

Exposición a Bisfenol A (BPA) en mujeres embarazadas y su relación con la obesidad en sus hijos: revisión sistemática

Pregnant women's exposure to Bisphenol A (BPA) and its relation to their children's obesity: systematic review

Exposição ao bisfenol a (BPA) em mulheres engravidadas e a sua relação com a obesidade em seus filhos: revisão sistemática

Carlos Alberto Gómez-Mercado¹; Gregory Mejía-Sandoval²; Ángela María Segura-Cardona³; Catalina María Arango-Alzate⁴; Sandra Isabel Hernández-González⁵; Daniel Felipe Patiño-García⁶; Albino Barraza-Villarreal⁷

¹ Administrador en salud, magister en salud pública, doctorando en epidemiología y bioestadística. Universidad CES, Escuela de Graduados. Correo: klargomez@gmail.com.

² Ingeniero agrícola, magister en Ingeniería sanitaria y ambiental. Universidad CES, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Correo: gmejia@ces.edu.co.

³ Estadística, magister y doctora en epidemiología, Universidad CES, Escuela de Graduados. Correo: asegura@ces.edu.co.

⁴ Nutricionista, magister y doctora en epidemiología, Universidad CES, Escuela de Graduados. Correo: carango@ces.edu.co.

⁵ Químico farmacéutico, doctora en ciencias biomédicas. Universidad Juárez del estado de Durango. Correo: sandraisabel70@hotmail.com

⁶ Biólogo, magister y doctor en ciencias biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile. Correo: dfpatino@uc.cl.

⁷ Doctor en ciencias en Epidemiología, Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública de México. México. Correo: abarraza@insp.mx. ORCID: 0000-0002-9020-4175

Recibido: 22/12/2016. Aprobado: 08/03/2018. Publicado: 10/03/2018

Gómez-Mercado CA, Mejía-Sandoval G, Segura-Cardona AM, Arango-Alzate CM, Hernandez-González SI, Patiño-García DF, Barraza-Villarreal A. Exposición a Bisfenol a (BPA) en mujeres embarazadas y su relación con la obesidad en sus hijos: revisión sistemática. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2018; 36(1): 66-74. DOI:10.17533/udea.rfnsp.v36n1a08

Resumen

Introducción: El bisfenol A (BPA) es un contaminante químico no persistente que altera el funcionamiento normal del sistema endocrino. Se sugiere que la exposición prenatal se asocia con la obesidad en la descendencia. **Objetivo:** Revisar la literatura sobre la exposición al BPA en mujeres embarazadas y su relación con la obesidad en sus hijos. **Metodología:** Revisión sistemática de acuerdo a la guía PRISMA. Se realizaron búsquedas en las bases de datos Pubmed, ScienceDirect, Clinical Key, Medline, Ebsco y Scielo

y el motor de búsqueda Google Scholar hasta el 30 de Abril de 2017 por dos investigadores independientes que utilizaron los mismos términos de búsqueda. Se incluyeron estudios prospectivos de cohorte realizados que midieron el BPA en la orina materna. **Resultados:** Se incluyeron 5 estudios con tamaños de muestra entre 297 y 757 binomios madre e hijo, se encontró asociación positiva entre la exposición prenatal a BPA con la circunferencia de cintura en niños de cuatro años β : 0.28 (IC95%:0.01 a 0.57) y el índice de masa grasa β : 0.31

(IC95%: 0.01 a 0.60) en dos de los estudios. Se observaron asociaciones positivas y/o negativas no significativas con índice de masa corporal y su puntaje Z, porcentaje de grasa, sobrepeso/obesidad, peso y talla al nacer, porcentaje de masa grasa. **Conclusión:** Los resultados de estudios epidemiológicos

de cohorte, limita las afirmaciones sobre un vínculo causal entre la exposición prenatal BPA y la obesidad postnatal.

-----**Palabras claves:** Bisfenol A, Disruptor endocrino, salud, obesidad, exposición prenatal

Abstract

Introduction: Bisphenol A (BPA) is a non-persistent chemical pollutant which alters the normal functioning of the endocrine system. It is suggested that prenatal exposure is related to descendant obesity. **Objective:** Review literature on pregnant women's exposure to BPA and the relation to their children's obesity. **Methodology:** Systematic review in accordance with PRISMA guidelines. Searches were conducted on databases including Pubmed, ScienceDirect, Clinical Key, Medline, Ebsco and Scielo and Google Scholar search engine until April 30, 2017 by two independent researchers that used the same search terms. Prospective cohort conducted studies were included because they measured BPA in maternal urine. **Results:** Five studies were

included with sample sizes ranging from 297 to 757 mother-child binomials. The review found a positive association between prenatal BPA exposure with 4-year-old children's waist circumference β : 0.28 (95% CI :0.01 to 0.57) and the fat mass index β : 0.31 (95%CI: 0.01 to 0.60) in two of the studies. non-significant positive and/or negative associations were observed with body mass index z-scores, overweight/obesity, weight and size at birth, body mass percentage. **Conclusion:** The results of cohort epidemiological studies constrain statements regarding a causal link between prenatal BPA exposure and postnatal obesity.

-----**Key words:** Bisphenol A, Endocrine disruptor, Health, Obesity, Prenatal exposure

Resumo

Introdução: O bisfenol A (BPA) é um contaminante químico não persistente que altera o funcionamento normal do sistema endócrino. Se sugere que a exposição pré-natal se associa com a obesidade na descendência. **Objetivo:** Revisar a literatura sobre a exposição ao BPA em mulheres engravidadas e a sua relação com a obesidade em seus filhos. **Metodologia:** Revisão sistemática de acordo com a guia PRISMA. Se realizaram pesquisas nas bases de dados Pubmed, ScienceDirect, Clinical Key, Medline, Ebsco e Scielo e o motor de pesquisa Google Scholar até o 30 de Abril de 2017 por dois investigadores independentes que utilizaram os mesmos termos de busca. Se incluíram estudos prospectivos de coorte realizados que calcularam o BPA na urina materna. **Resultados:** Se incluíram

5 estudos com tamanhos de amostra entre 297 e 757 binômios mãe e filho, se encontrou associação positiva entre a exposição pré-natal a BPA com a circunferência de cintura em meninos de quatro anos β : 0.28 (IC95%:0.01 a 0.57) e o índice de massa de gordura β : 0.31 (IC95%: 0.01 a 0.60) em dois dos estudos. Se enxergaram associações positivas e/ou negativas não significativas com índice de massa corporal e a sua pontuação Z, porcentagem de gordura, sobrepeso/obesidade, peso e dimensão ao nascer, porcentagem de massa de gordura. **Conclusão:** Os resultados de estudos epidemiológicos de coorte, limita as afirmações sobre um vínculo causal entre a exposição pré-natal BPA e a obesidade pós-natal.

-----**Palavras-chave:** Bisfenol A, Disruptor endocrino, saúde, obesidade, exposição pré-natal

Introducción

La prevalencia de obesidad infantil global ha aumentado en un 47,1% entre 1980 y 2013 [1], siendo actualmente uno de los más grandes retos para la salud pública. La alta ingesta calórica y la escasa actividad física son los principales factores de riesgo para la obesidad, pero no explican por completo la actual epidemia de obesidad [2].

Una creciente evidencia ha contribuido a la hipótesis de que la exposición a los productos químicos disruptores endocrinos “obesógenos” como el bisfenol A (BPA), conducen a través de vías causales complejas al desarrollo

in útero de la obesidad infantil [3,4]. A estos productos químicos se le atribuyen propiedades obesogénicas y en estudios experimentales se ha demostrado que la exposición a BPA altera el metabolismo normal de los lípidos, vinculando los receptores PPAR- γ , los cuales son un componente regulador crítico de metabolismo lipídico y la adipogénesis.

El periodo fetal representa la principal ventana de vulnerabilidad, durante este tiempo los obesógenos tienen la capacidad de alterar la biología del tejido adiposo e inducen al aumento de contenido graso de las células (hipertrofia) y el aumento del número de células (hiperplasia), este

efecto específico sobre la promoción de adipogénesis en la descendencia, causa daños irreversibles sobre los sistemas metabólicos [5-8], cardiovascular, inmunológico, neurológico, reproductor y respiratorio [9-14].

El BPA es un monómero de resina epoxi conocido como policarbonato de plástico y se emplea para fabricar una gran variedad de productos, como botellas de agua, biberones, juguetes de plástico, equipos deportivos, dispositivos médicos y sellantes dentales, electrodomésticos, recipientes de almacenamiento de alimentos, tuberías de agua, filtros de cigarrillo y revestimiento de lastas de alimentos [15]. Esta sustancia presenta actividad estrogénica, teratogénica e induce a alteraciones endocrinas tales como obesidad, cáncer de mama e infertilidad [16-18]. Las principales fuentes de exposición son el contacto con la piel, el agua, los alimentos y el aire que respira y en humanos se ha cuantificado en sangre [19-20], leche materna [21], orina [22], líquido amniótico [23], cordón umbilical [24], placenta, tanto en mujeres embarazadas [25,26], como en recién nacidos [27] y algunos resultados indican que el BPA cruza la barrera placentaria [28-30].

En estudios experimentales se ha demostrado que el BPA tiene la capacidad de unirse al PPAR γ , lo que podría provocar el aumento de los adipocitos en la diferenciación y/o captación de lípidos, por lo tanto, influir en la composición corporal [31-33]. Además, la exposición prenatal provoca ganancia de peso corporal en la descendencia [34-36].

En seres humanos, la mayoría de resultados proviene de estudios transversales [37-39] e investigaciones prospectivas con algunos contaminantes persistentes [40-42], pero a pesar de la importancia del medio ambiente intrauterino en la salud del niño, el entendimiento detallado de los efectos de las exposiciones prenatales a contaminantes químicos no persistentes obesógenos y el desarrollo adipocitario aún es insuficiente [43].

El objetivo de este artículo es resumir literatura disponible hasta 30 de abril de 2017, sobre estudios de cohorte prospectivos que evalúan la asociación entre la exposición a BPA en mujeres embarazadas y su relación con la obesidad en sus hijos.

Metodología

Esta revisión sigue las pautas de PRISMA para las revisiones sistemáticas de estudios observacionales [44].

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos Pubmed, ScienceDirect, Clinical Key, Medline, Ebsco y Scielo y el motor de búsqueda Google Scholar. Se recopilaron todos los documentos publicados hasta 30 de Abril de 2017, identificado mediante los siguientes criterios de búsqueda: (“bisphenol a” OR “bpa”) AND (“body mass

index” OR “bmi” OR “overweight” OR “obesity” OR “adiposity” OR “skinfold thickness” OR “bioelectrical impedance”) AND (“human” OR “humans” OR “epidemiology” OR “cohort” OR “prospective”).

Criterios de inclusión

1) Artículos originales, 2) publicados en inglés o español, 3) mujeres embarazadas, 4) evalúan desenlaces de obesidad, 5) mide la exposición en las muestras de orina materna, 6) tamaño de muestra ≥ 100 participantes, 7) con modelos estadísticos que incluyen ajustes para los factores de confusión.

Extracción de datos

Todas las publicaciones identificadas fueron evaluadas por dos revisores independientes. Cuando se presentaron desacuerdos en la identificación de las publicaciones, se discutió en conjunto con un tercer evaluador y se decidía por consenso. Se diseñó una base de datos en Excel, donde se registró información sobre el nombre de la cohorte, la evaluación de la exposición (periodo en el que se midió la exposición y método de corrección de la exposición), evaluación del desenlace (nombre del desenlace, edad de evaluación del desenlace) y los resultados (tamaño de la muestra, distribución del desenlace y valores estimados en los modelos multivariados).

La valoración del riesgo de sesgo de los artículos se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones del manual de Cochrane para revisiones sistemáticas y metaanálisis [45], el cual contempla el análisis del riesgo de sesgo de información, de selección y de confusión de cada artículo utilizando las categorías: riesgo de sesgo bajo, riesgo de sesgo no claro y riesgo de sesgo alto.

Resultados

Selección de los estudios

En la búsqueda inicial se identificaron 1076 estudios en total. De estos, en la revisión por títulos y resumen se excluyen 1059 que no cumplieron con los criterios de inclusión (estudios experimentales, crosssectional, casos y controles, revisiones y comentarios). 17 artículos fueron seleccionados para lectura completa, de los cuales se excluyeron 12, dado que evaluaron compuestos químicos persistentes. Finalmente, 5 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática. En la Figura 1, se muestra el proceso de identificación, detección, elección e inclusión final.

Características de los estudios

Los detalles de las características de los estudios incluidos para la revisión sistemática, son presentados en la Tabla 1.

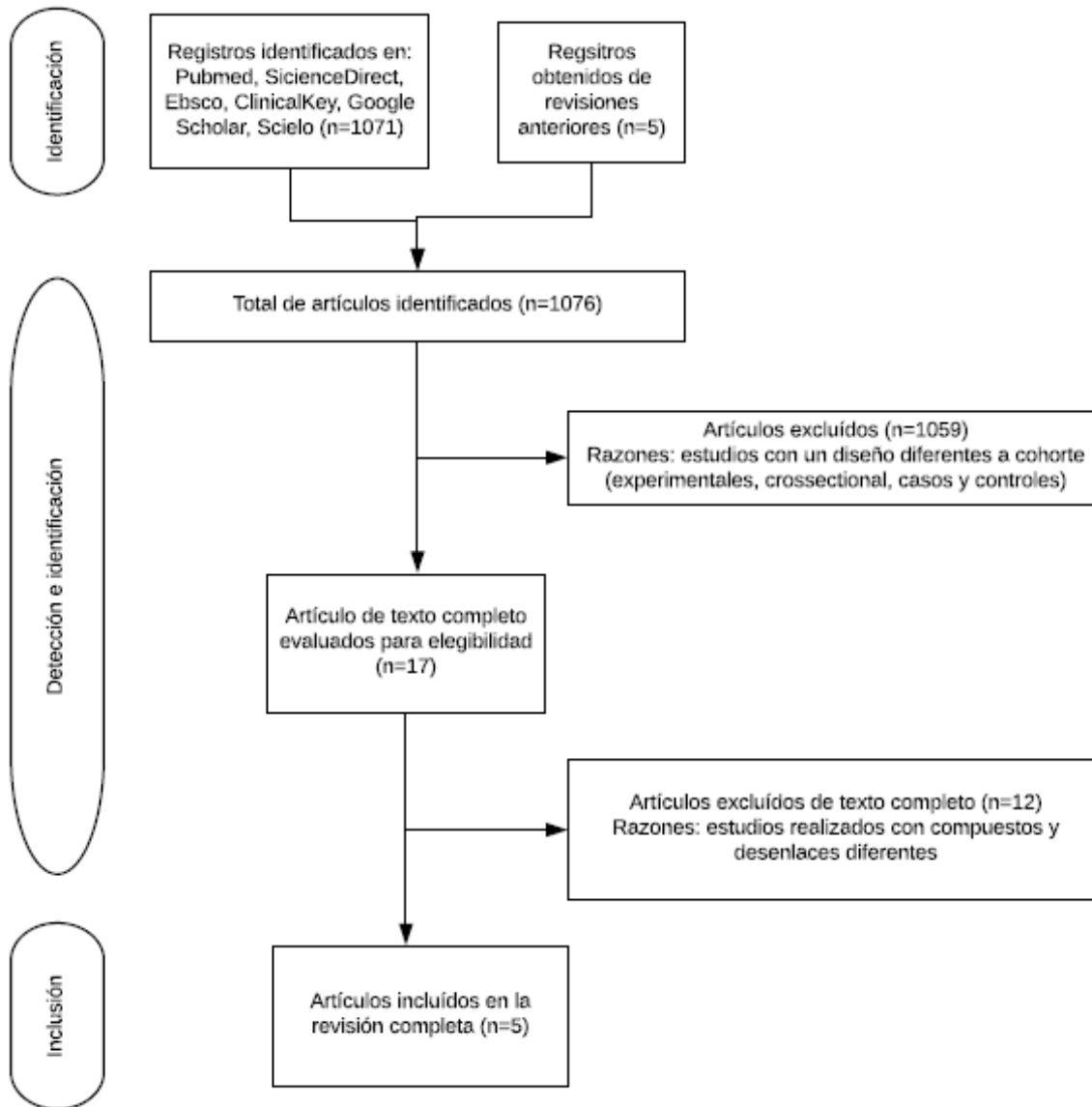


Figura 1. Flujograma del proceso de la revisión sistemática

Diseño de estudio y población

En la revisión sistemática se incluyeron cinco estudios de cohorte prospectivo, tres de ellos realizados en los Estado Unidos de América, en California CHAMACOS (Center for the Health Assessment of Mothers and Children Salinas) [46], en Cincinnati HOME (Health outcomes and Measures of the Environment) [47] y en Nueva York CCCEH (Columbia Center for Children's Environmental Health) [48], otro fue realizado en Sadabell, España, donde se reclutó la cohorte INMA (Infancia y Medio Ambiente) [49] y por último en Seoul, Korea del Sur, con la cohorte MOCEH (Health outcomes and Measures of the Environment) [50].

Evaluación de la exposición

En todos los estudios se utilizó la concentración total (conjugada y no conjugada) de BPA en la orina materna como variable de exposición. Tres de los cinco estudios realizó sólo una medición durante el periodo gestacional [47,48,50]. Sin embargo, dos estudios evaluaron la exposición utilizando mediciones repetidas [46,49]. La mayor concentración media de BPA fue reportada en la cohorte CCCEH [48], con una media 3,06 ng/mL y una desviación estándar (DE) de 4,35 ng/mL, la menor concentración de BPA se halló en la cohorte CHAMACOS con una mediana de 1,0 ng/mL y un rango intercuartíl entre 0,5 a 1,7 ng/mL [49]. En

Tabla 1. Estudios de cohorte sobre la relación entre la exposición a bisfenol A (BPA) en mujeres embarazadas y la obesidad en sus hijos.

Autores	Evaluación de la exposición				Evaluación del desenlace			Resultados	
	Ciudad, País	Evaluación de la exposición en la gestación	Método de corrección de la exposición	Nombre del desenlace	Edad de evaluación desenlace	n	Nivel de exposición	Distribución del desenlace	Valores estimados
Harley y colaboradores [46]	California, EEUU	1er trimestre (media \pm DS, 13.8 \pm 5.0 semanas de gestación)	Gravedad específica	IMC puntaje-z	9 años	311	1.0 (0.5, 1.7) ^	NR	β : -0.02 (IC95%: -0.12 a 0.08)
		2do trimestre (media \pm DS, 26.4 \pm 2.4 semanas de gestación)		Circunferencia de cintura (cm)				NR	β : -0.12 (IC95%: -1.29 a 1.06)
				Grasa corporal (%)				NR	β : -0.02 (IC95%: -1.09 a 1.04)
				Sobrepeso/obesidad (> 85th percentil)				57	β : 0.96 (IC95%: 0.76 a 1.21)
Braun y colaboradores [47]	Cincinnati, EEUU	Alrededor de las semanas 16 y 26 de gestación	Creatinina	IMC puntaje-z	2 a 5 años	297	2.1 (1.1, 3.9) ^	0.04 (1.04) *	β : -0.1 (IC95%: -0.5 a 0.3)
				Índice de masa grasa				0.79 (1.15) *	β : 0.11 (IC95%: -0.04 a 0.26)
Hoepner y colaboradores [48]	New York, EEUU	3er trimestre (media \pm DS, 34 \pm 3 semanas de gestación)	Gravedad específica	Grasa corporal (%)	7 años	300	3.06 (4.35) *	4.51 (2.18) *	β : 0.31 (IC95%: 0.01 a 0.60)
				Circunferencia de cintura (cm)				24.13 (6.06) *	β : 0.79 (IC95%: 0.03 a 1.55)
Valvi y colaboradores [49]	Sabadell, España	1er trimestre (alrededor semana 12 de gestación)	Creatinina	Circunferencia de cintura puntaje-z	4 años	344	2.6 (2.0) *	51.9 (4.2) cm *	β : 0.28 (IC95%: 0.01 a 0.57)
		3er trimestre (alrededor semana 32 de gestación)		IMC puntaje-z				0.48 (1.0) *	β : 0.28 (IC95%: -0.06 a 0.63)
				Sobrepeso/obesidad (> 85th percentil)				21%	RR: 1.38 (IC95%: 0.72 a 2.67)
Lee y colaboradores [50]	Seoul, Korea del Sur	3er trimestre (entre semanas 28-42 de gestación)	Creatinina	Peso al nacer (g) 3er tercil	Nacimiento	757	1.87 (4.44) *	3287.8 (399.3) g *	β : 32.0 (SE: 32.2)
				Talla al nacer (cm) 3er tercil				50.4 (2.2) cm *	β : 0.15 (SE: 0.19)
				Índice ponderal (g/cm ³ x 100) 3er tercil				2.52 (0.31) g/m ³ *	β : 0.06 (SE: 0.03)

* (Media y Desviación estándar), ^ (Mediana, Percentil 25 y 75), NR: no reporta

dos estudios se utilizó como método de corrección de la exposición la gravedad específica [46,48] y en los demás se ajustó por creatinina [47,49,50].

Evaluación del desenlace, esta revisión incluyó cuatro de los cinco estudios evaluaron el índice de masa corporal en su puntaje Z (IMCz), tres midieron circunferencia de cintura, dos hallaron el porcentaje de grasa corporal, dos indagaron el sobrepeso u obesidad, un estudio midió el índice de masa grasa y una publicación valoró el peso, la talla e índice ponderal al nacer.

En relación al IMCz, Harley [46] y Braun [47], demostraron que por cada incremento en 1ng/mL en las maternas expuestas se disminuía el IMCz en los niños. Mientras que en los estudios de Hoepner [48] y Valvi [49] se observó el efecto contrario. Sin embargo, ninguna de estas asociaciones fueron estadísticamente significativas. Se observó una asociación positiva entre la exposición prenatal a BPA y el aumento de circunferencia de cintura infantil en las cohortes CCCEH (β : 1.29 IC95%: 0.29 a 2.30) (1) e INMA (β : 0.28 IC95%:0.01 a 0.57) [49], las variables de ajuste por confusión utilizadas fueron la edad, educación, paridad, IMC pregestacional y fumar durante el embarazo. Además, del sexo del niño.

En uno de los estudios que valoró el porcentaje de grasa corporal, se observó que por cada aumento de un 1ng/mL se aumentaba una unidad porcentual de grasa corporal [48], mientras que en el otro se evidenció el efecto contrario [46]. Se encontró que el riesgo de sobrepeso u obesidad aumentó al ser medido como un desenlace continuo (β : 0.96 IC95%: 0.76 a 1.21) [46] o categórico (RR: 1.38 IC95%: 0.72 a 2.67) [49], aunque este aumento no es estadísticamente significativo. Las variables maternas por las que se ajustaron estas asociaciones fueron obesidad previa, raza, ingreso económico y edad, mientras que en las variables del niño se tuvo en cuenta la ingesta de comidas rápidas, consumo de dulces y el nivel de actividad física.

Sólo un estudio estimó el índice de masa grasa y se demostró que este aumentó de manera significativa cuando una unidad de BPA incrementaba (β : 0.31 IC95%: 0.01 a 0.60) [48]. Por su parte Lee y colaboradores establecieron la relación entre la exposición prenatal a BPA y el incremento del peso, la talla e índice ponderal al nacer, después de ajustar por edad gestacional, IMC prenatal, edad, educación y paridad de la madre [50].

En cuanto a la valoración de los sesgos potenciales, se evaluaron en todos los estudios seleccionados aspectos relacionados con la metodología utilizada (diseño del estudio, participantes, variables de interés, sesgos, tamaño de la muestra y métodos estadísticos utilizados), la comparabilidad de los sujetos de estudio (control adecuado de los factores de confusión), la medición de la exposición (niveles de BPA) y la medición del desenlace o resultado (obesidad) y en relación a los riesgos de

sesgos de información, selección y de confusión, todos los estudios se valoraron como de bajo riesgo de sesgo o confusión.

Discusión

Se buscó identificar razonablemente grupos homogéneos de estudios para combinarse en un metaanálisis y evaluar formalmente el nivel de acuerdo o desacuerdo entre los resultados. Sin embargo, considerando que un análisis cuantitativo es pertinente cuando hay un número suficiente de estudios que: (1) prueben la misma hipótesis, (2) usen fuentes independientes de datos y (3) presenten los hallazgos de la misma manera o similar [51], y dado que no se cumple con estas condiciones, se presenta la evidencia resumida de la exposición a BPA en mujeres embarazadas y su relación con la obesidad en sus hijos, en una revisión cualitativa de la literatura.

En esta revisión se incluyeron cinco estudios de cohorte prospectivo, de los cuales, cuatro mostraron que los altos niveles de concentración de BPA en las mujeres embarazadas se asociaron positivamente con la incidencia de IMCz, sobrepeso/obesidad, índice de masa grasa y circunferencia de cintura, pero en la mayoría esta relación no fue estadísticamente significativa, por lo cual, se necesitan más datos prospectivos para que la evidencia sea más robusta.

Lakind y colaboradores [52] publicaron una revisión sistemática de la evidencia epidemiológica que relaciona el BPA con indicadores de obesidad, metabolismo de la glucosa y enfermedades cardiovasculares, donde los resultados se tomaron de estudios de corte transversal, que realizaron una sola medida de exposición al BPA, limitación metodológica que puede dar lugar a una clasificación errónea de la exposición. A diferencia del estudio de Lakind, esta revisión sistemática sólo se incluyó estudios de cohorte prospectivos con el fin de establecer la relación causal entre la exposición prenatal a BPA y la obesidad infantil.

Por su parte, Rancière y colaboradores, realizaron una revisión sistemática con metaanálisis sobre el Bisfenol A y el riesgo de trastornos cardiometabólicos [53], donde sugieren que existe evidencia de la gran cantidad de estudios transversales que indican que los individuos con concentraciones más altas de BPA tienen más probabilidades de padecer diabetes, obesidad e hipertensión que aquellos con concentraciones más bajas de BPA. Sin embargo, al igual que la revisión de Lakind, la mayoría de los estudios incluidos fueron de corte transversal y sólo 3 estudios prospectivos informaron hallazgos significativos, que relacionan la exposición al BPA con la diabetes, la enfermedad arterial coronaria incidente y el aumento de peso. Lo que sustenta la pertinencia de realizar una revisión que valore la

evidencia científica a partir de diseños epidemiológicos que permitan establecer causalidad.

Entre las limitaciones de los estudios incluidos se observó 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 en todos los estudios, 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 pueden actuar de manera combinada, es necesario detectar la presencia de otros tóxicos como los ftalatos [54-56] y otros fenoles [57]. Otra limitación importante en los estudios se relaciona con la evaluación de la exposición, pues las concentraciones de BPA se han determinado a partir de una sola medición, y de acuerdo a la toxicocinética de este compuesto puede llevar a una clasificación errónea de la exposición [58,59].

Dado que los datos de los estudios observacionales que respaldan la asociación entre la exposición prenatal a BPA 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 BPA durante la vida intrauterina, para comprender el impacto potencial de esta exposición en el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Considerando que la vida intrauterina y los primeros años de vida del niño representan la ventana crítica de exposición a disruptores endocrinos, algunos países han adoptado como medida de precaución, la expedición normatividad que prohíbe el uso de biberones y recipientes de plásticos para la alimentación de los infantes [60], por ello, si se confirman las asociaciones hipotéticas, se generará evidencia científica que limite y prohíba el uso de BPA en la industria e impulsará la búsqueda de otros desenlaces en salud a partir de la exposición a tóxicos ambientales.

Finalmente, se resaltan los esfuerzos realizados por la industria para reducir la exposición al BPA a través de la generación de otras alternativas químicas, con moléculas estructuralmente similares, como el bisfenol S y el bisfenol F. Sin embargo, estudios iniciales sugieren que estos compuestos también se comportan como disruptores endocrinos [61], y deberían ser considerados en los estudios epidemiológicos.

Fuentes de financiación

El estudio no fue financiado por ninguna persona o institución.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Referencias

- 1 Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. agosto de 2014;384(9945):766-81.
- 2 Baillie-Hamilton PF. Chemical Toxins: A Hypothesis to Explain the Global Obesity Epidemic. *J Altern Complement Med*. abril de 2002;8(2):185-92.
- 3 Goldman LR, Koduru S. Chemicals in the environment and developmental toxicity to children: a public health and policy perspective. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl(June):443-8.
- 4 Fernández MF, Román M, Arrebola JP, Olea N. Endocrine Disruptors: Time to Act. *Curr Environ Health Rep*. 2014;1(4):325-32.
- 5 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*. 2014;73:323-33.
- 6 Trasande L. Association Between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents<alt-title>Urinary Bisphenol A Levels and Childhood Obesity</alt-title>. *JAMA J Am Med Assoc*. 2012;308(11):1113.
- 7 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*. 2012;34(1):1-7.
- 8 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*. 2014;11(7):7001-21.
- 9 Heindel JJ. Endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. diciembre de 2003;76(2):247-9.
- 10 Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. junio de 2006;147(6 Suppl):S50-55.
- 11 Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res*. septiembre de 2004;56(3):311-7.
- 12 Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Myridakis 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*. abril de 2016;146:379-87.
- 13 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*. octubre de 2015;123(10):1015-21.
- 14 Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neurol Sci*. 15 de septiembre de 2011;308(1-2):9-15.
- 15 Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*. octubre de 1993;101(5):378-84.

- 16 Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect.* junio de 2003;111(8):994-1006.
- 17 Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost JTH.* enero de 2009;7(1):4-13.
- 18 Darbre PD, Charles AK. Environmental oestrogens and breast cancer: evidence for combined involvement of dietary, household and cosmetic xenoestrogens. *Anticancer Res.* marzo de 2010;30(3):815-27.
- 19 Bosch-Panadero E, Mas S, Sanchez-Ospina D, Camarero V, Pérez-Gómez MV, Saez-Calero I, et al. The Choice of Hemodialysis Membrane Affects Bisphenol A Levels in Blood. *J Am Soc Nephrol JASN.* mayo de 2016;27(5):1566-74.
- 20 Shekhar S, Sood S, Showkat S, Lite C, Chandrasekhar A, Vairamani M, et al. Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population. *Gen Comp Endocrinol.* 15 de enero de 2017;241:100-7.
- 21 Nakao T, Akiyama E, Kakutani H, Mizuno A, Aozasa O, Akai Y, et al. Levels of tetrabromobisphenol A, tribromobisphenol A, dibromobisphenol A, monobromobisphenol A, and bisphenol a in Japanese breast milk. *Chem Res Toxicol.* 20 de abril de 2015;28(4):722-8.
- 22 Miao M, Yuan W, Yang F, Liang H, Zhou Z, Li R, et al. Associations between Bisphenol A Exposure and Reproductive Hormones among Female Workers. *Int J Environ Res Public Health.* 22 de octubre de 2015;12(10):13240-50.
- 23 Philippat C, Wolff MS, Calafat AM, Ye X, Bausell R, Meadows M, et al. Prenatal exposure to environmental phenols: concentrations in amniotic fluid and variability in urinary concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect.* octubre de 2013;121(10):1225-31.
- 24 Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Ettinger AS, Shapiro GD, Fisher M, et al. A birth cohort study to investigate the association between prenatal phthalate and bisphenol A exposures and fetal markers of metabolic dysfunction. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 22 de octubre de 2014;13:84.
- 25 Valvi D, Casas M, Mendez MA, Ballesteros-Gómez A, Luque N, Rubio S, et al. Prenatal bisphenol a urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring. *Epidemiol Camb Mass.* noviembre de 2013;24(6):791-9.
- 26 Robinson O, Basagaña X, Agier L, de Castro M, Hernandez-Ferrer C, Gonzalez JR, et al. The Pregnancy Exposome: Multiple Environmental Exposures in the INMA-Sabadell Birth Cohort. *Environ Sci Technol.* 1 de septiembre de 2015;49(17):10632-41.
- 27 Casas M, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, Gascon M, Fernández MF, Garcia-Esteban R, et al. Exposure to Bisphenol A and Phthalates during Pregnancy and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the INMA-Sabadell Cohort. *Environ Health Perspect.* abril de 2016;124(4):521-8.
- 28 Chou W-C, Chen J-L, Lin C-F, Chen Y-C, Shih F-C, Chuang C-Y. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 3 de noviembre de 2011;10:94.
- 29 Lakind JS, Naiman DQ. Bisphenol A (BPA) daily intakes in the United States: estimates from the 2003-2004 NHANES urinary BPA data. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* noviembre de 2008;18(6):608-15.
- 30 Ferguson KK, McElrath TF, Cantonwine DE, Mukherjee B, Meeker JD. Phthalate metabolites and bisphenol-A in association with circulating angiogenic biomarkers across pregnancy. *Placenta.* junio de 2015;36(6):699-703.
- 31 Ren H, Aleksunes LM, Wood C, Vallanat B, George MH, Klaassen CD, et al. Characterization of peroxisome proliferator-activated receptor alpha--independent effects of PPARalpha activators in the rodent liver: di-(2-ethylhexyl) phthalate also activates the constitutive-activated receptor. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* enero de 2010;113(1):45-59.
- 32 Grün F, Blumberg B. Endocrine disrupters as obesogens. *Mol Cell Endocrinol.* 25 de mayo de 2009;304(1-2):19-29.
- 33 Romano ME, Savitz DA, Braun JM. Challenges and Future Directions to Evaluating the Association Between Prenatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Childhood Obesity. *Curr Epidemiol Rep.* junio de 2014;1(2):57-66.
- 34 Wahlang B, Falkner KC, Gregory B, Ansert D, Young D, Conklin DJ, et al. Polychlorinated biphenyl 153 is a diet-dependent obesogen that worsens nonalcoholic fatty liver disease in male C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem.* septiembre de 2013;24(9):1587-95.
- 35 Wahlang B, Song M, Beier JI, Cameron Falkner K, Al-Eryani L, Clair HB, et al. Evaluation of Aroclor 1260 exposure in a mouse model of diet-induced obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 de septiembre de 2014;279(3):380-90.
- 36 Al-Eryani L, Wahlang B, Falkner KC, Guardiola JJ, Clair HB, Prough RA, et al. Identification of Environmental Chemicals Associated with the Development of Toxicant-associated Fatty Liver Disease in Rodents. *Toxicol Pathol.* junio de 2015;43(4):482-97.
- 37 Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Myridakis A, Chalkiadaki G, Fthenou E, Dermitzaki E, et al. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environ Res.* 2016;146:379-387.
- 38 Karachaliou M, Georgiou V, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, Daraki V, Koinaki S, et al. Association of trimester-specific gestational weight gain with fetal growth, offspring obesity, and cardiometabolic traits in early childhood. *Am J Obstet Gynecol.* abril de 2015;212(4):502.e1-14.
- 39 Song Y, Hauser R, Hu FB, Franke AA, Liu S, Sun Q. Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women. *Int J Obes.* diciembre de 2014;38(12):1532-7.
- 40 Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles M-A, Slama R, et al. Prenatal exposure to phenols and growth in boys. *Epidemiol Camb Mass.* septiembre de 2014;25(5):625-35.
- 41 Gardner RM, Kippler M, Tofail F, Bottai M, Hamadani J, Grandér M, et al. Environmental exposure to metals and children's growth to age 5 years: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 15 de junio de 2013;177(12):1356-67.
- 42 Kippler M, Tofail F, Hamadani JD, Gardner RM, Grantham-McGregor SM, Bottai M, et al. Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh. *Environ Health Perspect.* octubre de 2012;120(10):1462-8.
- 43 Eng DS, Lee JM, Gebremariam A, Meeker JD, Peterson K, Padmanabhan V. Bisphenol A and Chronic Disease Risk Factors in US Children. *Pediatrics.* septiembre de 2013;132(3):e637-45.
- 44 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-

- analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. octubre de 2009;62(10):1006-12.
- 45 Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Vol. 4. John Wiley & Sons; 2011.
 - 46 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*. abril de 2013;121(4):514-20.
 - 47 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]. 29 de julio de 2014 [citado 19 de octubre de 2016]; Disponible en: <http://ehp.niehs.nih.gov/1408258>
 - 48 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*. octubre de 2016;124(10):1644-50.
 - 49 Valvi D, Casas M, Mendez MA, Ballesteros-Gómez A, Luque N, Rubio S, et al. Prenatal bisphenol a urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring. *Epidemiol Camb Mass*. noviembre de 2013;24(6):791-9.
 - 50 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*. marzo de 2014;217(2-3):328-34.
 - 51 Goodman M, Squibb K, Youngstrom E, Anthony LG, Kenworthy L, Lipkin PH, et al. Using Systematic Reviews and Meta-Analyses to Support Regulatory Decision Making for Neurotoxicants: Lessons Learned from a Case Study of PCBs. *Environ Health Perspect*. junio de 2010;118(6):727-34.
 - 52 Lakind JS, Goodman M, Mattison DR. Bisphenol A and indicators of obesity, glucose metabolism/type 2 diabetes and cardiovascular disease: a systematic review of epidemiologic research. *Crit Rev Toxicol*. febrero de 2014;44(2):121-50.
 - 53 Rancière F, Lyons JG, Loh VHY, Botton J, Galloway T, Wang T, et al. Bisphenol A and the risk of cardiometabolic disorders: a systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 31 de mayo de 2015;14:46.
 - 54 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.
 - 55 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.
 - 56 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.
 - 57 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.
 - 58 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.
 - 59 Longnecker MP, Harbak K, Kissling GE, Hoppin JA, Eggesbo M, Jusko TA, et al. The concentration of bisphenol A in urine is affected by specimen collection, a preservative, and handling. *Environ Res*. octubre de 2013;126:211-4.
 - 60 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.
 - 61 Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ Health Perspect*. julio de 2015;123(7):643-50.