hacen que el método sea adecuado para estudios de biomonitorio a gran escala⁽³⁾. Este método se aplicó para la determinación de metabolitos de ftalatos en muestras de orina de 116 mujeres embarazadas, un subproyecto dentro del Estudio de cohorte de madres e hijos de Noruega. Concentraciones de todos los doce metabolitos de ftalato fueron > LOQ en el 100% de las muestras analizadas. Las concentraciones urinarias medias para diferentes metabolitos de ftalatos variaron de 1 a 100 ng/mL, las concentraciones más altas fueron observadas para metabolitos de di-2-etilhexil ftalato (DEHP) y las más bajas para metabolitos de di-isooctil ftalato (DiNP). Las concentraciones urinarias de la mayoría de los metabolitos de los ftalatos en el presente estudio se encuentran en el mismo rango reportado en otros estudios de mujeres embarazadas⁽³⁾.

Se controlaron los sesgos de selección mediante la inclusión del total de muestras disponibles y asignación aleatoria del biomarcador a analizar, y los sesgos de información mediante la inclusión de variables que tuviesen más del 90% de la información disponible.

Se realizó un análisis descriptivo, donde se calcularon medidas de frecuencia absoluta y proporciones, y para las variables cuantitativas, se probó normalidad con la prueba de *Shapiro Wilk* y se calcularon medidas de resumen (medidas de tendencias central, medidas de posición, medidas de disposición y medidas de forma). Se identificaron valores extremos y se excluyeron del análisis, especialmente en los hallazgos de las mediciones de concentraciones de ftalatos. Además, se realizó transformación logarítmica de los mismos para que se distribuyeran normal. Finalmente, los resultados se presentaron mediante tablas, gráficas y texto.

Consideraciones éticas

El estudio tuvo en cuenta las consideraciones éticas establecidos en el Código de Ética Médica de Núremberg del 20 de agosto de 1947⁽³⁸⁾, la Asociación Médica Mundial (AMM) promulgados por medio de la Declaración de Helsinki, según 64^a Asamblea General, realizada en Fortaleza, Brasil, en Octubre de 2013⁽³⁹⁾ y la Resolución 8430 de 1993⁽⁴⁰⁾. La participación de las mujeres fue voluntaria y que se firmó consentimiento informado, además en el caso de menores de 18 años se contó con el asentimiento de participación de sus padres o representantes legales. El proyecto se aprobó mediante acta N° 103 del 07 de marzo del 2017 por parte del Comité Institucional de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Universidad CES.

Características demográficas

En total se aplicaron 400 encuestas a gestantes de la Metrosalud y la red de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) Génesis de la ciudad de Medellín, durante los meses de marzo a noviembre de 2018. El promedio de edad fue de 24,4 años (DE:±5,8), el 64% de las gestantes reportó un nivel de escolaridad de secundaria completa e incompleta, el 51,3% era de estrato socioeconómico dos, el 97,5% residía en zona urbana, el 67,5% pertenecía al régimen subsidiado, el 79,6% convivía con su pareja, el 30,8% tenía ingresos familiares al mes inferiores a un salario mínimo mensual legal vigente (\$781.242), la media de asistencia a controles prenatales fue 6 (DE:±2), la obesidad pregestacional fue del 16,8% (Tabla 2).

Resultados

Tabla 2. Distribución según características demográficas de las gestantes de Metrosalud e IPS Génesis, Medellín, 2018

Variables	n	%
Nivel educativo		
Sin escolaridad	1	0,3
Estudios primarios completos/incompleta	25	6,2
Estudios secundarios completos/incompleta	256	64,0
Estudios técnicos/tecnológicos completos/incompleta	96	24,0
Pregrado	21	5,2
Postgrado	1	0,3
Estrato socioeconómico		
Estrato uno	124	31,0
Estrato dos	205	51,2
Estrato tres	57	14,2
Estrato cuatro	11	2,8
Estrato cinco	3	0,8
Procedencia		
Urbana	390	97,5
Rural	10	2,5
Afiliación a salud		
Régimen subsidiado	270	67,5
Régimen contributivo	94	23,5
Régimen especial	17	4,3
Vinculada	19	4,7
Estado civil		
Con pareja	288	72,0
Sin pareja	74	18,5
Sin información	38	9,5
Ingresos familiares mensuales		
≤ \$781.242 (1 smmlv)	121	28,9
\$781.242 A \$2.343.726 (1 a 3 smmlv)	253	60,4
> \$2.343.726 (> 3 smmlv)	19	4,5
Sin información	26	6,2

Fuentes de exposición a ftalatos

Exposición en la infancia. Al evaluar la exposición ambiental de las gestantes en sus primeros 10 años de vida, se encontró que el 7,4% de ellas residían en zona rural (granja, finca, vereda o corregimiento), el 17,8% vivió tres meses sin interrupción en zona rural, cuando tenían en promedio una edad de 5,7 años ($\pm 5,1$). Además, el 37,6% vivían con padres, cuya ocupación fue el trabajo agrícola, el 97,5% convivió con perro o gato en su infancia, el 14,7% con vacas y el 15,7% con caballos.

Exposición en la vivienda. Se observó que el 9,4% de las gestantes comparten sus servicios sanitarios con otros hogares, el 61% reportó que son las encargadas principales de realizadas las tareas domésticas, el 30% siempre recibe ayuda en las tareas domésticas del hogar. En cuanto a la exposición por el tráfico vehicular y residuos de la calle, el 36,8% de las participantes residen en lugares donde transitan carros de manera continua, el 66,3% de las casas tienen al menos una ventana que da a la carretera, en el 48,7% de estas casas permanece con las ventanas abiertas y el 3,7% de las gestantes notificaron que residen en lugares no pavimentados.

Entre otras variables de exposición a estos contaminantes químicos en la vivienda es importante señalar que el 22,9% reportó que en los últimos seis meses se realizaron construcciones al interior de la casa, el 46,5% tenían mascotas, y de estas 70,1% reportó tenencia de perros, 45% gatos, 16,8% pájaros y 7% peces. Al indagar si en los últimos seis meses, el interior de la casa se inundó con aguas lluvias o provenientes de la calle, el 11,4% reportó de manera afirmativa, mientras que el 25% notificó que la casa donde habita presenta con mucha facilidad humedad, lana, moho o verdín y el 44% informó que esto se presentó en el último año. Asimismo, el 3,9% de las participantes tenían su cocina ubicada en el mismo lugar donde dormían.

Exposición por el uso de productos químicos domésticos. Se encontró que en promedio las gestantes tienen contacto con productos como cloro, limpia muebles, limpia vidrios, limpia pisos y ambientadores, 6 días a la semana ($\pm 2,3$ días). Las proporciones de uso de productos químicos domésticos fueron cloro (83,2%), limpia muebles (11,7%), limpia vidrios (28,3%), limpia pisos (64,6%) y ambientadores (66,7%).

Exposición por el uso de plaguicidas e insecticidas. Se indagó por la presencia de insectos en el hogar en los últimos seis meses, a lo cual el 71,9% de las participantes declararon que hubo presencia de mosquitos, cucarachas, arañas, moscas, hormigas o ratones. Se observó que la prevalencia de uso de plaguicidas para eliminar estos insectos y roedores fue del 52,8%, y de esta proporción el 59,5% fue aplicado directamente por las gestantes; siendo el aerosol el tipo de plaguicida más utilizado (77,6%). El 5,3% de las residencias de las participantes se ubicaban cerca de fincas o invernaderos, el 11,9% tenía jardín en su casa y de estas el 10% lo fumigaba directamente.

Exposición por el humo de tabaco. Se evidenció que la prevalencia de consumo de cigarrillo en algún momento de la vida fue del 42,1% y el promedio de edad de inicio de consumo fue 16,5 años ($\pm 6,4$ años), mientras que la proporción de consumo actual fue del 4,4%. Además, el 32,2% de las gestantes notificaron que otras personas fuman cigarrillo en el hogar. El 16,2% reportó que prepara comidas fuera de la casa en lugares donde se fuma, con un promedio de 8 días al mes ($\pm 10,2$ días) y el 29,3% notificó que acudía a lugares donde se fumaba, con una media de 12 días al mes ($\pm 12,5$ días).

Exposición por el consumo de sustancias psicoactivas (SPA) y estilo de vida. Se reportó que el 26,1% consumía alguna SPA y las prevalencias de estas fueron, marihuana (38,3%), perico (7,2%), inhalantes (7,5%), cocaína (2,1%) y alcohol (25,4%). Entre los hallazgos que midieron la exposición por estilo de vida durante la gestación, se observó que el 42,1% de las mujeres se tiñó, onduló o alisó el cabello, con un promedio de 3,74 veces ($\pm 5,37$ veces), el 4,4% usó cosméticos faciales y/o corporales, con una media de uso de 5,29 días a la semana ($\pm 2,41$); el 32,2% reportó que redujo el uso de cosméticos, una vez se enteró de su embarazo. Además, el 16,2% informó que utilizó platos o recipientes de plástico para calentar alimentos en el microondas y el 29,3% utilizó recipientes de plástico para almacenar o servir los alimentos.

Exposición laboral. Se evidenció que 4,8% de las gestantes laboraban como cajeras de empresas, 5,3% como personal de limpieza, 1,3% como asistentes de belleza y/o estética y 0,5% como personal operario de fábrica de químicos.

Cuantificación de metabolitos urinarios.

El promedio de muestras entregadas por cada gestante fue de $10,82 \pm 6,77$, siendo 0 el valor mínimo y 20 el valor máximo. Se observó que del total de mujeres embarazadas incluidas en el estudio, el 90,7% entregó al menos una muestra de orina, entre los motivos que explican la proporción restante se destaca, aborto espontáneo o inducido, traslado a otro municipio, o decisión propia de no entregar ninguna muestra. El 12,5% de las participantes entregó 20 muestras de orina, el 3,3% 19 muestras y el 8,8% 18 muestras del biomarcador. De este subgrupo fueron seleccionadas las 38 muestras que se enviaron al Laboratorio de Química Analítica del Instituto Nacional de Salud Pública de Noruega, para

la determinación de las concentraciones de los metabolitos de ftalatos.

Para la determinación de los ftalatos, también se presentan los hallazgos ajustados por gravedad específica y se calculó el límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ) (Tabla 3). Se observó que la media geométrica de Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) en orina materna fue de $162,72 \mu\text{g/L}$ (IC95%: 135,65 – 195,21), la menor concentración hallada fue de $57,07 \mu\text{g/L}$ y la mayor concentración estimada fue de $602,62 \mu\text{g/L}$. También se describen los metabolitos primarios del DEHP (MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP) y otros metabolitos de ftalatos.

Tabla 3. Medidas de resumen de las concentraciones de fenoles en orina de las gestantes, sin ajustar por gravedad específica

Ftalatos	abreviación	n	LOD	LOQ	Media geométrica ($\mu\text{g/L}$)	IC95%	Min ($\mu\text{g/L}$)	Max ($\mu\text{g/L}$)
Mono-2-ethylhexyl phthalate	MEHP	36	0,20	0,50	10,53	8,44 – 13,15	3,25	36,19
Mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate	MEHHP	37	0,20	0,50	33,93	27,62 – 41,67	10,11	141,89
Mono-2-ethyl-5-oxohexyl phthalate	MEOHP	37	0,20	0,50	31,63	25,93 – 38,59	10,90	123,32
Mono-2-ethyl 5-carboxypentyl phthalate	MECPP	37	0,70	2,00	48,10	40,24 – 57,49	15,61	129,98
Mono-2-carboxymethyl hexyl phthalate	MMCHP	37	0,70	2,00	36,41	30,57 – 43,37	15,20	190,40
Di(2-ethylhexyl)phthalate	Σ DEHP	37	0,33	0,88	162,72	135,65 – 195,21	57,07	602,62
Monoethyl phthalate	MEP	37	0,20	0,50	165,62	132,04 – 207,73	55,01	829,98
Mono-iso-butyl phthalate	MiBP	37	0,20	0,50	16,48	13,03 – 20,83	3,20	113,11
Mono-n-butyl phthalate	MnBP	37	0,20	0,50	58,50	46,50 – 73,59	7,69	239,10
Mono benzyl phthalate	MBzP	37	0,07	0,20	1,95	1,48 – 2,56	0,31	22,17
Mono-4-methyl-7-hydroxyoctyl phthalate	OH-MiNP	37	0,10	0,25	10,28	7,94 – 13,31	2,60	79,09
Mono-4-methyl-7-oxooctyl phthalate	oxo-MiNP	37	0,10	0,25	3,46	2,58 – 4,65	0,84	51,10
Mono-4-methyl-7-carboxyoctyl phthalate	cx-MiNP	37	0,40	1,00	7,84	6,39 – 9,61	3,85	73,12
6-Hydroxy Monopropylheptylphthalate	OH-MPHP	37	0,07	0,20	1,75	1,51 – 2,04	0,87	6,63
2-(((Hydroxy-4-methyloctyl)oxy)carbonyl)cyclohexanecarboxylic Acid	OH-MINCH	37	0,07	0,20	1,18	1,04 – 1,34	0,57	2,82
2-(((4-Methyl-7-oxyoctyl)oxy)carbonyl)cyclohexanecarboxylic Acid	oxo-MINCH	37	0,07	0,20	0,90	0,79 – 1,02	0,36	2,34

Discusión

Diferentes estudios en el mundo han analizado la exposición intrauterina a ftalatos y han cuantificado los metabolitos en orina, entre ellos, Uppsala; Suecia⁽⁵⁾, Dutch, Zwolle; Holanda⁽⁸⁾, estudio de cohorte de Rhea, Creta; Grecia^(12,29), CHAMACOS, California; EEUU^(30,31), MOCEH, Seoul; Korea del Sur⁽³²⁾, HOME, Cincinnati; EEUU⁽³³⁾, CCCEH, New York; EEUU⁽³⁴⁻³⁶⁾, MOUNT SINAI, New York; EEUU^(41,42), estudio de cohorte EDEN, Nancy; Francia⁽⁴³⁾, INMA; Sabadell; España⁽⁴⁴⁾, LIFE, Michigan and Texas, EEUU⁽⁴⁵⁾, MIREC (por su nombre en inglés: *Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals*), 10 ciudades de Canadá^(46,47), NORWEGIAN, estudio nacional de Noruega⁽⁴⁸⁾, AMETS, Western; Australia⁽⁴⁹⁾, ODENSE; Dinamarca⁽⁵⁰⁾, PROTECT (por su nombre en inglés: *Puerto Rico Testsites for Exploring Contamination Threats*), Karso; Norte de Puerto Rico⁽⁵¹⁾, cohorte de Taipei; Taiwán⁽⁵²⁾, LW (Laizhou; Wan) China⁽⁵³⁾. Sin embargo, en Latinoamérica sólo se encuentran hallazgos de la cohorte de Perú en Trujillo⁽⁵⁴⁾, mientras que en Colombia, este es el primer estudio con esta finalidad⁽⁵⁵⁾.

Estos estudios varían según su tamaño de muestra, donde MIREC^(4,5) y PROTECT⁽⁶⁾ son las más grandes con 2000 y 1003 gestantes incluidas respectivamente. En su orden decreciente también se encuentran MOCEH n=757⁽⁷⁾, EDEN n=520⁽⁸⁾, Rhea n=500^(9,10) y Laizhou-Wan n=496⁽¹¹⁾, las demás varían entre 470 y 26, siendo precisamente la cohorte AMETS (*Australian Maternal Exposure to Toxic Substances*)⁽¹²⁾ la que tiene menos mujeres embarazadas (n= 26); por su parte, la cohorte SAMI (Salud Ambiental Materna e Infantil) incluyó 400 gestantes en el reclutamiento, aunque se declara que por factibilidad el análisis de la concentración de fenoles, ftalatos, parabenos y triclosán solo se logró hacer en 37 *pools* de muestras de orina de las gestantes.

Dos singularidades caracterizan a este estudio al compararlo con otros en el mundo, primero, se sugiere que es el único estudio en el continente americano que ha medido 20 muestras de orina puntual en gestantes, y esto, teniendo en cuenta la variabilidad intraindividual⁽⁵⁶⁾ y la vida media de los metabolitos de los disruptores endocrinos obesógenos (menos de 6 horas para eliminación⁽⁵⁷⁾ y máximo dos días para excreción urinaria⁽⁵⁸⁾), representa una medición fiable de la exposición media durante el primer trimestre de embarazo tal

como lo demuestran los hallazgos de la cohorte *Sepages* en Francia que logró medir hasta 42 muestras por mujer durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, y a los 2 meses y 12 meses postparto⁽¹⁶⁾ y segundo, es el único estudio en Colombia que ha medido ftalatos.

Considerando algunas covariables transversales en la caracterización del estudio, se resalta la edad como una importante *proxy* de exposición a disruptores endocrinos, dado que los obesógenos son bioacumulables y lipofílicos, por ello, se comparó la media de edad (años) y se halló que esta fue menor ($24,4 \pm 5,8$), al compararlos con los resultados Vafeiadi *et al.*^(9,10) ($29,4 \pm 5,1$), Ashrap *et al.*⁽⁶⁾ ($29,4 \pm 5,1$), Huang *et al.*⁽¹⁷⁾ ($31,7 \pm 4,4$) y Ding *et al.*⁽¹¹⁾ ($28,1 \pm 4,5$). Sin embargo, se aclara que la concentración de ftalatos, no depende sólo de la edad sino de la continuidad, el gradiente de exposición y la vida media de los metabolitos.

La edad de las gestantes también fue similar al perfil sociodemográfico de las maternas participantes del estudio realizado por Molina *et al.*⁽¹⁸⁾, ejecutado en Medellín entre 2010 y 2017, donde se identificó que las maternas tuvieron una mediana de edad de 24 años y 75,4% de las participantes se encontraban entre los 19 y 34 años. Además, Agudelo *et al.*⁽¹⁹⁾, encontró que el 78,7% tuvieron seis o más controles prenatales y el 59,8% de las madres fueron multíparas en una institución pública de Medellín; hallazgos que son similares a esta investigación, donde la media de los controles fue 6. Estos resultados se encuentran en total consonancia con el marco legal y de constitución de la población objeto de atención de la IPS de Metrosalud, institución de carácter público que atiende en mayor proporción pacientes del régimen subsidiado y de los estratos socioeconómicos bajos de la ciudad.

Asimismo, se vislumbra que la obesidad pregestacional es un predictor de adiposidad postnatal como de mayor concentración de obesógenos en gestantes, dada su afinidad lipofílica, por lo cual, es interesante observar cómo la proporción de esta variable (16,8%), es inferior a lo encontrado en los estudios MOCEH (27,8%)⁽⁷⁾, CHAMACOS (26,1%)^(20,21), HOME (26%)⁽²²⁾, CCCEH (20,3%)⁽²³⁻²⁵⁾, LW (19,8%)⁽¹¹⁾, igual a lo reportado en PROTECT (16,8%)⁽⁶⁾ y superior a los hallazgos de MIREC (14%)^(4,5), Rhea (13%)^(9,10), Taipei (11,7%) y Mount Sinai (8,7%)⁽⁴²⁾.

Este estudio demostró que la proporción de gestantes con bajos ingresos fue del 30,8%, el cual, es superior a los hallazgos de las cohortes que se condujeron en Karso, Puerto Rico (29%)⁽⁶⁾, Cincinnati, EEUU (27%)⁽²²⁾, Seoul, Korea del Sur 26,4%)⁽⁷⁾ y 10 ciudades de Canadá^(4,5) (17,9%)^(4,5), además, fue inferior a los estudios desarrollados en Lima, Perú (63%)⁽²⁶⁾, Laizhou-Wan, China (60,7%)⁽¹¹⁾ y California, EEUU (38,3%)^(20,21), donde se resalta con especial énfasis los hallazgos de Colombia y Perú, observándose que al comparar con las demás cohortes del mundo, se encuentran proporciones más altas de bajos ingresos, lo cual, se ha demostrado ser un factor que explica las inequidades en salud materno infantil⁽²⁷⁾.

En la evidencia científica publicada se observa mucha heterogeneidad entre los estudios respecto a la baja escolaridad, LW (47%)⁽¹¹⁾, CHAMACOS (44,4%)^(20,21), MOCEH (6%)⁽⁷⁾, ODNSE (27%)⁽²⁸⁾, INMA (25%)⁽²⁹⁾, Peru (20%)⁽²⁶⁾, Taipei (19,8%)⁽¹⁷⁾, Rhea (18,4%)^(9,10), HOME (11%)⁽²²⁾, MIREC (8,6%)^(4,5), PROTECT (8,3%)⁽⁶⁾. Sin embargo, en los hallazgos de este estudio se observó una proporción del 70,5%, diferencia considerable que puede ser explicado por la configuración misma de la cohorte, la cual, se limitó a incluir gestantes que asisten a una red de instituciones de salud contradas para la atención de personas con este perfil socioeconómico.

Esta investigación exploró las principales fuentes de exposición ftalatos, incluida la ingesta de alimentos ultraprocesados, el uso de productos químicos domésticos, la absorción dérmica mediante el uso de productos para el cuidado personal, tabaco de segunda mano y estatus económico, hallazgos que se encuentran en concordancia con las publicaciones de Ashrap⁽⁶⁾, quien demostró que las gestantes que reportaron usar agua embotellada para cocinar tenían concentraciones urinarias de MEP significativamente más altas en comparación con aquellos que utilizaron el sistema público de suministro de agua en Puerto Rico^(30,31). Es interesante notar que en otros estudios también se encontraron concentraciones urinarias más altas de obesógenos en mujeres que informaron haber usado perfume o cosméticos⁽³²⁻³⁴⁾.

En específico, el estudio de Valvi *et al*⁽³⁵⁾, demostró que los determinantes de ftalatos en la cohorte INMA en España fueron: sobrepeso, educación, clase social baja, consumo menos frecuente de alimentos orgánicos, uso de productos de limpieza para el hogar, consumo de agua embotellada, consumo de alimentos enlatados/plástico, y uso de recipientes de plástico para calentar alimentos. En esta misma línea este estudio exploró algunas de estas fuentes de exposición.

Respecto a la cuantificación de los metabolitos de fenoles es importante evocar que los ftalatos son utilizados en una gran variedad de productos, entre ellos materiales de construcción, piezas de automóviles, dispositivos médicos, envasado de alimentos, cosméticos, perfumes, juguetes, mordedores, adhesivos, pinturas, suelos, lubricantes, lacas para el cabello, champús, jabones, esmaltes de uñas, y detergentes⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾, y debido a su presencia ubicua y la exposición generalizada, sus metabolitos son uno de los químicos ambientales más examinados en los estudios de biomonitoreo en humanos^(62,63).

Diferentes estudios en el mundo han cuantificado los niveles de exposición de los ftalatos en mujeres embarazadas, MEP ha sido el metabolito de ftalato predominante encontrado en muestras de orina de gestantes de Estados Unidos; MT SINAI (385,8 µg/L)⁽⁴²⁾, España; INMA (324,0 µg/L)⁽⁴⁴⁾, Puerto Rico; PROTECT (102,2 µg/L)⁽⁵¹⁾, Estados Unidos; NHANES (76,5 µg/L), Perú; PERU (32,2 µg/L)⁽⁵⁴⁾ y Canadá; MIREC (32,0 µg/L)⁽⁴⁶⁾, mientras en las mujeres de la cohorte SAMI de Colombia, se encontraron concentraciones de MEP de 165,6 µg/L.

En la Figura 1 se comparan otros metabolitos medidos en la orina materna de las participantes de SAMI y diferentes cohortes del mundo, donde interesantemente se observa cómo las concentraciones de los metabolitos MnBP, MEHP, MEHHP, MEOHP son superiores a los hallazgos de los estudios INMA, MT SINAI, PROTECT, NHANES, PERU y MIREC, situación que podría ser explicada por los estilos de vidas de las participantes en cuanto al uso frecuente de cosméticos corporales, faciales y del cabello.

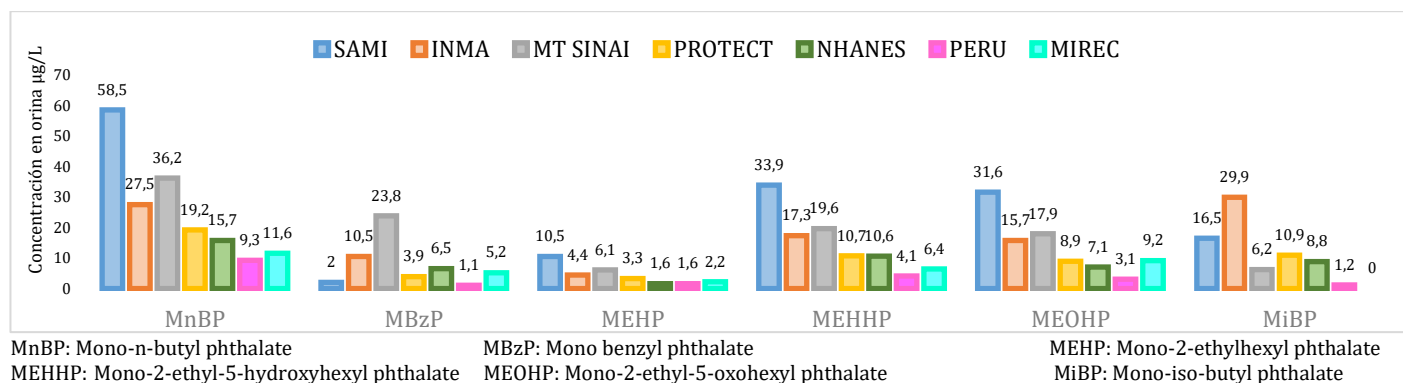


Figura 1. Comparación de la concentración de metabolitos en cohortes del mundo^(42,44,46,51,54).

La principal limitación del estudio es que sólo se pudo analizar el *pool* de orinas de 37 mujeres embarazadas por temas de factibilidad, lo cual, redundando en poca potencia estadística. Además, entre las limitaciones no sólo de esta investigación sino de las demás en el mundo radica en que algunos potenciales confusores como la ingesta de alimentos procesados y el uso de recipientes de plástico para el almacenamiento y preparación de los alimentos, no fueron incluidos, por lo cual, existe una gran necesidad que en los estudios observacionales se controlen las características de la dieta como una posible fuente de exposición a BPA. Además, teniendo en cuenta que los disruptores endocrinos obesógenos pueden actuar de manera combinada, es necesario detectar la presencia de otros tóxicos como piretroides, carbamatos, ácidos perfluorados, glifosato, entre otros.

Otra limitación importante en los estudios se relaciona con la evaluación de la exposición, pues las concentraciones de los químicos en algunas de las cohortes, se han determinado a partir de una sola medición, y de acuerdo con la toxicocinética de este compuesto, se puede clasificar erróneamente la exposición⁽³⁶⁾. Además, dado que los datos de los estudios observacionales que respaldan la asociación entre la exposición prenatal a ftalatos y la obesidad infantil aún están muy limitados a estudios transversales, es necesario la realización de más estudios prospectivos que implementen una rigurosa medición de la dieta, la utilización de recipientes de plástico y la evaluación objetivo de las concentraciones de obesógenos durante la vida intrauterina, para comprender el impacto potencial de esta exposición en el desarrollo de enfermedades metabólicas, especialmente en América Latina.

Considerando que la vida intrauterina y los primeros años de vida del niño representan la ventana crítica

de exposición a obesógenos, algunos países han adoptado como medida de precaución, la expedición de normatividad que prohíbe el uso de biberones y recipientes de plásticos para la alimentación de los infantes⁽³⁷⁾, esto argumentado en el hecho de que a pesar de los esfuerzos realizados por la industria para reducir la exposición por medio de la generación de otras alternativas químicas, con moléculas estructuralmente similares, estudios iniciales sugieren que compuestos como BPS y BPF, también se comportan como disruptores endocrinos⁽⁶¹⁾, por ello se recomienda que se consideren los estudios epidemiológicos.

Si bien esta investigación ha generado evidencia científica respecto a las fuentes de exposición y cuantificación de ftalatos para la toma de decisiones en salud pública, se plantean algunas proyecciones para dar continuidad a esta línea de investigación, respecto al estudio, así: a) analizar más muestras de orina de las gestantes tanto del *pool*, como las muestras puntuales, b) medir otras exposiciones en este biomarcador humano (orina): glifosato, carbamatos, ácidos perfluorados, pesticidas organofosforados, organoclorados, bifenilos policlorados, éteres difenilicos polibromados, humo de tabaco ambiental, c) evaluar el efecto de los ftalatos con los desenlaces al nacer y d) estudiar cómo la exposición prenatal a estos compuestos disruptores endocrinos tiene un efecto sobre desenlaces metabólicos, reproductivos, neurodesarrollo, alérgicos y respiratorios.

Conclusiones

Las principales fuentes de exposición a ftalatos son el uso de químicos domésticos en el hogar, la exposición a tabaco de primera y segunda mano, el consumo de sustancias psicoactivas y el uso frecuente de

cosméticos faciales y corporales. Las concentraciones de MnBP, MEHP y MEOHP en la orina de gestantes son superiores a los hallazgos en el mundo, lo cual, implica iniciar procesos de biomonitorio y educación en los programas de control prenatal. Este es el primer estudio en Colombia que caracteriza las fuentes de exposición y cuantifica las concentraciones urinarias de ftalatos en gestantes.

Referencias

- Calafat AM, Valentin-Blasini L, Ye X. Trends in Exposure to Chemicals in Personal Care and Consumer Products. *Curr Environ Health Rep* [Internet]. 2015 Dec 1; 2(4):348-55. DOI: 10.1007/s40572-015-0065-9.
- National Center for Toxicological Research. Endocrine Disruptor Knowledge Base [Internet]. FDA; 2019 [citado 2019 Oct 24]. Disponible en: <http://www.fda.gov/science-research/bioinformatics-tools/endocrine-disruptor-knowledge-base>
- Goldman LR, Koduru S. Chemicals in the environment and developmental toxicity to children: a public health and policy perspective. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2000; 108(Suppl 3):443-8. DOI: 10.2307/3454535.
- Fernández MF, Román M, Arrebola JP, Olea N. Endocrine Disruptors: Time to Act. *Curr Environ Health Rep* [Internet]. 2014; 1(4):325-32. DOI: 10.1007/s40572-014-0025-9.
- Larsson K, Ljung Björklund K, Palm B, Wennberg M, Kaj L, Lindh CH, et al. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environ Int* [Internet]. 2014; 73:323-33. DOI: 10.1016/j.envint.2014.08.014.
- Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association Between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents. *JAMA* [Internet]. 2012; 308(11):1113-21. DOI: 10.1001/2012.jama.11461.
- Edlow AG, Chen M, Smith NA, Lu C, McElrath TF. Fetal bisphenol A exposure: concentration of conjugated and unconjugated bisphenol A in amniotic fluid in the second and third trimesters. *Reprod Toxicol Elmsford N* [Internet]. 2012; 34(1):1-7. DOI: 10.1016/j.reprotox.2012.03.009.
- de Cock M, de Boer MR, Lamoree M, Legler J, Van de Bor M. First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors - a Dutch prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014; 11(7):7001-21. DOI: 10.3390/ijerph110707001.
- Heindel JJ. Endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Toxicol Sci* [Internet]. 2003 Dec; 76(2):247-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfg255.
- Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* [Internet]. 2006 Jun; 147(6):S50-5. DOI: 10.1210/en.2005-1129.
- Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* [Internet]. 2004 Sep; 56(3):311-7. DOI: 10.1203/01.PDR.0000135998.08025.FB.
- Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Myrstadakis A, Chalkiadaki G, Fthenou E, Dermizaki E, et al. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environ Res* [Internet]. 2016 Apr; 146:379-87. DOI: 10.1016/j.envres.2016.01.017.
- Vafeiadi M, Georgiou V, Chalkiadaki G, Rantakokko P, Kiviranta H, Karachaliou M, et al. Association of Prenatal Exposure to Persistent Organic Pollutants with Obesity and Cardiometabolic Traits in Early Childhood: The Rhea Mother-Child Cohort (Crete, Greece). *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Oct; 123(10):1015-21. DOI: 10.1289/ehp.1409062.
- Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neurol Sci* [Internet]. 2011 Sep 15; 308(1-2):9-15. DOI: 10.1016/j.jns.2011.05.020.
- Koch HM, Becker K, Wittassek M, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M. Di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate — urinary metabolite levels and estimated daily intakes: pilot study for the German Environmental Survey on children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2007 Jul [citado 2018 Mar 22]; 17(4):378-87. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/7500526>
- Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *Int J Androl* [Internet]. 2006 Feb; 29(1):155-65. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00607.x.
- Janjua NR, Mortensen GK, Andersson A-M, Kongshoj B, Wulf HC. Systemic Uptake of Diethyl Phthalate, Dibutyl Phthalate, and Butyl Paraben Following Whole-Body Topical Application and Reproductive and Thyroid Hormone Levels in Humans. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2007 Aug 1 [citado 2018 Mar 24]; 41(15):5564-70. DOI: 10.1021/es0628755.
- Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2006 Feb; 114(2):270-6. DOI: 10.1289/ehp.8075.
- Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge R-S. Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr* [Internet]. 2009 Oct; 155(4):500-4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.04.007.
- Braun JM, Smith KW, Williams PL, Calafat AM, Berry K, Ehrlich S, et al. Variability of urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations before and during pregnancy. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012 May; 120(5):739-45. DOI: 10.1289/ehp.1104139.
- Hauser R, Duty S, Godfrey-Bailey L, Calafat AM. Medications as a source of human exposure to phthalates. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2004 May; 112(6):751-3. DOI: 10.1289/ehp.6804.
- Schettler T. Human exposure to phthalates via consumer products. *Int J Androl* [Internet]. 2006 Feb; 29(1):134-9. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00567.x.
- Sathyanarayana S. Phthalates and Children's Health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2008 Feb 1 [citado 2018 Mar 22]; 38(2):34-49. Disponible en: [http://www.cppah.com/article/S1538-5442\(07\)00102-2/fulltext](http://www.cppah.com/article/S1538-5442(07)00102-2/fulltext)
- Ramos JJ, Esteban M, Castaño A. Exposición a ftalatos en niños y adultos. *Rev Salud Ambient* [Internet]. 2015; 15:80-3. Disponible en: <https://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/751>
- Matsumoto J, Yokota H, Yuasa A. Developmental increases in rat hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activities toward xenoestrogens and decreases during

- pregnancy. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2002 Feb; 110(2):193-6. DOI: 10.1289/ehp.02110193.
26. Bustamante Montes P, Lizama Soberanis B, Olaíz Fernández G, Vásquez Moreno F. FTALATOS Y EFECTOS EN LA SALUD. *Rev Int Contam Ambient* [Internet]. 2001; 17(4):205-15. Disponible en: <https://www.revistascca.unam.mx/rca/index.php/rca/article/view/25362>
27. Gomez AL, Delconte MB, Altamirano GA, Vigezzi L, Bosquiazzo VL, Barbisan LF, et al. Perinatal Exposure to Bisphenol A or Diethylstilbestrol Increases the Susceptibility to Develop Mammary Gland Lesions After Estrogen Replacement Therapy in Middle-Aged Rats. *Horm Cancer* [Internet]. 2017; 8(2):78-89. DOI: 10.1007/s12672-016-0282-1.
28. Ferguson KK, Meeker JD, Cantonwine DE, Chen Y-H, Mukherjee B, McElrath TF. Urinary phthalate metabolite and bisphenol A associations with ultrasound and delivery indices of fetal growth. *Environ Int* [Internet]. 2016 Sep; 94:531-7. DOI: 10.1016/j.envint.2016.06.013.
29. Myridakis A, Fthenou E, Balaska E, Vakinti M, Kogevinas M, Stephanou EG. Phthalate esters, parabens and bisphenol-A exposure among mothers and their children in Greece (Rhea cohort). *Environ Int* [Internet]. 2015 Oct; 83:1-10. DOI: 10.1016/j.envint.2015.05.014.
30. Harley KG, Berger K, Rauch S, Kogut K, Henn BC, Calafat AM, et al. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatr Res* [Internet]. 2017 Apr 20; 82(3):405-15. DOI: 10.1038/pr.2017.112.
31. Harley KG, Aguilar Schall R, Chevrier J, Tyler K, Aguirre H, Bradman A, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013 Apr; 121(4):514-20. DOI: 10.1289/ehp.1205548.
32. Lee B-E, Park H, Hong Y-C, Ha M, Kim Y, Chang N, et al. Prenatal bisphenol A and birth outcomes: MOCEH (Mothers and Children's Environmental Health) study. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2014 Mar; 217(2-3):328-34. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.07.005.
33. Braun JM, Lanphear BP, Calafat AM, Deria S, Khoury J, Howe CJ, et al. Early-life bisphenol a exposure and child body mass index: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 Nov; 122(11):1239-45. DOI: 10.1289/ehp.1408258.
34. Hoepner LA, Whyatt RM, Widen EM, Hassoun A, Oberfield SE, Mueller NT, et al. Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 Oct; 124(10):1644-50. DOI: 10.1289/EHP205.
35. Maresca MM, Hoepner LA, Hassoun A, Oberfield SE, Mooney SJ, Calafat AM, et al. Prenatal Exposure to Phthalates and Childhood Body Size in an Urban Cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 Apr; 124(4):514-20. DOI: 10.1289/ehp.1408750.
36. Buckley JP, Engel SM, Braun JM, Whyatt RM, Daniels JL, Mendez MA, et al. Prenatal Phthalate Exposures and Body Mass Index Among 4- to 7-Year-old Children: A Pooled Analysis. *Epidemiology* [Internet]. 2016 May; 27(3):449-58. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000436.
37. Sabaredzovic A, Sakhi AK, Brantsæter AL, Thomsen C. Determination of 12 urinary phthalate metabolites in Norwegian pregnant women by core-shell high performance liquid chromatography with on-line solid-phase extraction, column switching and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* [Internet]. 2015 Oct 1 [citado 2018 Nov 27]; 1002:343-52. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023215301689>
38. Tribunal de Núremberg. Código de Ética Médica de Núremberg, Resolución 181. 1947. Disponible en: <https://www.san.gva.es/documents/151744/228971/36codigodenuremberg.pdf>
39. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioeth* [Internet]. 2000; 6(2):321-34. DOI: 10.4067/S1726-569X2000000200010.
40. Invima. Resolución No°8430 [Internet]. 1993 Oct 4 [citado 2016 Apr 27]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/resoluciones-medicamentos/2977-resolucion-no-8430-del-4-de-octubre-de-1993.html>
41. Buckley JP, Herring AH, Wolff MS, Calafat AM, Engel SM. Prenatal exposure to environmental phenols and childhood fat mass in the Mount Sinai Children's Environmental Health Study. *Environ Int* [Internet]. 2016 May; 91:350-6. DOI: 10.1016/j.envint.2016.03.019.
42. Buckley JP, Engel SM, Mendez MA, Richardson DB, Daniels JL, Calafat AM, et al. Prenatal Phthalate Exposures and Childhood Fat Mass in a New York City Cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 Apr; 124(4):507-13. DOI: 10.1289/ehp.1509788.
43. Botton J, Philippat C, Calafat AM, Carles S, Charles M-A, Slama R, et al. Phthalate pregnancy exposure and male offspring growth from the intra-uterine period to five years of age. *Environ Res* [Internet]. 2016 Nov; 151:601-9. DOI: 10.1016/j.envres.2016.08.033.
44. Agay-Shay K, Martinez D, Valvi D, Garcia-Esteban R, Basagaña X, Robinson O, et al. Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age: A Multi-pollutant Approach. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Oct; 123(10):1030-7. DOI: 10.1289/ehp.1409049.
45. Smarr MM, Grantz KL, Sundaram R, Maisog JM, Kannan K, Louis GMB. Parental urinary biomarkers of preconception exposure to bisphenol A and phthalates in relation to birth outcomes. *Environ Health Glob Access Sci Source* [Internet]. 2015 Sep 11; 14(1):73. DOI: 10.1186/s12940-015-0060-5.
46. Arbuckle TE, Davis K, Marro L, Fisher M, Legrand M, LeBlanc A, et al. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada -- results from the MIREC study. *Environ Int* [Internet]. 2014 Jul; 68:55-65. DOI: 10.1016/j.envint.2014.02.010.
47. Arbuckle TE, Marro L, Davis K, Fisher M, Ayotte P, Bélanger P, et al. Exposure to free and conjugated forms of bisphenol A and triclosan among pregnant women in the MIREC cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Apr; 123(4):277-84. DOI: 10.1289/ehp.1408187.
48. Sakhi AK, Sabaredzovic A, Papadopoulou E, Cequier E, Thomsen C. Levels, variability and determinants of environmental phenols in pairs of Norwegian mothers and children. *Environ Int* [Internet]. 2018 May 1 [citado 2020 Sep 30]; 114:242-51. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412017317555>
49. Callan AC, Hinwood AL, Heffernan A, Eaglesham G, Mueller J, Odland JØ. Urinary bisphenol A concentrations in pregnant women. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2013 Nov 1 [citado 2020 Nov 3]; 216(6):641-4. Disponible en:

- http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463912001241
50. Tefre de Renzy-Martin K, Frederiksen H, Christensen JS, Boye Kyhl H, Andersson A-M, Husby S, et al. Current exposure of 200 pregnant Danish women to phthalates, parabens and phenols. *Reproduction* [Internet]. 2014; 147(4):443-53. DOI: 10.1530/REP-13-0461.
51. Ashrap P, Watkins DJ, Calafat AM, Ye X, Rosario Z, Brown P, et al. Elevated concentrations of urinary triclocarban, phenol and paraben among pregnant women in Northern Puerto Rico: Predictors and trends. *Environ Int* [Internet]. 2018; 121(Pt 1):990-1002. DOI: 10.1016/j.envint.2018.08.020.
52. Huang Y-F, Pan W-C, Tsai Y-A, Chang C-H, Chen P-J, Shao Y-S, et al. Concurrent exposures to nonylphenol, bisphenol A, phthalates, and organophosphate pesticides on birth outcomes: A cohort study in Taipei, Taiwan. *Sci Total Environ* [Internet]. 2017 Dec 31; 607-608:1126-35. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.092.
53. Ding G, Wang C, Vinturache A, Zhao S, Pan R, Han W, et al. Prenatal low-level phenol exposures and birth outcomes in China. *Sci Total Environ* [Internet]. 2017 Dec 31; 607-608:1400-7. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.084.
54. Irvin EA, Calafat AM, Silva MJ, Aguilar-Villalobos M, Needham LL, Hall DB, et al. An estimate of phthalate exposure among pregnant women living in Trujillo, Peru. *Chemosphere* [Internet]. 2010 Sep 1 [citado 2020 Nov 3]; 80(11):1301-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653510007228>
55. Gómez-Mercado CA, Mejía-Sandoval G, Segura-Cardona ÁM, Arango-Alzate CM, Hernandez-Gonzalez SI, Patiño-García DF, et al. Exposición a Bisfenol A (BPA) en mujeres embarazadas y su relación con la obesidad en sus hijos: Revisión sistemática. *Rev Fac Nac Salud Pública* [Internet]. 2018 Mar 14 [citado 2020 May 25]; 36(1):66-74. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/326797>
56. Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: The Generation R study. *Environ Res* [Internet]. 2008 Oct 1 [citado 2020 Nov 15]; 108(2):260-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935108001552>
57. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2002 Oct; 15(10):1281-7. DOI: 10.1021/tx025548t.
58. Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter JM. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol Sci* [Internet]. 2000 Mar; 54(1):3-18. DOI: 10.1093/toxsci/54.1.3.
59. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal* [Internet]. 2006 Jun; 26(3):803-24. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x.
60. Petersen JH, Breindahl T. Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Addit Contam* [Internet]. 2000 Feb; 17(2):133-41. DOI: 10.1080/026520300283487.
61. Graham PR. Phthalate ester plasticizers--why and how they are used. *Environ Health Perspect* [Internet]. 1973 Jan; 3:3-12. DOI: 10.1289/ehp.73033.
62. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2005 Nov; 361(1-2):20-9. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.05.003.
63. Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson A-M. Metabolism of phthalates in humans. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2007 Jul; 51(7):899-911. DOI: 10.1002/mnfr.200600243.