

## EXPOSICIÓN PRENATAL AL BISFENOL A COMO DISRUPTOR ENDOCRINO Y SU INFLUENCIA EN LOS DESENLACES AL NACER

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la relación entre la exposición prenatal al Bisfenol A (BPA) y los desenlaces al nacer como peso, longitud y perímetro cefálico. **Materiales y métodos:** Estudio transversal, observacional y analítico, con 400 mujeres de menos de 12 semanas de embarazo a las que se les recolectó 20 muestras de orina con las cuales se cuantificó los niveles de BPA y luego del parto se extrajeron las medidas de los recién nacidos. **Resultados:** Se observó en el modelo crudo del peso al nacer que por cada aumento en nanogramos de BPA en un mililitro de orina se redujo 56.94 gr del peso al nacer, así mismo se evidenció con la longitud al nacer, una reducción de 0.21 cm, para el perímetro cefálico se encuentra que en el modelo crudo aumenta 0.04 cm y en el modelo ajustado se reduce 0.06 cm. **Discusión:** El presente estudio coincide con la literatura, sin embargo, de acuerdo al intervalo de confianza se observa que no existen diferencias estadísticas significativas debido a temas de factibilidad. Este hallazgo hace un llamado a los actores involucrados a ahondar esfuerzos en este tipo de investigaciones, que ayuden a demostrar las implicaciones que puedan tener los disruptores endocrinos en esta población.

**Palabras clave:** Disruptor endocrino; bisfenol A; desenlaces al nacer; peso al nacer; longitud al nacer; perímetro cefálico.

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the relationship between prenatal exposure to Bisphenol A (BPA) and birth outcomes such as weight, length, and head circumference. **Materials and methods:** Cross-sectional, observational and analytical study, with 400 women of less than 12 weeks of pregnancy, from whom 20 urine samples were collected with which the levels of BPA were quantified and after delivery the measurements of the newborns were extracted. **Results:** It was observed in the crude model of birth weight that for each increase in nanograms of BPA in a milliliter of urine, 56.94 grams of birth weight was reduced, likewise it was evidenced with the length at birth, a reduction of 0.21 cm, for the head circumference it is found that in

the crude model it increases 0.04 cm and in the adjusted model it decreases 0.06 cm. **Discussion:** The present study coincides with the literature, however, according to the confidence interval, it is observed that there are no significant statistical differences due to feasibility issues. This finding calls on the actors involved to deepen efforts in this type of research, which helps to demonstrate the implications that endocrine disruptors may have in this population.

**Keywords:** Endocrine disruptor; bisphenol A; outcomes at birth; birth weight; size at birth; head circumference.

## INTRODUCCIÓN

Los disruptores endocrinos (DEs) son todos los compuestos químicos que pueden alterar el equilibrio del sistema endocrino, ya sea por competición con el receptor hormonal, suplantación o mimesis de las hormonas endógenas, o mediante aumento o disminución de los niveles de actividad hormonal (1). Dicho desequilibrio del sistema endocrino puede tener consecuencias en el desarrollo y metabolismo de los seres vivos, presentándose como una amenaza durante la fase de gestación y en las etapas iniciales de la vida (2).

En la sociedad actual, una gran parte de los productos que se utilizan habitualmente contienen en diversas proporciones sustancias que potencialmente son DEs, entre los compuestos industriales más usados se encuentran los bifenilos policlorinados (PCBs), dioxinas (3), pesticidas organoclorados, fungicidas, plásticos y plastificantes (2), productos farmacéuticos, entre otras 11 millones de sustancias químicas conocidas que pudieran ser capaces de tener efectos sobre la salud de un organismo o de su progenie (3).

El Bisfenol A (BPA) constituye uno de los agentes químicos de mayor prevalencia entre los productos comercializados en la actualidad. Está presente en empastes dentales (4), cremas (2), resinas epoxi (5), tuberías (1), biberones (6) y diferentes recipientes plásticos (policarbonato) (7).

El embarazo y los primeros dos años de vida son períodos altamente susceptibles a los daños de la exposición a contaminantes ambientales (8), se considera que los mayores afectados son los bebés, tanto en su etapa embrionaria (9) como en la de lactancia (10), cuando las hormonas desempeñan un papel decisivo. Sería en ese momento de la vida del niño cuando su madre le traspasaría, a través del cordón umbilical (6) y la leche, el bisfenol acumulado en su cuerpo (11).

En estudios como el INMA “Infancia y Medio Ambiente” (cohorte española, n:402), Damaskini Valvi y colaboradores exploraron los efectos de la exposición prenatal al BPA en el crecimiento postnatal y la obesidad, como resultados se evidenció que el 25% de los bebés tenían sobrepeso a los 14 meses y el 21% a los 4 años (9). En el estudio longitudinal de cohorte CHAMACOS “Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas”, Harley y colaboradores, examinaron si las concentraciones urinarias de BPA prenatal y postnatal se podrían asociar con el índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal, porcentaje de grasa corporal y obesidad en los niños de 9 años (n: 311), encontrando que la exposición intrauterina a ciertos ftalatos se asociaban con un mayor riesgo de obesidad en la infancia (12). Otro tipo de estudio denominado MOCEH “The Mothers and Children's Environmental Health” realizado en Corea (n: 757), demostró una asociación significativa entre los niveles de BPA y los desenlaces al nacer, encontrando un aumento en el peso del nacimiento, en relación con el primer tercil (p:0,04) (13).

A pesar de todo, en la cohorte de pacientes denominada HOME “Health outcomes and Measures of the Environment” (n: 297) a cargo de Joseph M. Braun y colaboradores, la cual trató de determinar si la exposición temprana a BPA se asociaba con el aumento del índice de masa corporal (IMC) a los 2 y 5 años después del nacimiento, no se observó una asociación ( $\beta$ : -0,1; IC95%: -0,5, 0,3) o concentraciones de BPA en la primera infancia ( $\beta$ : -0,2; IC95%: -0,6, 0,1), por otra parte, los niños expuestos a concentraciones en el tercil más alto de BPA en la primera infancia presentaron un IMC inferior a los 2 años (diferencia = -0,3; IC95%: -0,6, 0,0) (14).

La mayor parte de los estudios publicados sobre efectos de BPA, realizados tanto en el ámbito académico como de financiación gubernamental, confirman los efectos a bajas dosis. Sin embargo, los estudios financiados por la industria no advierten de ningún tipo de efecto adverso (15). Esta extraordinaria disparidad aumenta la controversia en este campo del conocimiento y se crea la necesidad de realizar una investigación con población latinoamericana para esclarecer si el BPA puede afectar el crecimiento y desarrollo fetal, y de esta manera poder brindarle a la comunidad conclusiones que sirvan para la toma de decisiones.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Población estudiada y recolección de datos**

Se realizó un estudio transversal, observacional y analítico de 400 mujeres embarazadas que efectuaron sus controles prenatales en una institución de salud de la ciudad de Medellín entre los meses de febrero y noviembre del 2018. El equipo de enfermería de la institución fue informado y colaboró en la demanda inducida de las pacientes seleccionadas para la investigación.

Se incluyeron maternas con 12 semanas de gestación o menos en el momento de inicio del estudio. Como criterios de inclusión, las participantes tenían que dar su consentimiento por escrito, debían ser mayores de 13 años, además tener historias clínicas completas que incluyeran la actividad física, exposición a sustancias psicoactivas y características alimentarias. Las pacientes con embarazos múltiples, diagnóstico de hipotiroidismo, diabetes mellitus o gestacional, VIH o anomalías congénitas fueron excluidas del estudio.

Dentro del seguimiento se les realizó a las participantes recolecciones de muestras de orina, entregándoles los recipientes y las indicaciones sobre la forma adecuada de tomar las muestras. Con el fin de realizar una medición objetiva de la exposición, se tomaron 20 muestras de orina de cada madre. Dichas muestras fueron tomadas

durante el periodo denominado embrio-génesis que transcurre antes de la semana 12, ya que en este periodo es dónde se presenta la mayor vulnerabilidad para daños epigenéticos provocados por los obesógenos.

Una vez recolectadas las muestras de orina, se realizaron alícuotas de tubos de 5ml en envases estériles de polipropileno y se almacenaron -80 oC hasta su uso. Se realizó el cálculo del número de mujeres que hubiesen entregado 18 o más muestras de orina durante el seguimiento, y de las 52 que cumplían este criterio, se realizó un muestreo aleatorio simple para seleccionar 38 pools (número que se decide por factibilidad) que posteriormente, fueron enviadas a Norwegian Institute of Public Health (NIPH) para el análisis de los metabolitos.

### **Procedimientos analíticos y variables**

Al nacer los bebés se volvieron a evaluar las historias clínicas para obtener el resultado de su peso, talla y perímetro cefálico en ese momento, dando así las variables dependientes del estudio. De las 400 gestantes iniciales, 271 contaron con el registro del peso, la talla y el perímetro cefálico al nacer; y estos fueron los que se incluyeron en el análisis. Las variables independientes fueron el resto de las características de las madres como la edad; lugar de residencia, zona urbana o rural; estado civil, gestante con o sin pareja; estrato socioeconómico; el Índice de Masa Corporal (IMC), características alimentarias y actividad física; la duración del embarazo y el número de controles prenatales; el nivel educativo; ingresos mensuales en salarios mínimos legales colombianos y, concomitantemente se registró el sexo del bebé, los antecedentes clínicos, patológicos y la exposición a sustancias.

Los niveles totales de BPA en orina se determinaron utilizando extracción en fase sólida en línea antes de la cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS-MS). Se agregaron estándares internos etiquetados (291) y solución de enzima a 200 µL de la muestra. Después de 4 horas, se detuvo la reacción enzimática mediante la adición de ácido fórmico,

se centrifugaron las muestras y se inyectaron 80  $\mu$ L del sobrenadante en el sistema UPLC-MS-MS (290).

### **Análisis estadístico**

Con las variables continuas se realizó prueba de normalidad con el estadístico de Kolmogorov-Smirnov (IMC, duración del embarazo, número de controles prenatales, peso, talla y perímetro cefálico del recién nacido) y se presentaron medidas de resumen. Con las variables categóricas (antecedentes clínicos, exposición a sustancias, niveles de BPA en orina, actividad física y características alimentarias) se presentaron medidas de frecuencia. En el análisis bivariado se presentan correlaciones entre los hallazgos al nacer entre la exposición del BPA y los desenlaces al nacer con su respectivo valor p e intervalo de confianza 95%. Se presenta un modelo de regresión lineal ajustado por confusores (escolaridad, IMC pregestacional, edad de la madre). Los análisis estadísticos se realizaron en el software estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21 (licencia Universidad CES).

### **Consideraciones éticas**

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética y el Comité de Investigación e Innovación de la Universidad CES, con Código: Acta274proy021 recibido el 20 de enero del 2022

## **RESULTADOS**

### **1. Caracterización de las gestantes del estudio:**

Las gestantes elegibles fueron 561, sin embargo, se reclutaron 400 participantes dado que, 161 no cumplían con todos los criterios de inclusión. De las 400 maternas iniciales 129 no pudieron continuar en el proceso, al final, 271 mujeres lograron llegar al parto. A pesar de ello, por asuntos de factibilidad, se seleccionan sólo 38 mujeres para el análisis del biomarcador, pero una de ellas tuvo parto gemelar, por

lo tanto, la población final para el análisis que involucra la medición directa de la exposición fue de 37 participantes.

El 50% de las participantes tenían menos de 24 años (RIQ:8 años), con rangos de edad de 13 a 43 años. De acuerdo a los antecedentes ginecobstetricos de las participantes se obtuvo la información de que el 50,5% habían tenido embarazos previos, con un promedio de 1,84 embarazos y de estas, el 2,5% tienen antecedentes de embarazo múltiple, el 8,8% tuvieron partos prematuros y el 12,8% presentaron nacidos con bajo peso. Respecto a las comorbilidades asociadas al embarazo se reportaron prevalencias de preeclampsia (7,3%), diabetes (3,4%), infección urinaria (21,8%), anemia (6,9%) y amenaza de aborto en el último embarazo (25,4%). El 17,8% de las maternas, notificó haber tenido abortos durante su vida, de los cuales, el 12,3% fueron inducidos.

Se encontró que el 26,1% de las gestantes tuvo consumo de sustancias psicoactivas (SPA) durante el embarazo; 38,3% refirió consumo de marihuana, 7,2% perico, 7,5% inhalantes, 2,1% cocaína y alcohol el 25,4%.

En cuanto a la entrevista realizada a las participantes sobre los estilos de vida durante la gestación, se observó que el 42,1% de las mujeres se tiñó, onduló o alisó el cabello, el 4,4% usó cosméticos faciales y/o corporales, y 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.

En cuanto a la exposición laboral, se evidenció que las gestantes laboraban como cajeras de empresas (4,8%), personal de limpieza (5,3%), asistentes de belleza y/o estética (1,3%) y como personal operario de fábrica de químicos (0,5%).

## **2. Cuantificación de BPA**

**Tabla 1. Medidas de resumen de la concentración del BPA en orina de las gestantes ajustado por gravedad específica, Medellín 2018**

Fenol	Abreviación	n	% LOD	media geométrica (ng/ml)	IC 95%	Minima (ng/ml)	Máximo (ng/ml)
Bisfenol A	BPA	37	-0.0617	1.78	1,42-2,24	0.41	16.91

Las mediciones de BPA en orina de las gestantes ajustados por gravedad específica, donde la media geométrica de BPA fue de 1,78 ng/ml (IC95%: 1,42 – 2,24) siendo 0,41 ng/ml la concentración mínima y 16,91 ng/ml la concentración máxima.

### 3. Correlación entre los metabolitos de BPA y los desenlaces al nacer

Se observó una correlación positiva entre el BPA, la longitud al nacer y el perímetro cefálico, y una relación inversa con el peso al nacer, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 2).

**Tabla 2. Correlación entre el BPA ajustados por gravedad específica Log10 de los desenlaces al nacer, Medellín 2017-2019**

Desenlace	N	Rho	P
Peso al nacer	37	-0.0617	0.7207
Longitud al nacer	37	0.032	0.852
Perímetro cefálico	37	0.050	0.797

### 4. Distribución de los desenlaces al nacer

Se evidenciaron que los promedios de las características de los bebés fueron: peso (g)  $3150,5 \pm 445,7$ , longitud (cm)  $48,4 \pm 2,2$  y perímetro cefálico (cm)  $34,2 \pm 1,5$ .

### 5. Relación entre la exposición intrauterina del BPA y desenlaces al nacer

En el modelo crudo se pudo observar que por cada aumento en nanogramos de BPA en un mililitro de orina se redujo 56.94 gr del peso al nacer y en el modelo



ajustado se reduce 151.27 gr; así mismo se evidenció con la longitud al nacer, una reducción de 0.21 cm con el modelo crudo y con el ajustado de 0.16 cm. Para el perímetro cefálico se encuentra que en el modelo crudo aumenta 0.04 cm y en el modelo ajustado se reduce 0.06 cm, en ninguno de los casos se observaron asociaciones estadísticamente significativas (tabla 3).

**Tabla 3. Asociación entre las concentraciones de BPA (transformada log10, en ng/mL gravedad específica) con los desenlaces al nacer, Medellín 2017 – 2019**

Metabolito	Peso al nacer (gramos)		Longitud al nacer (cm)		Perímetro cefálico (cm)	
	$\beta$ Crudo <sup>a</sup>	$\beta$ ajustado <sup>b</sup>	$\beta$ Crudo <sup>a</sup>	$\beta$ ajustado <sup>b</sup>	$\beta$ Crudo <sup>a</sup>	$\beta$ ajustado <sup>b</sup>
	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%	IC95%
Bisfenol A (BPA)	-56,94	-151,27	-0,21	-0,16	0,04	-0,06
	-366,47 a	-440,11 a	-1,72 a	-1,72 a	-1,15 a	-1,42 a
	252,58	137,55	1,29	1,39	1,28	1,30

<sup>a</sup> modelo crudo

<sup>b</sup> modelo ajustado por escolaridad, IMC pregestacional, edad de la madre.

## DISCUSIÓN

Las evidencias encontradas en la literatura afirman que la exposición prenatal al BPA puede asociarse a la prematuridad inicialmente (11), no obstante, durante el crecimiento del niño, por el daño epigenético en las células mesenquimales del tejido adiposo podría presentar posteriormente adiposidad infantil (16).

En el presente estudio se observó en el modelo crudo que por cada aumento en nanogramos de BPA en un mililitro de orina se redujo 56.94 gr del peso al nacer, así mismo se evidenció con la longitud al nacer, una reducción de 0.21 cm, coincidiendo con lo que se encuentra en la literatura; para el perímetro cefálico se encuentra que en el modelo crudo aumenta 0.04 cm y en el modelo ajustado se reduce 0.06 cm; a pesar de tener estos hallazgos y de acuerdo al intervalo de

confianza se observa que no existen diferencias estadísticas significativas; este hecho podría deberse a las limitantes del estudio, que por temas de factibilidad sólo se pudo analizar el pool de orinas de 37 mujeres embarazadas, lo cual podría traducir que el estudio pudiera tener poca robustez estadística.

Cabe resaltar, que a pesar de tener diversas investigaciones sobre la exposición intrauterina a disruptores endocrinos y los desenlaces al nacer de múltiples cohortes en el mundo, la población latinoamericana cuenta con escasos estudios; dentro de las poblaciones analizadas se encuentran datos de una cohorte peruana de Trujillo (17), que midió la exposición a ftalatos, y estudios realizados en Estados Unidos que cuentan con población latina o hispana, pero los resultados no son reportados con estimaciones específicas por raza o etnia (18). En Colombia, es el primer estudio de este tipo acerca de la exposición del BPA en mujeres embarazadas y los desenlaces de su progeñe.

Este estudio hace un llamado para invertir en investigación, la población latinoamericana debe demostrar que se necesitan regulaciones políticas que limiten la producción y liberación de DEs en el medio ambiente, además se necesita crear conciencia en la comunidad, considerando que la vida intrauterina y los primeros años de vida de un niño representan la ventana crítica de exposición a estos tóxicos. También es importante tener en cuenta para futuras investigaciones que los DEs pueden actuar de manera combinada, es necesario estudiar a profundidad la presencia de otros tóxicos como los ftalatos (19–21) y otros fenoles (22), además de considerar que una sola medición en orina para establecer un dato confiable no basta, dado que la toxicocinética de éstos compuestos puede llevar a una clasificación errónea de la exposición (23,24).

Actualmente algunos países han adoptado como medida de precaución la normatividad que prohíbe el uso de recipientes de plásticos para la alimentación (25), debido a que las políticas públicas se basan en los resultados de las investigaciones que se han realizado; y aunque la perspectiva actual de la

FDA, basada en su evaluación de seguridad más reciente, es que el BPA es seguro en los niveles actuales (26), es fundamental lograr un compromiso mayor de los actores involucrados.

Con los datos que disponemos, tenemos el deber de afrontar esta problemática y así lograr cambios en la sociedad, que nos lleven a actuar en un tiempo definido, buscando la verdad y asegurando un futuro sostenible para nuevas generaciones.

*Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.*

## **REFERENCIAS**

1. Márquez EMM, Álvarez AN. Disruptores endocrinos, un posible riesgo tóxico en productos de consumo habitual. Unirevista.es. 2012;(1):35-43.
2. Bernardo PEM, Navas SA, Murata LTF, Alcântara MR da S de. Bisphenol A: review on its use in the food packaging, exposure and toxicity. R Inst Adolfo Lutz. 2015;1-11.
3. Fátima Fernández M, Olea N. Disruptores endocrinos: ¿suficiente evidencia para actuar? Gac Sanit. abril de 2014;28(2):93-5.
4. Hoekstra EJ, Simoneau C. Release of bisphenol A from polycarbonate: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013;53(4):386-402.
5. Rojo JFG. Bisfenol A en odontología. Rev Tamé. 11 de febrero de 2020;7.8(22):851.
6. Azaretzky M, Ponzo OJ, Viale ML, Fernandez GI, Sedlinsky CE, Lasaga M, et al. Disruptores endocrinos: Guía de reconocimiento, acciones y recomendaciones para el manejo médico. Rev Argent Endocrinol Metab. junio de 2018;55(2):21-30.

7. Paneque DAE, González DMG, Arroyo DEN. Contaminación ambiental, su influencia en el ser humano, en especial: el sistema reproductor femenino. Univ Soc [Internet]. 2 de diciembre de 2016 [citado 22 de marzo de 2022];8(3 (E)). Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/414>
8. Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos. Rev Esp Endocrinol Pediátrica [Internet]. diciembre de 2020 [citado 15 de febrero de 2022];(11). Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Nov.619>
9. Valvi D, Casas M, Romaguera D, Monfort N, Ventura R, Martinez D, et al. Prenatal Phthalate Exposure and Childhood Growth and Blood Pressure: Evidence from the Spanish INMA-Sabadell Birth Cohort Study. Environ Health Perspect. octubre de 2015;123(10):1022-9.
10. Ortega-Ramírez ME. Recomendaciones para una lactancia materna exitosa. Acta Pediátrica México. abril de 2015;36(2):126-9.
11. Castellanos R, Rogelio G. Bajo peso al nacer, prematuridad y enfermedades crónicas en la adultez. Rev Cuba Pediatría. junio de 2017;89(2):108-12.
12. Harley KG, Berger K, Rauch S, Kogut K, Claus Henn B, Calafat AM, et al. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. Pediatr Res. septiembre de 2017;82(3):405-15.
13. Lee BE, Park H, Hong YC, 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. marzo de 2014;217(2-3):328-34.
14. 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. noviembre de 2014;122(11):1239-45.

15. 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.* 31 de diciembre de 2017;607-608:1400-7.
16. Gomez Mercado CA, Segura Cardona AM, Mejia Sandoval G, Barraza Villareal A, Arango Alzate CM. Exposición prenatal a obesógenos (fenoles, ftalatos, parabenos, y triclosán) y su influencia en la adiposidad postnatal. 25 de agosto de 2021 [citado 15 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/5448>
17. 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.* 1 de septiembre de 2010;80(11):1301-7.
18. Perng W, Cantoral A, Soria-Contreras DC, Betanzos-Robledo L, Kordas K, Liu Y, et al. Exposición a químicos disruptores endócrinos obesogénicos y obesidad en niños y jóvenes de origen latino o hispano en Estados Unidos y Latinoamérica: una perspectiva del curso de la vida. *Obes Rev.* 2021;22(S5):e13352.
19. 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.* abril de 2016;124(4):507-13.
20. 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.* abril de 2016;124(4):514-20.
21. 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. *Epidemiol Camb Mass.* mayo de 2016;27(3):449-58.

22. 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.* mayo de 2016;91:350-6.
23. Fisher M, Arbuckle TE, Mallick R, LeBlanc A, Hauser R, Feeley M, et al. Bisphenol A and phthalate metabolite urinary concentrations: Daily and across pregnancy variability. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* mayo de 2015;25(3):231-9.
24. Ye X, Wong LY, Bishop AM, Calafat AM. Variability of Urinary Concentrations of Bisphenol A in Spot Samples, First Morning Voids, and 24-Hour Collections. *Environ Health Perspect.* 7 de julio de 2011;119(7):983.
25. Udovyk O. Models of science–policy interaction: Exploring approaches to Bisphenol A management in the EU. *Sci Total Environ.* 1 de julio de 2014;485-486:23-30.
26. Nutrition C for FS and A. Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application. FDA [Internet]. 22 de febrero de 2021 [citado 29 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/bisphenol-bpa-use-food-contact-application>