



**Universitat de les
Illes Balears**

Título

**EXPOSICIÓN A BISFENOL-A EN LA ALIMENTACIÓN DEL
LACTANTE DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES DE VIDA**

AUTOR

Alicia Conesa Agüera

(Diplomada en Enfermería, 2009, Universidad de Murcia)

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Junio, 2016

Autor _____ *Alicia Conesa Agüera*

25/06/2016

Certificado _____ *Emma Argelich Trigo*

Tutor del Trabajo

Aceptado _____ *JosepA. Tur Mari*

Director del Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

INDICE

Resumen.....	3
1. Antecedentes y estado actual del tema.....	4
2. Hipótesis de trabajo.....	6
3. Objetivos.....	6
4. Material y Métodos.....	7
5. Plan de trabajo y calendario de actuación.....	9
6. Bibliografía.....	11
Anexo I. Consentimiento informado.....	13
Anexo II. Consentimiento informado muestra de placenta.....	15
Anexo III. Cuestionario características socio-demográficas, antropométricas y de estilo de vida.....	16
Anexo IV. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.....	18
Anexo V. Hoja informativa BPA (grupo intervención).....	20
Anexo VI. Cuestionario dietético.....	23
Anexo VII. Hoja informativa Extracción Manual y Conservación de la leche materna para el estudio.....	24
Anexo VIII. Recogida muestra de orina y Conservación.....	26
Anexo IX. Ficha de seguimiento.....	27

Resumen:

El Bisfenol A (BPA) es una sustancia química muy utilizada en el mundo para la fabricación de un plástico llamado policarbonato y resinas epoxi. El BPA lo podemos encontrar en los recubrimientos dentro de las latas de alimentos y bebidas, recipientes de plástico como botellas de agua, CDs, dispositivos médicos, etc.

En el 2015 la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) demostró que la comida, y más concretamente la comida enlatada o en conserva, es la principal fuente de exposición para la población.

EL BPA es considerado un disruptor endocrino y por tanto posee la capacidad de alterar el organismo. Estudios recientes han provocado cierta inquietud acerca de los posibles efectos perjudiciales del BPA sobre los seres humanos y especialmente sobre los fetos, lactantes y niños pues parecen presentar mayor riesgo, ya que se encuentran en las etapas más vulnerables del desarrollo humano.

La leche materna es el alimento ideal de manera exclusiva hasta los 6 meses de vida de los lactantes pero también supone una vía de exposición importante a sustancias tóxicas, entre ellas el BPA. También se ha detectado en sangre, orina, líquido amniótico, placenta, cordón umbilical, etc.

El presente estudio pretende contrastar la hipótesis de si una dieta y hábitos de vida restrictivos en BPA en mujeres que amamantan a sus hijos disminuye los niveles de esta sustancia en la leche materna y en la orina de sus recién nacidos.

Summary:

Bisphenol A (BPA) is a chemical widely used in the world for the manufacture of a plastic called polycarbonate and epoxy resins. BPA can be found in the coatings within the food and beverage cans, plastic containers such as water bottles, CDs, medical devices, etc.

In 2015 the European Food Safety Agency (EFSA) showed that food, specifically canned or preserved food, is the main source of exposure for the population.

BPA is considered an endocrine disruptor and therefore has the ability to alter the body. Recent studies have raised some concerns about the possible harmful effects of BPA on humans and particularly on fetuses, infants and children as beings seem to be at increased risk, since they are in the most vulnerable stages of human development.

Breast milk is the ideal food exclusively until 6 months of life of infants but also an important pathway to toxic substances, including BPA exposure. It has also been detected in blood, urine, amniotic fluid, placenta, umbilical cord, etc.

This study aims to test the hypothesis of whether a diet and habits of life restrictive BPA in women who breastfeed their children decreases the levels of this substance in breast milk and urine of their newborns.

1. Antecedentes y Estado actual del tema:

Los compuestos orgánicos sintéticos inundan nuestro día a día desde la segunda guerra mundial. Es un fenómeno relativamente reciente. De las casi 3000 sustancias químicas producidas por encima del millón de kilos al año, de la inmensa mayoría desconocemos sus efectos tóxicos.

Por los procesos de biomagnificación, bioconcentración y bioacumulación, a medida que ascendemos en la escala trófica de alimentos muchas sustancias químicas sintéticas se acumulan y biomagnifican. La especie humana está situada en la cúspide de la cadena trófica, por lo que en casi todos los tejidos humanos y muestras biológicas sería predecible encontrar tóxicos. Somos lo que comemos, pues la dieta es una de las principales fuentes de exposición a tóxicos medioambientales y muchos de ellos se acumulan en el organismo durante años, especialmente en el tejido adiposo. La presencia de tóxicos en tantos productos de la vida cotidiana, hace que estemos expuestos de continuo, lo que acentúa los riesgos.

El Bisfenol A (BPA por sus siglas en inglés) [4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano] se sintetizó por primera vez en 1891 por el químico ruso Aleksandr Dianin, mediante la condensación de dos moléculas fenol con una molécula de acetona en presencia de ácido clorhídrico. Es uno de los compuestos químicos más utilizados en la industria, con un incremento de demanda anual del 6 al 10 %. En 2006 se registró una producción de 3,8 millones de toneladas (1) y se estima que en 2011 fueron unos 5,5 millones de toneladas.

El BPA es el monómero del que se compone el plástico duro llamado Policarbonato, muy usado en botellas de agua, biberones, tazas... y también está presente en resinas epoxi, las cuales recubren el interior de recipientes y envases destinados a entrar en contacto con alimentos y bebidas con el fin de prevenir los efectos de oxidación y corrosión (ejemplo, latas y tuberías de suministro de agua). (2) El BPA lo podemos encontrar además en CDs, dispositivos médicos, automóviles, equipamientos electrónicos, gafas, juguetes, etc. (3)(4)(5)(6)(7)

En un estudio llevado a cabo por españoles se analizaron envases alimentarios de cartón y papel en cuatro países de la Unión Europea detectándose BPA en el 45% de las muestras. (8)

Las fuentes más importantes de exposición a BPA son la dieta, el agua, el polvo, papel térmico, materiales dentales y dispositivos utilizados en medicina. (9) Pero es la comida y más concretamente la comida enlatada o en conserva, la principal fuente de exposición a BPA para la población. (10) La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en 2015 también encontró concentraciones más altas de BPA en alimentos envasados que en los no envasados, y entre los no envasados, la carne y el pescado presentaban las concentraciones más altas de BPA. (11)

Determinados factores como el tiempo de envasado, la temperatura o la naturaleza de los alimentos contenidos, pueden incrementar la liberación del Bisfenol A. (12) (13)

El BPA se ha detectado en personas de todas las edades (3) y en distintos tejidos y fluidos corporales como son: sangre, orina, líquido amniótico, tejido placentario, hígado fetal, cordón umbilical y leche materna. (14) (15) La concentración de BPA en sangre disminuye muy rápidamente tras la exposición, por ello se utiliza la orina como biomarcador principal para evaluar la exposición a BPA. (16)

EL BPA es considerado un disruptor endocrino y posee la capacidad de alterar el sistema endocrino de los seres vivos a bajas concentraciones, modificando la actividad hormonal y pudiendo causar graves daños en los individuos. (17) Entre los disruptores endocrinos destacan los estrogénicos, los cuales actúan sobre el sistema reproductor (disminución de la producción de esperma, disfunción tiroidea, pubertad temprana...). Los efectos más graves de los disruptores endocrinos se han observado en niños y niñas de madres expuestas durante el embarazo y la lactancia, las etapas más vulnerables del desarrollo humano. Cabría esperar lo mismo del BPA, ya que tiene afinidad por los receptores de los estrógenos y por lo tanto la capacidad de producir efectos estrogénicos. (18)

La cantidad de BPA que entraría en el cuerpo humano diariamente estaría en torno a algo menos de 1 microgramo por kilo de peso según alguna investigación realizada (19). Aunque un comité científico de la Comisión Europea (20) estimaba que serían hasta 1,6 microgramos/kilo de peso corporal diarios por la vía alimentaria, y un estudio sobre los neozelandeses hablaba de unos 4,8 microgramos/kilo diarios sólo a través de la dieta. (21) El valor de Ingesta Diaria tolerable del BPA establecido por la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria en 2015 fue de 4 µg/Kg pc/día. (10)

Una investigación llevada a cabo en 2011 demostró que evitando envases o recipientes con BPA (comidas enlatadas, poner plásticos en los microondas, vasos o botellas de plástico...) durante tres días, se reducían los niveles de BPA en la orina en un 75%. (22)

La leche materna se ha utilizado en muchas ocasiones como marcador biológico de la contaminación ambiental ya que, por los procesos de bioacumulación en el tejido graso, muchas sustancias químicas alcanzan concentraciones medibles en la leche materna, como es el caso del BPA. (23) Esta información en muchas ocasiones crea confusión a los padres y profesionales de la salud, a los que hay que informar adecuadamente, pues los beneficios de la leche materna superan cualquier posible riesgo para la salud asociado a la presencia de contaminantes químicos.

La leche materna es el alimento ideal para el lactante de manera exclusiva hasta los 6 meses de vida, y complementaria hasta los 2 años o más. Es el alimento más sano, seguro, menos contaminado y más sostenible para el lactante. (24)

Respecto al tema de legislativo, Canadá se convirtió en 2009 en el primer país en declarar formalmente que el Bisfenol A representa un peligro para la salud humana. En el año 2010 la Unión Europea prohibió los biberones de plástico que contengan Bisfenol A por sus posibles efectos perjudiciales para la salud de los niños. Los biberones con BPA dejaron de fabricarse el 1 de mayo de 2011 y se prohibió su distribución e importación a partir de junio. (25) (26) Pero ha sido Francia el único país, por el momento, que ha suspendido la fabricación, importación, exportación y comercialización de cualquier envase de alimentos que contenga BPA. (27)

Actualmente sigue la polémica sobre la peligrosidad del BPA, pues según la EFSA el Bisfenol A no es peligroso para la salud humana por lo que en la Unión Europea este material está autorizado para la fabricación de materiales y objetos destinados a entrar en contacto con los alimentos, a excepción de los biberones. (10)(26)

Sin embargo, y debido al origen multifactorial de las patologías humanas, hay otros estudios científicos que relacionan la exposición a BPA con efectos adversos para la salud. (15) (28)

2. Hipótesis del trabajo:

Algunos estudios de intervención dietética y de hábitos saludables indican que cuando los participantes disminuyen su exposición a BPA, se obtiene una disminución significativa en los valores de BPA en las muestras biológicas analizadas. (29)

Por lo tanto la hipótesis de nuestro estudio es la siguiente: “Una dieta y hábitos de vida restrictivos en BPA en mujeres que amamantan a sus hijos disminuye los niveles de esta sustancia en la leche materna y como consecuencia también en la orina de sus recién nacidos”.

3. Objetivos:

Objetivo General:

El objetivo del presente estudio consiste en analizar la influencia de una intervención restrictiva de Bisfenol A en mujeres que amamantan a sus hijos para reducir los niveles de esta sustancia en la leche materna y en la orina de sus lactantes.

Objetivos específicos:

- Medir el nivel de BPA en las placentas tras el parto, y así conocer el nivel de BPA al que han estado expuestos los fetos.
- Medir el nivel de exposición al que están sometidos los lactantes durante sus primeros 6 meses de vida.
- Comparar los valores de BPA en orina de los lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva con los obtenidos de los lactantes alimentados con lactancia mixta.
- Comprobar que no se supere la ingesta diaria tolerable establecida de BPA por la EFSA en 2015.
- Evaluar la interacción entre BPA y las diferentes características sociodemográficas que puedan ser significativas en un incremento o disminución a la exposición.

4. Material y métodos:

Diseño: Estudio longitudinal prospectivo de intervención dietética, en mujeres que amamantan a sus hijos desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida, con asignación aleatoria individual al grupo control o al grupo intervención.

Ámbito de estudio: El estudio se llevará a cabo en el área II de salud del Servicio Murciano de Salud, y las mujeres serán reclutadas en el servicio de Obstetricia del Hospital Santa Lucía de Cartagena.

Sujetos del estudio: Optaremos por un muestreo consecutivo, de manera que elegiremos a las candidatas al estudio, según vayan llegando al servicio de Obstetricia en la visita del tercer trimestre, y cumplan los criterios de inclusión. El estudio contará con un total de 200 mujeres, de las cuales 100 serán asignadas al grupo control y 100 al grupo intervención, cada una con sus correspondientes hijos. La aleatorización de la muestra se llevará a cabo con tarjetas opacas y cerradas. Se utilizarán 40 tarjetas etiquetadas “A” que significaría grupo control y 40 tarjetas etiquetadas como “B” que significaría grupo intervención.

Criterios de inclusión:

- Participar de forma voluntaria y firmar consentimiento informado. (Anexo I-II)
- Mujeres mayores de 18 años.
- Mujeres con dominio del castellano hablado y escrito.
- Embarazo controlado.
- Mujeres que desean y han escogido voluntariamente dar de mamar a sus hijos (exclusiva o mixta).
- Acudir a todas las sesiones dietéticas y facilitar todas las muestras de leche materna y de orina.

Criterios de exclusión:

- Padecer HTA, Diabetes Mellitus, VIH, VHB, Lupus y/o Epilepsia.
- Haber padecido en el embarazo y/o postparto HTA, Diabetes Gestacional y/o Preeclampsia/Eclampsia.
- Madres con hijos ingresados en el postparto inmediato.
- Consumidoras durante el embarazo y/o lactancia de drogas (metadona, heroína, cannabis, éxtasis, LSD, anfetaminas, cocaína, benzodiazepinas y antidepresivos) incluidas las fumadoras.
- Mujeres con consumo de alcohol (más de dos unidades al día, no más de 20 gramos/día) y/o de bebidas con cafeína (más de tres unidades al día, 30 gramos/día).

VARIABLES DEL ESTUDIO:

- Variable dependiente: Concentración de BPA en placenta, leche materna y orina de los recién nacidos.
- Variables Independientes:
 - Variables relacionadas con las características maternas: edad, nivel de estudios, trabajo, número de hijos, si ha dado de mamar anteriormente,

estado de salud (medicamentos, exposición a tóxicos medioambientales) y tipo de alimentación. (Anexo III)

- Variables relacionadas con las características del lactante: sexo, prematuridad del lactante, peso al nacimiento, peso actual del lactante, tipo de alimentación: materna exclusiva, predominantemente materna (le ha dado alguna vez leche de fórmula) o mixta, si toma la leche materna o artificial en biberón, jeringa, cuchara o vaso. (Anexo IX)

Intervención dietética: La intervención dietética no comprometerá en ningún momento la salud de la madre ni la de su recién nacido. Previamente a dicha intervención, ambos grupos responderán un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos con el fin de conocer sus hábitos alimentarios y una ficha con datos sociodemográficos, antropométricos y de estilo de vida. (Anexo III y IV) Tras su entrega, recibirán talleres de buenos hábitos alimentarios y de estilo de vida, pero sólo el grupo intervención obtendrá la información sobre cómo evitar el BPA. Se hará hincapié en la importancia de disminuir el consumo de los alimentos en contacto con BPA, como son los enlatados, en conserva... y todos aquellos que son cocinados con utensilios de cocina de plástico (Anexo V) y se realizará una dieta restrictiva de alimentos con alto contenido de bisfenol A según las últimas investigaciones en el momento de iniciar el estudio. En ambos grupos se llevarán a cabo talleres y un seguimiento dietético a través de un cuestionario dietético, que se irán entregando a lo largo del estudio en cada una de las sesiones a las que se les citará. (Anexo VI) La diferencia entre uno y otro grupo será que en el grupo intervención se hablará sobre el Bisfenol A y en el grupo control no.

Recogida y análisis de datos:

Las placentas serán recogidas tras el parto o cesárea por profesionales del estudio. Para el almacenamiento de las muestras de tejido placentario se utilizarán frigoríficos-congeladores que trabajan a distintas temperaturas. Se utilizará un Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC). (30)

La primera muestra de leche materna se tomará a las 24 horas del nacimiento, tanto si ha sido parto o cesárea. La recogida de esta muestra será llevada a cabo por profesionales del estudio para conseguir la suficiente muestra de calostro (1 ml) y explicar el proceso. (Anexo VII) La recogida de la segunda toma tendrá lugar al mes de vida del lactante, la tercera al tercer mes de vida, y la cuarta y última muestra al 6º mes de vida. Las muestras de leche materna serán extraídas por las propias madres en el hospital, en salas adaptadas para ello, en los días que serán citadas para los talleres. En el tratamiento de las muestras de leche materna podemos diferenciar varias etapas que son: tratamiento enzimático, precipitación de proteínas y extracción mediante la técnica de microextracción dispersiva líquido-líquido (DLLME). (31)

El mismo día de la entrega de la muestra de leche se tendrá que entregar el papel secante con orina del recién nacido (Anexo VIII). La extracción de BPA en las muestras de orina se realizará, previo dopaje con patrón interno, mediante Extracción en Fase Sólida (SPE) con cartuchos C18 Isolute Sorbent Technologies acondicionados y mediante Extracción con Líquidos Presurizados (PLE), también llamada Extracción Acelerada con Disolventes (ASE), siendo el disolvente de extracción n-hexano. A continuación se procede a un proceso de derivatización, para proceder a inyectar el extracto en el Cromatógrafo de Gases con Espectrometría de Masas. (32)

Determinada la exposición a BPA en las distintas muestras biológicas (placenta, leche materna y orina) se procederá a comparar la concentración media de este contaminante entre el grupo de intervención y el grupo control, así como su relación con las distintas variables sociodemográficas de las pacientes.

5. Plan de trabajo y calendario de actuación:

Primera etapa: Fase de recogida de los datos.

- Selección de los sujetos de estudio según los criterios de inclusión por muestreo aleatorio consecutivo.
- Información y consentimiento a los participantes. (Anexo I y II)
- Recogida de datos.
- Intervención dietética y recogida de muestras biológicas:

Consulta del tercer trimestre en Obstetricia: Informar sobre el estudio a las pacientes que cumplan los criterios de inclusión en la visita del tercer trimestre (32-34 semanas de gestación) en el servicio de obstetricia. Firma del consentimiento informado.

Asignación aleatoria de las participantes.

Placenta: Las muestras de placenta serán recogidas tras el parto o cesárea por profesionales del estudio.

24 horas de vida: Todas las participantes del estudio rellenarán una ficha con datos sociodemográficos, antropométricos (peso, talla e IMC) y de estilo de vida (Anexo III) y un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (Anexo IV). También recibirán un taller de buenos hábitos alimentarios y de estilo de vida.

Primera muestra de orina del recién nacido: se utilizará papel secante. Un profesional le explicará a la madre el proceso, entregará información por escrito y facilitará suficiente papel secante para la recogida de orina (Anexo VIII).

Primera muestra de leche materna (calostro): un profesional del estudio le tomará la muestra para tomar suficiente muestra y explicarle el proceso, siempre mediante extracción manual. Entregará hoja informativa sobre la extracción manual y conservación de la leche donada (Anexo VII).

También se les hará entrega de cuestionarios dietéticos que tendrán que rellenar a lo largo de todo el estudio (ANEXO VI).

Una vez conocido el grupo intervención, se le informará de forma grupal y se le hará entrega de una hoja informativa con los hábitos dietéticos y de estilo de vida sobre el Bisfenol-A. (ANEXO V)

1 mes de vida: Taller en el grupo intervención: adquisición de los hábitos y prácticas recogidas en el tríptico informativo e información sobre la importancia de la alimentación en la madre que amamanta.

Taller en el grupo control: Importancia de la alimentación en la madre que amamanta.

Recogida cuestionario dietético en ambos grupos y ficha de seguimiento (Anexo IX).

Entrega de la segunda muestra de orina del recién nacido.

Segunda toma de muestra de leche materna.

2 mes de vida: A todas las participantes del estudio, seguimiento y recordatorio de la intervención vía telefónica.

3 meses de vida: Taller en el grupo intervención: adquisición de los hábitos aprendidos en el anterior taller e información sobre la importancia de la actividad física en el puerperio.

Taller en el grupo control: Importancia de la actividad física en el puerperio.

Recogida cuestionario dietético en ambos grupos y ficha de seguimiento.

Entrega de la tercera muestra de orina del recién nacido.

Tercera toma de muestra de leche materna.

4-5 mes de vida: A todas las participantes del estudio, seguimiento y recordatorio de la intervención vía telefónica.

6 meses de vida: Recogida cuestionario dietético en ambos grupos, para comprobar la adhesión al estudio del grupo intervención y ficha de seguimiento.

Entrega de la cuarta, y última, muestra de orina del recién nacido.

Cuarta toma, y última, de muestra de leche materna.

Segunda etapa: Fase de análisis de los datos.

- Construcción de la base de datos.
- Inclusión de los datos recogidos en la base de datos para su posterior análisis estadístico (SPSS).
- Explotación estadística de los datos recogidos.
- Elaboración de los resultados de la investigación.
- Elaboración de conclusiones.
- Elaboración de la versión definitiva del estudio.

Tercera etapa: Fase de divulgación de resultados.

- Elaboración detallada del informe.
- Redacción del artículo científico en español y en inglés para su publicación en revistas científicas.
- Redacción del artículo científico en español y en inglés para su difusión en congresos.
- Informar a las participantes del estudio de los resultados obtenidos.
- Difusión de los resultados en diferentes medios y en diferentes ámbitos (profesional, comunitario y científico).

6. Bibliografía:

- (1) FitzGerald RE, Wilks MF. Bisphenol A-Why an adverse outcome pathway framework needs to be applied. *Toxicology letters*.2014;203:368-374.
- (2) Mileva G, Baker SL, Konkle A, Bielajew C. Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. *International journal of environmental research and public health*.2014; 11:7537-7561.
- (3) Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*. 2007; 24(2):139-77.
- (4) Cao XL, Corriveau J, Popovic S. Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets. *J Agric Food Chem*. 2009; 57(4):1307-11.
- (5) Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, et al. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect*.2009; 117(9):1368-72.
- (6) Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*.2006; 147(6 Suppl):S56-69.
- (7) Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(1):39-44.
- (8) Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Araque P, Molina-Molina JM, Puertollano MC, et al. Oestrogenicity of paper and cardboard extracts used as food containers. *Food Addit Contam*. 2007; 24:95-102.
- (9) Greens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyenes L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and chemical toxicology*. 2012; 50:3725-3740.
- (10) Lorber M, Schechter A, Paepke O, Shropshire W, Christensen K, Birnbaum L. Exposure assessment of adult intake of bisphenol A (BPA) with emphasis on canned food dietary exposures. *Environment international*.2015; 77:55-62
- (11) Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*. 2015; 13:3978
- (12) Kang J-H, Kito K, Kondo F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *Journal of Food Protection*. 2003; 66:1444-7.
- (13) Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of bisphenol from food can lining upon heating. *Journal of Health Science*. 2002;48:331-4.
- (14) Inoue K, Kato K, Yoshimura Y, Makino T, Nakazawa H. Determination of bisphenol A in human serum by high-performance liquid chromatography with multielectrode electrochemical detection. *J Chrommatography B Biomed Sci Appl*.2000; 749 (I).17-23.
- (15) Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology*. 2013
- (16) Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspectives*.2010; 1055-1070.
- (17) Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM et al. Endocrine-disrupting chemicals:an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*.2009; 30:293-342.
- (18) Braun JM, Hauser R. Bisphenol A and children's health. *Current opinion in pediatrics*.2011; 23:233-239.
- (19) Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*. 2006; 226:79-89.
- (20) European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. April 2002. Available from: (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf)
- (21) Thompson BM, Cressey PJ, Shaw IC. Dietary exposure to xenoestrogens in New Zealand. *J Environ Monit*. 2003; 5:229-35.
- (22) Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, et al. Food Packaging and Bisphenol A and Bis (2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure: Findings from a Dietary Intervention. *Environ Health Perspect*. 2011;doi:10.1289/ehp.1003170
- (23) Díaz Gómez NM, Ares S, Hernandez Aguilar MT, Ortega García JA, Patricio Talayero JM, Landa Rivera L, Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Contaminantes químicos y lactancia materna: tomando posiciones. *An Pediatr*. 2013; 79(6):391.e1-391.e5.

- (24) Van Esterik P. Hacia un medio ambiente saludable para los niños y niñas. Preguntas frecuentes acerca de la lactancia materna en un entorno contaminado. World Alliance for Breastfeeding Action (WABA).2003. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/bvsamat/contaminantsfaq.pdf>
- (25) Reglamento (UE) N° 10/2011 de la Comisión de 14 de enero de 2011 sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos.
- (26) Reglamento de ejecución (UE) N° 321/2011 de la Comisión de 1 de abril de 2011 que modifica el reglamento (UE) N° 10/2011 por lo que respecta a la restricción del uso de bisfenol A en biberones de plástico para lactantes.
- (27) Loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant de bisphénol A.
- (28) Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, Ben-Jonathan N, Dolinoy DC, Hugo ER, et al. Low dose effects of bisphenol A: an integrated review of in vitro, laboratory animal, and epidemiology studies. *Endocrine disruptors*. 2013;e26490.
- (29) Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, et al. Food packaging and bisphenol A and bis (2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ Health Perspect*. 2011; 119(7):914-20.
- (30) Prada Marcos MR. Estudio comparativo de la carga estrogénica total efectiva en placentas de dos poblaciones de recién nacidos, de Madrid y Granada (Tesis Doctoral). Granada: Universidad de Granada; 2011.328 p.
- (31) Iribarne Durán LM. Cuantificación de contaminantes con actividad disruptora endocrina en leche materna: puesta a punto de la metodología analítica y resultados preliminares (Trabajo fin de máster). Granada: Universidad de Granada; 2015. 99 p.
- (32) Jiménez Díaz I, Zafra Gómez A, Ballesteros O, Navea N, Navalón A, Fernández MF, et al. Determination of Bisphenol A and its chlorinated derivatives in placental tissue samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010; 878(32):3363-9.

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

EXPOSICIÓN A BISFENOL-A EN LA ALIMENTACIÓN DEL LACTANTE DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES DE VIDA

Le estamos pidiendo que participe en un estudio.

Usted no tiene que participar en el estudio.

Si dice que sí, puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento.

Por favor tome todo el tiempo que necesite para decidir.

Su atención médica no cambiará de manera alguna si dice que no.

¿Para qué se firma este documento?

Lo firma para poder participar en el estudio.

¿Por qué se está haciendo este estudio de investigación?

Queremos saber si modificando algunos hábitos alimentarios y de estilo de vida en las mujeres que amamantan, se reduce la exposición a Bisfenol-A en sus recién nacidos. Les estamos pidiendo a personas como usted, que cumplen los criterios de inclusión, que nos ayuden.

¿Qué pasa si digo “sí, quiero participar en el estudio”?

Pasará a formar parte de nuestro estudio experimental.

¿Cuánto tiempo durará el estudio?

El estudio se prolongará hasta que su hijo/a cumpla 6 meses de vida.

¿Qué pasa si digo “no quiero participar en el estudio”?

Nadie le tratará de manera diferente. A usted no se le penalizará. La atención que recibe de su médico no cambiará.

¿Qué pasa si digo que sí, pero cambio de opinión más tarde?

Usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento y sin dar explicaciones. A usted no se le penalizará. La atención que recibe de su médico no cambiará.

¿Quién verá el estudio?

Cuando compartamos los resultados del estudio, no incluiremos su nombre. Los datos obtenidos tendrán carácter confidencial y serán tratados en su conjunto, no de forma individual.

¿Me costará algo participar en el estudio?

No.

¿Tengo que firmar este documento?

No. Fírmelo solamente si desea participar en el estudio.

¿Qué debo hacer si quiero participar en el estudio?

Tiene que firmar este documento. Le entregaremos una copia.

Al firmar este documento está diciendo que:

Comprendo y acepto que durante el procedimiento pueden aparecer circunstancias imprevisibles o inesperadas, que puedan requerir una extensión del procedimiento original o la realización de otro procedimiento no mencionado arriba.

Al firmar este documento reconozco que lo he leído o que me ha sido leído y explicado y que comprendo perfectamente su contenido. Se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y que todas las preguntas que he formulado han sido respondidas o explicadas de forma satisfactoria. Acepto que la medicina no es una ciencia exacta y que no se me han garantizado los resultados que se esperan de la intervención.

Doy mi consentimiento para la realización del procedimiento y firmo a continuación:

Yo, (nombre y apellidos).....
mayor de edad y con DNI:

FECHA: FIRMA INVESTIGADOR RESPONSABLE

FECHA: FIRMA DE LA PARTICIPANTE

Revocación:

FECHA: FIRMA INVESTIGADOR RESPONSABLE

FECHA: FIRMA DE LA PARTICIPANTE

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO MUESTRA PLACENTA

Tras haber recibido información clara y sencilla sobre la TOMA DE MUESTRA DE PLACENTA, he podido hacer preguntas y aclarar mis dudas sobre qué es, cómo se hace, para qué sirve, qué riesgos conlleva y por qué es importante en mi caso. Así, tras haber comprendido la información recibida, doy libremente mi consentimiento para la realización de dicho procedimiento. También se me ha indicado que puedo tener una copia de este documento y que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento.

Observaciones del paciente:

.....
.....

Lugar y Fecha

Firma de la paciente
DNI.....

Firma Investigador Responsable
Nº Colegiado.....

REVOCACIÓN:

Fecha.....

Firma de la paciente
DNI.....

Firma del Investigador responsable
Nº Colegiado.....

*Anexos I-II de creación propia.

ANEXO III: CUESTIONARIO CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

1. ¿Qué edad tiene? _____ años
2. ¿Cuál es su estado civil?
 - a) Soltera
 - b) Casada
 - c) Divorciada
 - d) Viuda
3. ¿Cuántos hijos tiene? _____
4. ¿Ha dado de amamantar antes?
 - a) No.
 - b) Sí.
En caso afirmativo, ¿Cuántos meses? _____ meses
5. Lugar de residencia _____
6. ¿Cuánto tiempo lleva viviendo en ese lugar? _____ años
7. Considere los últimos 10 años. ¿Está su residencia próxima a una zona con actividad agrícola (<5Km)?
 - a) No
 - b) Sí N° Años _____
8. Considere los últimos 10 años. ¿Está su residencia próxima a una zona con alguna actividad industrial (<5Km)?
 - a) No
 - b) Sí N° Años _____
9. ¿Qué estudios tiene usted?
 - a) Hasta primaria
 - b) Secundaria
 - c) Estudios Universitarios
10. ¿Cuál es su trabajo? _____
11. ¿Qué estudios tiene su pareja?
 - a) Hasta primaria
 - b) Secundaria
 - c) Estudios Universitarios
 - d) No tengo pareja

CUESTIONARIO CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

12. ¿Cuánto mide usted? _____ Cm
13. ¿Cuánto pesa usted? _____ Kg
14. ¿Cuánto peso ha ganado durante el embarazo? _____ Kg
15. ¿Con cuántas Semanas de gestación ha nacido su bebé? _____
16. ¿Qué ha pesado su bebé? _____ Kg
17. ¿Cuál ha sido la longitud del bebe al nacer? _____ Cm
18. ¿Ha sido niño o niña? _____

CONDICIONES DE SALUD

19. ¿Cómo ha nacido su hijo/a?
- a) Parto
 - b) Cesárea
 - c) Fórceps/Ventosa/Espátulas/Kiwi
20. ¿Cómo percibe su estado de salud?
- a) Bueno
 - b) Regular
 - c) Malo
21. ¿Ha tomado alguna medicación en el embarazo?
- a) No
 - b) Sí
- En caso afirmativo, ¿Cuál? _____
22. ¿Le han puesto alguna vez un empaste?
- a) No
 - b) Sí
23. En caso afirmativo, por favor especifique:
- a) Amalgama (metálico)
 - b) Composite (transparente)
- Número de empastes: _____
24. ¿Cuánto tiempo hace desde que le pusieron un empaste por última vez? _____ meses

ESTILO DE VIDA

25. ¿Realiza alguna actividad física?
- a) No
 - b) Sí
26. ¿Ha fumado con anterioridad?
- a) Nunca
 - b) Sí
27. En caso afirmativo, ¿Con qué frecuencia fumaba en el pasado? _____ cigarrillos/día
¿Cuánto tiempo hace que dejó de fumar? _____
28. ¿Su pareja fuma?
- a) No.
 - b) Sí.
- En caso afirmativo, ¿Fuma en el interior de la vivienda? a) Si b) No

* Anexo de creación propia

**ANEXO IV: CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO
DE ALIMENTOS DURANTE EL EMBARAZO**

	Veces por SEMANA	Veces al MES	Alimento Envasado (marca con una X)			
			Lata	Plástico	Cristal	Cartón
Leche						
Yogur						
Chocolate: tableta, bombones...						
Cereales inflados de desayuno (Kellog's...)						
Galletas tipo "María"						
Galletas con chocolate, crema...						
Magdalenas, bizcocho...						
Ensamada, donut, croisant...						
Ensalada: Tomate, lechuga, escarola...						
Judías verdes, acelgas o espinacas						
Verduras de guarnición: champiñones, berenjena...						
Patatas al horno, fritas o hervidas						
Legumbres: lentejas, garbanzos, judías...						
Arroz blanco, paella.						
Pasta: fideos, espaguetis, macarrones...						
Sopas y cremas						
Huevos						
Pollo o pavo						
Ternera, cerdo, cordero (bistec, empanada...)						
Carne pica, longaniza, hamburguesa...						
Pescado blanco: mero, merluza...						
Pescado azul: sardinas, atún, salmón...						
Marisco: mejillones, gambas, calamares...						

	Veces por Semana	Veces al Mes	Lata	Plástico	Cristal	Cartón
Croquetas, empanadillas, pizza						
Pan (bocadillos, en las comidas...)						
Jamón salado, dulce, embutidos...						
Queso blanco o fresco (Burgos...) o bajo en calorías						
Otros quesos: curado o semicurado, cremosos						
Frutas cítricas						
Otras frutas: manzana, pera, melocotón...						
Frutas en conserva						
Zumos de fruta natural						
Zumos de fruta comercial						
Frutos secos						
Postres lácteos						
Pasteles de crema o chocolate						
Bolsas de aperitivos (“chetos”, “fritos”)						
Golosinas						
Helados						
Agua						
Bebidas azucaradas (“coca cola” “fanta”...)						
Bebidas bajas en calorías (“Cola light”...)						
Vino, sangría						
Cerveza						
Cerveza sin alcohol						
Bebidas destiladas (ron, whisky...)						

*Cuestionario CFCA modificado.

ANEXO V. HOJA INFORMATIVA BPA (GRUPO INTERVENCIÓN)

Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (PEHSU)
 Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
 Miembro de Health Care Without Harm Europe
 Murcia, España Teléf 0034-968369031



HOJA INFORMATIVA para padres y profesionales

¿Qué son los ftalatos y el bisfenol A? Los ftalatos son plastificantes, que dan flexibilidad a los plásticos y se utilizan como antioxidantes y en cosmética. Las principales fuentes de exposición son a través de los alimentos y en los hospitales por el uso de material plástico sanitario. Por eso se buscan cada día alternativas al uso de estos productos en pediatría. El bisfenol A se usa para producir un plástico muy resistente como el policarbonato y para hacer resinas epoxi. Con ellos se fabrican desde botellas de agua, y CDs, a recubrimientos interiores para latas de conserva...

Almacenamiento de leche materna y otros alimentos infantiles

Muchas madres almacenan la leche extraída en biberones y recipientes de plástico. Adicionalmente preparan y almacenan otros alimentos infantiles en fiambreras de plástico.

El uso generalizado de los plásticos en estos menesteres, genera en la comunidad científica una creciente preocupación sobre los efectos adversos en la salud de algunos compuestos relacionados con el almacenamiento de alimentos en plásticos (por ejemplo los ftalatos y el bisfenol A).

Debido a las fuentes de exposición, durante la vida fetal e infantil se observan las mayores concentraciones corporales de bisfenol A y ftalatos. Esto preocupa a las agencias sanitarias europea (EFSA) y americana (FDA) que proponen alternativas que ayuden a reducir la exposición infantil, a pesar de que su efecto perjudicial no haya sido definido aun con precisión.

Recomendaciones para padres: USAR RECIPIENTES DE VIDRIO



- Si necesita almacenar la leche materna es preferible que utilice envases de vidrio
- Nunca caliente los alimentos en el microondas en recipientes de plástico
- No introduzca los recipientes de plástico en el lavavajillas
- Consuma alimentos, sobre todo los calientes, en recipientes de vidrio ó cerámica, evitando los plásticos
- Consuma alimentos frescos en vez de enlatados. (generalmente los que se presentan en envases recubiertos de interiores plásticos)
- No utilice rollos de plásticos para envolver alimentos
- Si alguna vez utiliza algún plástico que sea libre de ftalatos y bisfenol A. En el triángulo de reciclado, un número indica el componente mayoritario (ver imagen). Evite los 3, 6 y 7. por ser los que, probablemente contengan más ftalatos y bisfenol-A que los restantes.



¿Cómo obtener recipientes de vidrio? En Europa, es muy fácil y económico obtener recipientes o biberones de vidrio. Si tu niño está ingresado solicita recipientes de vidrio en neonatos, maternidad ó lactantes. Solicita información en tu centro de salud. Más información: information@pehsu.org Teléfono: 0034-968-369031.

¿Cuáles son los efectos en la salud de los ftalatos y bisfenol A?

	Ftalatos	Bisfenol A
En animales de experimentación	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad testicular • Malformaciones del aparato reproductor masculino (criptorquidia, hipospadias y tumores testiculares) • Disminución del peso al nacimiento • Tumores hepáticos (poco relevante este efecto en humanos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la fertilidad • Neurotóxico. Estimula los receptores estrogénicos en el cerebro. Las exposiciones prenatales se asocian a problemas del comportamiento (hiperactividad y dificultades de aprendizaje) • Pubertad temprana e incremento de tumores mamaros en las crías, incremento del riesgo de hipertrofia prostática • Incremento de adipocitos
En personas	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la distancia ano-genital (marcador de androgenización) • La exposición postnatal produce disminución de la testosterona libre y alteraciones en la inmunidad humoral • Se ha asociado con rinitis, eccema, sibilancias • Alteraciones morfológicas en el esperma 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo de diabetes / síndrome metabólico • Se ha asociado con enfermedades cardiovasculares y hepáticas • Son necesarios más estudios

Bibliografía: 1) US Food and Drug Administration. Bisphenol A (BPA) Update on BPA for Use in Food: January 2010; 2) Ortega-García JA, et al. Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas. Rev Esp Pediatr 2002. 3) Calafat A, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. Environ Health Perspect. 2009. Edición revisada por: Ortega-García JA, Hospital Universitario Virgen of Arrixaca, Murcia, Olea N, Universidad de Granada, Ferris i Tortajada J, Hospital Universitari La Fe, Valencia, Spain. Peter van den Hazel, Health Advisor Chemical Hazards, Netherlands and Paul A Whaley, Health Care Without Harm Europe.

¿CÓMO REDUCIR LA EXPOSICIÓN A BISFENOL-A?

- Limite los productos enlatados, procesados, precocinados y comida basura dando preferencia a los productos frescos y de temporada.



- Utilice tupperware de cristal en lugar de plástico.



- Nunca caliente los alimentos en el microondas o en el horno en recipientes de plástico.



- Evite consumir alimentos calientes en recipientes de plástico.
- No introduzca materiales de plástico en el lavavajillas.



- No cocine con utensilios de plástico. Utilice utensilios de madera o acero inoxidable.
- Evite vasos, cubiertos y platos de plástico.



- Evite usar bolsas de plástico a la hora de comprar pan, fruta, verdura...



- No utilice rollos de plástico para envolver los alimentos.
- Limite los alimentos envasados con papel film.



- Use botellas de cristal o de acero inoxidable y evite las de plástico.



- Si alguna vez va a utilizar algún plástico que sea libre en Bisfenol-A. Evite los números 3,6 y 7 pues son los que probablemente más BPA contengan.

Seleccione productos plásticos más seguros.¹



Plásticos que hay que evitar:^{2,3,4}



*Anexo primera parte: Elaborado por la Unidad PEHSU-Murcia. Anexo segunda parte: creación propia.

ANEXO VII: HOJA INFORMATIVA EXTRACCIÓN MANUAL Y CONSERVACIÓN DE LA LECHE MATERNA PARA EL ESTUDIO

El material para la extracción y conservación de la leche que usted va a donar, se le facilitará en el hospital.

Rogamos lea detenidamente y ponga en práctica, las siguientes instrucciones, para que la leche llegue en perfectas condiciones para tu estudio.

EXTRACCIÓN:

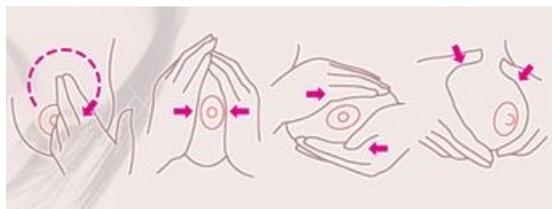
Para favorecer la extracción de la leche se recomienda estar en un ambiente relajado y tranquilo, tener cerca a su bebé o algún objeto que le recuerde a él. En el hospital se le ofrecerá una sala adaptada.

El proceso de extracción ha de ser limpio, para evitar la contaminación de la leche. Por favor, tenga en cuenta estos consejos:

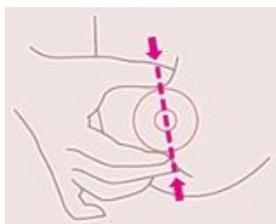
- Lavado exhaustivo de manos y uñas antes de cada extracción.
- No es necesario el lavado del pecho, con la ducha diaria es suficiente.
- No se debe aplicar ningún tipo de pomada. Si la utiliza lave el pecho antes de la extracción y séquelo con una toalla limpia.
- No toque con el pecho el envase.
- Use mascarilla si presenta alguna infección respiratoria.

Es muy importante preparar el pecho para facilitar la extracción, provocando el reflejo de eyección láctea. Para ello puede:

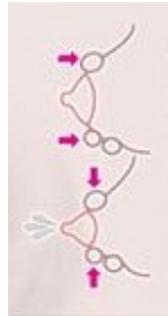
1. **Masajes** circulares desde la base del pecho hacia el pezón. También se puede “abrazar” la mama con ambas manos y masajear moviendo una mano en dirección contraria a la otra, verticalmente primero y luego en forma horizontal.



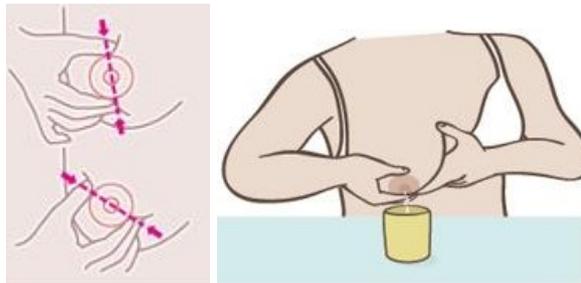
2. Coloque los dedos en **forma de “C”**, apoyando ambas yemas a unos 2-3 cm de distancia de la base donde se unen el pezón y la areola. Si su areola no es muy grande, los dedos quedarán por fuera de ésta, pero si se trata de una areola grande éstos quedarán por encima de la areola. Sus dedos deben formar una línea recta imaginaria con el pezón.



3. Sin deslizar los dedos por la piel para evitar fricción e irritación, presiónelos hacia el tórax, hasta que no puedan hundirse más. Mantenga la presión, y trate de juntar las yemas comprimiendo los conductos para que la leche salga.



4. Repita la maniobra varias veces de forma rítmica y luego repositone sus dos dedos en otra dirección, recorriendo todo el pecho y manteniendo la forma de “C” y la línea imaginaria que forman con el pezón, para ayudar a drenar todos los conductos mamarios.



CONSERVACIÓN:

Para la conservación de la leche se utilizarán los envases, entregados para tal efecto.

Una vez se extraiga la leche en el hospital, avise inmediatamente al profesional sanitario responsable del estudio, el cual etiquetará y rotulará con la fecha el envase.

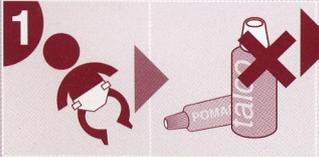
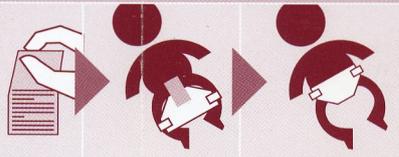
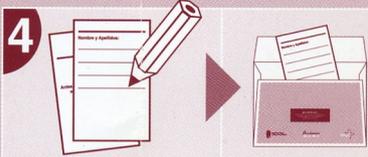
Todo el personal del estudio queda a su disposición. No dude en solicitar ayuda o información.

*Anexo de creación propia.

ANEXO VIII: RECOGIDA MUESTRA DE ORINA Y CONSERVACIÓN

El material para la extracción y conservación de la muestra de orina de su recién nacido, se le facilitará en el hospital.

Rogamos lea detenidamente y ponga en práctica, las siguientes instrucciones, para que la muestra de orina llegue en perfectas condiciones para tu estudio.

Instrucciones para tomar la muestra de orina		▼	
1 	El niño debe estar limpio y sin talco, cremas ni desinfectantes.	2 	Coloque la tira de papel absorbente de orina sobre los genitales del bebé y cierre el pañal o colóquela en la zona del pañal mojado y presione.
3 	Una vez que el papel esté bien impregnado, compruebe que no contiene heces, mercromina... Si el papel está manchado con heces repita la operación con otra tira de papel.	4 	Deje secar la tira de papel impregnada de orina a temperatura ambiente, escriba el nombre y apellidos del niño e introdúzcala en el sobre.

Una vez conseguida la muestra, avise al profesional sanitario responsable del estudio, que etiquetará debidamente la muestra y la conservará en perfectas condiciones hasta su análisis.

Todo el personal del estudio queda a su disposición. No dude en solicitar ayuda o información.

*Anexo de creación propia.

