



UNIVERSIDAD  
**Finis Terrae**

UNIVERSIDAD FINIS TERRAE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE NUTRICION Y DIETETICA

**CONCENTRACIÓN DE BISFENOL A COMO DISRUPTOR  
ENDOCRINO EN ENLATADOS CHILENOS DE LA REGIÓN  
METROPOLITANA**

NICOLE MARTINEZ ARRIAGADA  
BRIGITTE MERIÑO CASTRO

Tesina presentada a la Facultad de medicina de la Universidad Finis Terrae, para  
optar al grado de Licenciatura en Nutrición y Dietética

Profesor guía: Gonzalo Costa Luengo

Santiago, Chile  
2019

## **AGRADECIMIENTOS**

Sin duda alguna llegar a esta instancia de nuestra carrera, es motivo de alegría y también gratitud hacia todos aquellos que nos han brindado su apoyo.

Primeramente agradecemos a Dios por permitirnos estar en donde estamos y por poner en nuestro camino a personas maravillosas que nos han acompañado en todo este proceso.

Agradecemos a nuestras familias, amigos y seres queridos por el apoyo incondicional, por la comprensión y el ánimo que siempre nos han dado para seguir adelante y no rendirnos.

También agradecemos a nuestros profesores guías; Gonzalo Costa Luengo y Pablo Cortés Segovia, por la disposición, el tiempo, el ánimo y todo el apoyo brindado durante el semestre para redactar y finalizar nuestro trabajo y por siempre alentarnos a tener un pensamiento crítico, cuestionando todo lo que se nos presenta para sacar el provecho de cada situación.

Finalmente agradecemos el trabajo en equipo de cada una, por la confianza y el esfuerzo dedicado.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	6
INTRODUCCIÓN .....	7

### **CAPÍTULO 1. DISRUPCIÓN ENDOCRINA**

1.1 Sistema endocrino .....	9
1.2 ¿Qué son los Disruptores endocrinos? .....	10
1.3 Mecanismos de acción de los Disruptores endocrinos .....	10
1.4 Factores a considerar en la disrupción endocrina .....	12

### **CAPÍTULO 2. BISFENOL A**

2.1 ¿Qué es el bisfenol A? .....	13
2.2 Aplicaciones, usos y exposición al bisfenol A .....	14
2.3 Metabolismo y modo de acción del bisfenol A .....	16
2.4 Bisfenol A y tejido adiposo: Su relación con la obesidad .....	17
2.5 Bisfenol A y otros tipos de enfermedades .....	18
2.6 Simbología de los plásticos:Reconociendo el BPA .....	18
2.7 Sustitutos del Bisfenol A: Bisfenol S y bisfenol F .....	20
2.8 Bisfenol A en enlatados y factores que influyen en su migración .....	22

### **CAPÍTULO 3: SITUACIÓN EN CHILE Y A NIVEL INTERNACIONAL**

3.1 Legislación mundial y chilena .....	23
---	----

### **CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA**

4.1 Análisis de muestreo .....	25
4.2 Problemática .....	25
4.3 Justificación .....	25
4.4 Hipótesis .....	25
4.5 Objetivo general.....	25

4.6 Objetivos específicos .....	26
4.7 Diseño muestral .....	26
4.8 Diseño metodológico .....	29
4.9 Determinación del pH .....	30
4.10 Materiales .....	30
4.11 Preparación de la muestra .....	31
4.12 Análisis de datos .....	32
4.13 Determinación del límite de cuantificación .....	33
4.14 Determinación del porcentaje de recuperación .....	33
4.15 Resultados esperados .....	34
4.15.1 Presencia de Bisfenol A en enlatados .....	34
4.15.2 Ausencia de Bisfenol A en enlatados .....	39

## **CAPÍTULO 5: Proyecciones**

5.1 Discusión .....	40
5.2 Conclusión .....	41
5.3 Proyecciones .....	43

BIBLIOGRAFÍA .....	44
--------------------	----

## **ANEXOS**

Encuesta nacional de salud: Estado nutricional .....	55
--	----

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mecanismo de acción Disruptor endocrino .....	11
<b>Figura 2.</b> Estructura química bisfenol A .....	13
<b>Figura 3.</b> Simbología BPA Free .....	19
<b>Figura 4.</b> Simbología de los plásticos .....	19
<b>Figura 5.</b> Estructura química de bisfenol A, S y F .....	21
<b>Figura 6.</b> HPLC .....	29

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Siglas de los plásticos .....	20
<b>Tabla 2.</b> Productos marinos .....	27
<b>Tabla 3.</b> Frutas en conserva .....	28
<b>Tabla 4.</b> Presencia de bisfenol A en enlatados .....	35
<b>Tabla 5.</b> Asociación pH versus cantidad de bisfenol A en enlatados .....	36
<b>Tabla 6.</b> Frecuencia de consumo de enlatados en cuestión .....	38

## **RESUMEN**

La obesidad es uno de los problemas que actualmente constituye uno de los mayores desafíos para la salud pública mundial. En Chile podemos dar cuenta que existe una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad, en donde uno de los factores desencadenantes de mayor relevancia es la alimentación y carga genética, sin embargo, existen otros factores que pueden inducir a esta condición, como lo son por ejemplo algunas sustancias químicas depositadas en envases plásticos o enlatados, esta sustancia química en específico es el llamado Bisfenol A.

El Bisfenol A o BPA, es uno de los productos químicos utilizados mundialmente en la fabricación de plásticos de policarbonato y resina epoxi. Este disruptor endocrino puede ingresar a nuestro cuerpo a través de la ingesta dietética y en algunos casos por el contacto con la piel.

En Chile existe un desconocimiento total de esta sustancia por parte de la población y asimismo ignoran los potenciales daños que pueden provocar a su salud, de hecho, múltiples estudios han relacionado dosis de Bisfenol A en el organismo con alteraciones metabólicas como la obesidad. La población al no tener el conocimiento de este compuesto, siguen comprando masivamente los alimentos y objetos que contienen esta sustancia tales como; botellas de bebestibles, alimentos enlatados, mamaderas, etc.

Es por esto que, a lo largo de este estudio, se demostrará en base a evidencia concreta el mundo de la disrupción endocrina, en específico, del bisfenol A. Además, realizar un muestreo en Chile de 11 marcas de enlatados tanto de conservas como productos del mar, para estimar las concentraciones de Bisfenol A presente en estos alimentos, a la que la población chilena se encuentra expuesta.

**Palabras claves:** Disruptores endocrinos, Bisfenol A, Obesidad, enlatados, Plástico

## INTRODUCCIÓN

¿Qué comemos realmente los chilenos? Esta es una de las preguntas más importantes que debemos hacernos hoy en día a nivel país. Según el último reporte de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), Chile se posiciona como el segundo país en Latinoamérica con un mayor número de personas con sobrepeso y obesidad, obteniendo así un resultado de un 72% entre ambas categorías según la última encuesta nacional de salud del año 2017 (Anexo 1) (1). Esto ha provocado una gran preocupación y gastos para la salud pública del país, pero ¿Qué pasa realmente?. Sabemos que la obesidad es una patología de carácter multifactorial en donde se consideran factores genéticos, malos hábitos alimentarios, sedentarismo, entre otros. Sin embargo, una de las causas desconocidas que nos afecta y predisponen a estas enfermedades son los Disruptores endocrinos o llamados también obesogénicos, que alteran la función del sistema endocrino causando efectos adversos a la salud (2), tema que gran parte de la población chilena desconoce.

Se hace realmente importante estudiar esta problemática debido a que muchos países a nivel mundial están regularizando la migración de BPA al interior de los alimentos, además de prohibir productos con BPA como por ejemplo biberones o productos plásticos para niños. Sin embargo, Chile aún no se une o relaciona con este tema. Ahora ¿En que se relaciona el BPA con los enlatados o la obesidad? Estudios han revelado que el Bisfenol A se asocia positivamente a la obesidad en adultos entre 18 y 64 años en países como Estados Unidos y Canadá (3,4), en donde se darán más detalles a lo largo de este estudio. Y ¿Por qué enlatados? El BPA es utilizado para la fabricación de plásticos y resina epoxi (5), la cual se utiliza como revestimiento en enlatados para así prevenir la corrosión y migración de metales a los alimentos durante la estabilización térmica de estos y su posterior almacenamiento (6). Ahora ¿Es realmente efectivo? si bien, es un buen método para prevenir la contaminación de nuestro organismo con metales, no se está evitando la

migración de BPA a nuestro cuerpo, lo cual puede ser perjudicial a la salud debido al tiempo prolongado de contacto entre alimentos y el revestimiento.

Para comprender mejor el mundo de la disrupción endocrina primero debemos entender que es el sistema endocrino y qué es un disruptor endocrino.

## **CAPÍTULO 1. DISRUPCIÓN ENDOCRINA**

### **1.1 Sistema endocrino**

El sistema endocrino juega un papel importante en el cuerpo humano participando en todo nuestro ciclo vital y junto con el sistema nervioso regulan la homeostasis del cuerpo. Es decir, regulan el equilibrio interno de este, participando y regulando la liberación de hormonas primordiales para el crecimiento, la diferenciación celular, el metabolismo, la presión sanguínea, la regulación digestiva o adaptaciones a las diferentes situaciones de la vida cotidiana. Sin embargo, no solo participa con el sistema nervioso, sino que es una integración completa con los diferentes sistemas de nuestro organismo como el sistema inmunitario o reproductor.

Esto se realiza gracias a las hormonas, las cuales son moléculas orgánicas con gran especialización que se sintetizan en los órganos endocrinos en pequeñas cantidades, ejerciendo su acción sobre células blanco específicas. Estas no dan inicio a reacciones, sino que actúan como moduladoras de la respuesta celular y sistémica (7). Además de liberarse por glándulas endocrinas, las cuales pueden generar diferentes tipos de efectos, ya sean endocrino, en donde la hormona viaja a través del torrente sanguíneo de forma libre o unidas a algunas moléculas hasta llegar a su sitio de acción; Efecto paracrino, en donde realizan un efecto en sitios vecinos cercanos o efectos autocrinos, haciendo referencia al efecto generado sobre la misma célula.

Dentro de las glándulas endocrinas clásicas, se encuentra al hipotálamo, al lóbulo anterior y posterior de la hipófisis, al páncreas, a la tiroides y paratiroides, corteza o médula suprarrenal, entre otros. Sin embargo, a través de los años, se ha comprobado que uno de los órganos endocrinos de mayor tamaño de nuestro organismo es el tejido adiposo, el cual no solo sirve como almacenamiento de grasas como se creía (8).

En las últimas décadas, sin embargo, se han observado múltiples estudios que explican que existen diversas sustancias externas que provocan alteraciones en el funcionamiento normal de este sistema, estas sustancias se conocen como disruptores endocrinos (EDCs, *Endocrine Disruptor Compounds*).

## **1.2 ¿Qué son los disruptores endocrinos?**

Los disruptores endocrinos son aquellos compuestos tanto sintéticos como naturales capaces de alterar el sistema endocrino de los seres vivos a bajas concentraciones, alterando la actividad hormonal y causando efectos adversos sobre la salud humana y de la vida silvestre (9).

En 1991, fue nombrado por primera vez este término durante la conferencia de Wingspread impartida por Colborn, en donde se confirmaba que estas sustancias químicas tenían la capacidad de alterar el sistema endocrino de las personas y de los animales (10) trayendo consecuencias dependiendo del grado de concentración en que estos se encuentren (11).

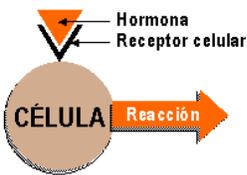
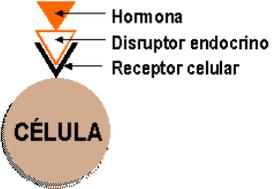
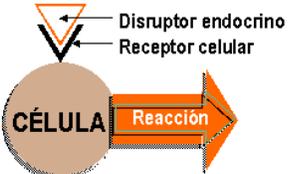
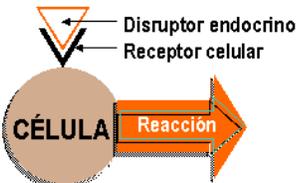
Existe una gran variedad de disruptores endocrinos como el dietilestilbestrol, los ftalatos, el tributil estaño, Bisfenol A, dioxinas, entre otros, los cuales se encontrarán en sustancias u objetos de uso cotidiano producidos por el hombre y en algunas sustancias que se encuentran de manera natural, como por ejemplo: insecticidas, detergentes, conservantes, pantallas UV, envases de alimentos, juguetes entre otros.

## **1.3 Mecanismo de acción de los disruptores endocrinos**

Los disruptores endocrinos tienen diferentes modos de actuar, dependiendo del tipo de Disruptor y la concentración en que se encuentran. Estas sustancias pueden imitar la acción de las hormonas, antagonizar la acción hormonal, alterar su patrón de síntesis y metabolismo o pueden modular los niveles de receptores correspondientes (11). Cabe destacar que estos Disruptores se unen a cualquier tipo

de receptor (12) ya sean receptores nucleares, de membrana, receptores para neurotransmisores y receptores huérfanos como por ejemplo el receptor del aril hidrocarburo (13).

En la siguiente figura se puede observar el mecanismo de acción de una reacción hormonal normal, versus como es el mecanismo de acción frente a la disrupción endocrina (14)

<p><b>REACCIÓN NORMAL</b></p> 	<p>Cuando hay una reacción hormonal normal, la hormona se une al receptor de la célula diana, desencadenándose la acción esperada.</p>
<p><b>REACCIÓN BLOQUEADA</b></p> 	<p>En la reacción de bloqueo, el disruptor endocrino interfiere en la acción de la hormona bloqueando la acción esperada.</p>
<p><b>REACCIÓN EXCESIVA</b></p> 	<p>Otra capacidad de los Disruptores endocrinos, es que, al unirse al receptor, este puede generar una acción más potente de lo normalmente esperado.</p>
<p><b>REACCIÓN INSUFICIENTE</b></p> 	<p>Los Disruptores endocrinos al unirse al receptor también pueden generar una reacción más débil de lo normal.</p>

**Figura 1.** Mecanismos de acción Disruptor endocrino (Ferloni A y col, 2008)

#### **1.4 Factores a considerar en la disrupción endocrina.**

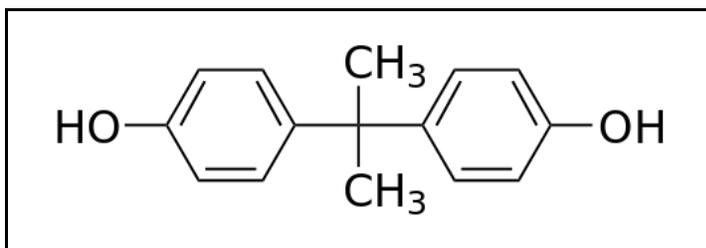
Dentro de estos factores encontramos:

- Edad de la exposición: Estudios demuestran que la etapa más vulnerable es en la etapa intrauterina versus la etapa de adultez, ya que en esta etapa, los organismos son más vulnerables a sustancias con efectos similares a las hormonas, debido a que los efectos protectores no se encuentran tan desarrollados. Un ejemplo de esto es la reparación del ADN, el sistema inmunológico, etc. Además de que se encuentra el metabolismo aumentado a diferencia de otras etapas del ciclo vital, en donde se puede potenciar el efecto de disrupción endocrina (13).
- Latencia de la exposición: Si estas ocurren desde etapas tempranas de la vida, pueden manifestarse en la vida adulta e incluso en la vejez.
- Dosis: Se refiere a la cual se expone el individuo, considerándose que a menores dosis de la sustancia se obtienen mayores efectos.
- Diversidad del mecanismo de acción: Son los que ejercen estos disruptores, ya que actúan en más de un mecanismo (Figura 1) (13).

## CAPÍTULO 2. BISFENOL A

### 2.1 ¿Qué es el Bisfenol A?

El Bisfenol A o también llamado BPA (4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano), es un compuesto químico que se obtiene por una reacción de condensación catalizada por ácidos o por álcalis, entre dos moléculas de fenol y una molécula de acetona en presencia de ácido clorhídrico, quedando su estructura química como presenta la Figura N°2 (15).



**Figura 2.** Estructura química Bisfenol A (García A y col, 2015)

El químico ruso Aleksandr Dianin, sintetizó el Bisfenol A por primera vez en el año 1891, pero no fue hasta el año 1936 donde se empezó a suponer sobre sus propiedades y actividad estrogénica (16). El Bisfenol A forma parte del grupo de los Disruptores Endocrinos (DE), por lo que se ha demostrado que tiene mayor afinidad por los receptores de estrógenos debido a que presenta una estructura similar al estradiol. De este modo actúa como Disruptor endocrino produciendo efectos estrogénicos. De la misma manera, hay evidencia donde también se ha demostrado que a bajas dosis de bisfenol A puede actuar como antagonista de estrógenos, es decir, ejerciendo los efectos opuesto (17).

En el año 2005 a nivel mundial fueron producidos 3 millones de toneladas de Bisfenol A, en donde cada año el consumo de este compuesto crece debido a la gran

demanda existente para su fabricación (71%), además del crecimiento de las industrias (18).

## **2.2 Aplicaciones, usos y exposición del Bisfenol A**

El Bisfenol A es un compuesto muy utilizado en industrias principalmente para la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi, las cuales se utilizan para recubrir la superficie interna de enlatados y bebidas. Fue en la década de 1950 cuando se observó que esta sustancia podía ser utilizada para dicha fabricación. El Policarbonato, es uno de los plásticos más utilizados por las empresas, en base a que tiene excelentes propiedades para la fabricación de productos debido a su dureza, buena estabilidad térmica y baja absorción de la humedad. Es por esto que podemos encontrar BPA en diversos productos como bolsas plásticas, envases de bebidas y comida, biberones de bebé, etc (19).

Estos plásticos de policarbonato, además, serán la base para fabricación de recipientes y envases como por ejemplo tapas de bebidas, botellas retornables, utensilios de cocina, entre otros. El punto en común de todos ellos es su contacto directo con los alimentos, en donde es clave el traspaso de moléculas de BPA (20).

Por otro lado, las resinas de epoxi son igualmente utilizadas por la industria debido a que posee gran resistencia mecánica, transparencia y estabilidad térmica, por ello podemos encontrar este compuesto en recubrimientos de enlatados de conserva (20), en donde también se menciona que los alimentos que están enlatados son enviados después de la esterilización a calentamiento, el cual puede producir la migración de BPA desde el revestimiento hasta el alimento (21).

El Bisfenol A tiene diferentes maneras de ingresar a nuestro organismo, esto es a través de vía oral, a través de la inhalación y a través del contacto directo en piel.

Sin embargo, se encuentra la vía oral como el principal traspaso de moléculas de BPA al organismo debido la ingesta de alimentos en contacto con el Bisfenol A (22).

A pesar que el Bisfenol A es poco soluble en agua, la exposición se da mayormente cuando este componente es lixiviado. La lixiviación es un proceso químico de extracción de sólido-líquido, en donde se extrae uno o más solutos de un sólido a través de un disolvente líquido. Esto sucede cuando los productos que contienen el BPA se someten a un proceso de calentamiento o de lavado continuamente (23). Por ello el Bisfenol A llega a los alimentos mediante variadas formas que pueden ser; al calentar los alimentos antes de servirlos mediante el uso del microondas (calor), al contacto con ácidos, al lavado de contenedores y al contacto prolongado entre el BPA y los alimentos. De este modo, todas estas condiciones predisponen a tener mayor lixiviación de los alimentos que se consumen (24).

Algunos estudios en donde se realizan mediciones en sangre en adultos, encontraron concentraciones de BPA no conjugado (forma biológicamente activa) entre 0,2 a 10 ng/mL (0,9- 44 nmol/ L). Sin embargo, este no representa más del 2% de BPA total en sangre, por lo cual su concentración en sangre no conjugada es <0,2 mL (0,9- 44 nmol/ L) (25).

Un estudio realizado por Lorber y *col.* en EE UU en el año 2015, demostró que la comida enlatada es una de las mayores fuentes de exposición de BPA, dando un resultado positivo de un 73% versus un 7% de alimentos frescos y congelados (26). Algunos de los alimentos donde también se encuentran altas concentraciones de BPA son los alimentos envasados como cereales, condimentos, snacks y helados (27).

Estudios han propuesto que la exposición del Bisfenol A es potencialmente dañino para la salud del ser humano, provocando por ejemplo algunos tipos de cánceres del aparato reproductor afectando tanto al sexo femenino como el masculino, provocando problemas de fertilidad, endometriosis, aumento de la inflamación, estrés oxidativo y trastornos metabólicos (28).

También en EE UU, han demostrado que el 95% de la población de adultos presentan bisfenol A en su orina al momento de monitorizarlos, debido al consumo de alimentos y agua con esta sustancia, la inhalación de polvo o el contacto de BPA con la piel (29).

### **2.3 Metabolismo y modo de acción del Bisfenol A**

Como se mencionó anteriormente, el BPA se traspasa principalmente por vía oral, donde ingresara al cuerpo humano por medio de los alimentos que se consumen. Luego que haya pasado a lo largo del tubo digestivo, llega al hígado donde este compuesto se metaboliza con mucha rapidez dejando como resultado un metabolito soluble llamado BPA-glucurónido, debido al efecto del primer paso en las paredes del intestino e hígado. Por otra parte, una cantidad pequeña de BPA reacciona con el sulfato, dando así como resultado BPA-Sulfato (30).

Es así donde se crean las formas conjugadas del Bisfenol A, está conjugación del BPA son metabolitos hormonales inactivos donde aproximadamente el 80% de la ingesta de Bisfenol A que se administra oralmente, será eliminado vía urinaria luego de las 5 horas de ingerirlo. Así mismo el BPA conjugado no manifiesta actividad estrogénica, por lo tanto, cuando el Bisfenol A es metabolizado, solo una mínima cantidad de este compuesto libre logra unirse a los receptores estrogénicos (ER), actuando como estrógeno débil (31). Es por esto que el BPA tiene afinidad por los receptores de estrógenos (ER) alfa y beta, sin embargo, estudios recientes han aclarado que el BPA tiene mayor afinidad al receptor asociado a estrógenos (ERR- $\gamma$ ) siendo ahí donde se desempeña como disruptor endocrino (32).

## **2. 4 Bisfenol A y tejido adiposo: Su relación con la obesidad.**

Este componente también se puede clasificar como un componente obesogénico, en donde se promueve de forma inoportuna la formación de lípidos, por lo cual se verá incrementado el desarrollo de tejido graso o también llamado proceso de adipogénesis I (33).

Varios estudios han reportado la asociación entre el Bisfenol A con la obesidad, donde se menciona que el BPA inhibe la liberación de adiponectina en los tejidos. La adiponectina es una molécula liberada por el tejido adiposo, que se encargan de regular el metabolismo energético del cuerpo humano, aumentando la sensibilidad a la insulina y reduciendo la inflamación de los tejidos lo cual va a prevenir que ocurran enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes mellitus y enfermedad coronaria (34). Es por esto que cualquier factor que intervenga y suprima en la secreción de la adiponectina, tal como el Bisfenol A, podría provocar un estado de insulino-resistencia y una mayor predisposición a tener alteraciones metabólicas, además de que esta sustancia promueve la diferenciación y proliferación de adipocitos, además de inducir una hipertrofia de estos (35).

Según un análisis realizado en EE UU en el año 2008, se observó la cantidad de adiponectina secretada por el tejido adiposo subcutáneo, visceral y tejido graso mamario bajo la exposición de Bisfenol A en dosis bajas, donde se obtuvo como resultado que a dosis de 0,1 y 1 nM, se suprime la liberación de adiponectina en todos los depósitos de tejido adiposo que fueron examinados (34).

Al mismo tiempo también se han observado estudios que correlacionan la cantidad de Bisfenol A urinario, con el Índice de Masa Corporal (IMC) y circunferencia de cintura, en donde relacionaron la circunferencia de cintura de adultos coreanos con las concentraciones urinarias de BPA, a través de un análisis de regresión lineal el cual reveló una asociación positiva entre estas dos partes (36).

## **2.5 Bisfenol A y otros tipos de enfermedades**

El Bisfenol A también se ha relacionado a múltiples enfermedades, en especial el cáncer en órganos hormono- dependientes como lo es el cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de testículos o cáncer a la tiroides (37).

En cuanto a las alteraciones metabólicas se ha relacionado además a enfermedades como la diabetes mellitus, en donde existe evidencia que se puede ver afectada la función de las células beta pancreáticas, posiblemente a través de la inhibición del receptor de la insulina (38).

También se ha asociado que personas que tengan mayor concentración de Bisfenol A en orina, aumenta 2 veces más el riesgo de enfermedades coronarias (38).

## **2.6 Simbología de los plásticos: Reconociendo el BPA.**

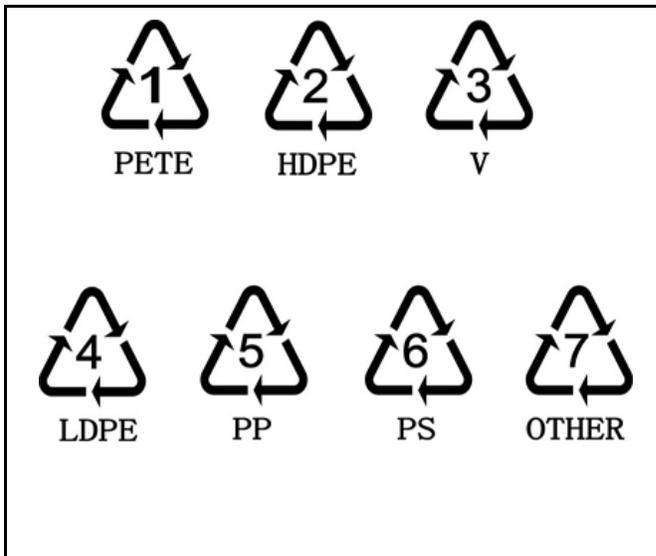
Si bien son los enlatados chilenos en donde se centra este estudio, de igual manera es importante saber cómo reconocer productos con BPA, como por ejemplo los plásticos.

Algunas de las industrias reconocen la preocupación en cuanto a una fabricación segura en base al tema de disrupción endocrina, y muchas de ellas están optando a no agregar BPA en sus productos. Es por esto que nace la opción de fabricar envases ya sea de metal, vidrio o plástico sin BPA dando origen al conocido “BPA free” simbología que se muestra en la figura 3. Sin embargo, el BPA presente en estos plásticos es reemplazado por el BPS o Bisfenol S y el BPF o Bisfenol F, lo cual se indica, son igual de tóxico que el BPA, dejando a dudas si realmente las medidas de prevención están siendo útiles.



**Figura 3.** Simbología BPA Free

Para poder reconocer en donde se encuentra el BPA, primero se debe conocer y entender la simbología plasmada en algunos productos, los cuales hacen referencia al material del cual está hecho cada uno y que por lo general, se encuentran al inferior de cada envase, (Figura 4) en donde son 7 tipos de plásticos los que se utilizan para la fabricación de productos.



**Figura 4.** Simbología de los plásticos

Dentro de la simbología de los plásticos se encuentra el símbolo 1, 2, 4 y 5 como los plásticos seguros, debido a su mayor capacidad para ser reciclados (39).

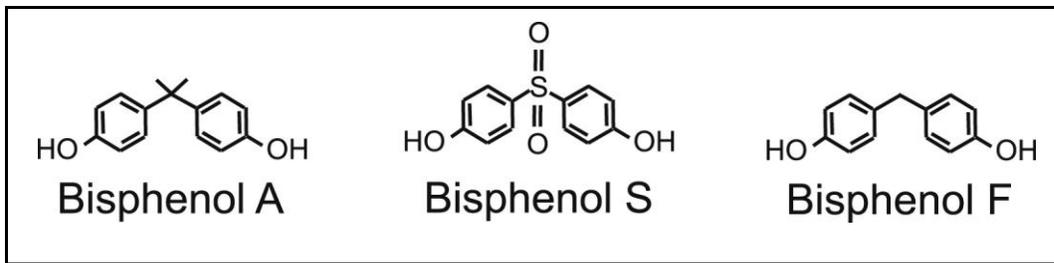
Sin embargo, los símbolos con los números 3, 6 y 7 son aquellos que se deben evitar, debido a su resistencia, difícil reciclado y liberación de toxinas (39), considerando el número 7 el símbolo de interés ya que productos con este símbolo, generalmente de policarbonato, son aquellos que liberan Bisfenol A en mayor cantidad, en especial si estos son calentados.

**Tabla 1:** Siglas de los plásticos

<b>Simbología</b>	<b>Significado</b>
PET o PETE 1	Polietileno tereftalato
HDPE 2	Polietileno de alta densidad
V o PVC 3	Vinílico o cloruro de polivinilo
LDPE 4	Polietileno de baja densidad
PP 5	Polipropileno
PS 6	Poliestireno
OTHER 7	Otros

### **2.7 Sustitutos del Bisfenol A: Bisfenol S y bisfenol F**

El Bisfenol S y Bisfenol F, son sustancias que se sintetizan a partir del BPA como lo muestra la figura 7.



**Figura 5.** Estructura química de bisfenol A, S y F (Mokra K y col, 2018)

Aún existe poca evidencia sobre los efectos de los sustitutos del BPA, sin embargo, un estudio realizado en Estados Unidos a 1521 individuos mayores a 20 años, para asociar los diferentes tipos de bisfenoles con la obesidad, indican que el BPS y el BPF no se asocian significativamente con esta patología, por el contrario del Bisfenol A que sí se encontró incidencia con la obesidad general tanto de IMC como obesidad abdominal de la población estudiada (40).

El Bisfenol A fue encontrado mayormente en hombres y en raza blanca; Por otro lado, el Bisfenol S, se asoció mayormente a negros no hispanos y personas con ingreso económico bajo (40).

Cabe destacar que también hay estudios *in vivo e in vitro* que relacionan disrupción endocrina en las hormonas tiroideas, en donde se encontraron estas moléculas unidas a los receptores de hormona tiroidea (Receptor de hormona tiroidea alfa y beta) en orden BPA>BPF>BPS (41).

Si bien esta medida de reemplazo de Bisfenol A por otras opciones se realiza para evitar ciertos riesgos, algunos estudios si relacionan estos reemplazos con algunos problemas, por lo cual aún no se puede asegurar que esto es la mejor opción, aún son necesarios más estudios para velar por la seguridad de la población mundial.

## **2.8 Bisfenol A en enlatados y factores que influyen en su migración**

Como ya se ha expuesto, los plásticos no son los únicos que contienen BPA, sino que también los enlatados debido a la fabricación de resinas epoxi, con las cuales se elabora el revestimiento de estos, para así prevenir la corrosión y migración de metales a los alimentos durante la estabilización térmica y su posterior almacenamiento (6). Se sabe que los productos enlatados tienen una vida útil larga, por lo cual la exposición entre alimento- revestimiento tendrá un tiempo prolongado de contacto, además de destacar que existen diferentes factores que afectan la cantidad de BPA en los alimentos.

Dentro de estos factores se encuentra la temperatura, en donde se sabe que al calentar este tipo de material, existe una mayor migración debido a la liberación de partículas de BPA.

Por otro lado, se encuentra el pH del alimento interno de los enlatados, en donde estudios han deducido que enlatados con un pH menor o igual a 3 se obtiene una mayor recuperación del Bisfenol A presente (42).

Un estudio realizado por Brotons y *col*, en el año 1995 mencionaron que los alimentos con pH ácidos serían menos propensos a lixiviar el bisfenol A al contenido del enlatado y por el contrario la migración de BPA se facilitará en condiciones alcalinas (43).

## CAPÍTULO 3: SITUACIÓN EN CHILE Y A NIVEL INTERNACIONAL

### 3.1 Legislación mundial y chilena

En Chile existe un panel de expertos nacionales en la disrupción endocrina, en donde en diciembre del 2014 se realizó una convocatoria para generar opiniones acerca de los criterios de identificación de disrupción endocrina, sin embargo, aún no se llega a un consenso a nivel país.

A nivel internacional, algunos países ya tienen normadas las concentraciones aceptables de bisfenol A en algunos de sus productos. Por ejemplo, en Japón, la ley de salubridad alimentaria indica que sus envases no deben superar el límite de 2,5 ppm en la migración de BPA/ alimento (31).

Otros países también se unen a la investigación y evaluación de posibles riesgos de esta sustancia. En EEUU según un cálculo realizado por el informe de evaluación provisional, se estimó que la exposición de BPA en adultos por contacto de esta sustancia con los alimentos a través de sus envases fue de 0,185  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal/día, mientras que en lactantes fue de 2,42  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal/día, sin embargo, un estudio realizado en roedores, se evaluó la toxicidad con un límite de 5 mg/kg (respaldado además por el NOAEL, el cual es un índice que toxicidad, en donde hay evaluaciones toxicológicas para derivar parámetros tóxicos) (31).

Canadá por su parte en el 2008 considero que el BPA era una sustancia capaz de afectar la salud humana, por lo cual en el 2009 seguía con su avance en la propuesta de reglamentación para prohibir productos como biberones que contengan BPA.

La unión europea por su parte realizó una actualización del reglamento N°10/2011 el 12 de febrero del 2018, en cuanto al uso de Bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos, en donde los límites de migración BPA/ alimento bajo de un 0,6 mg/kg de alimento (44) a un 0,05 mg/kg de alimento, quedando el reglamento actual como (UE) 2018/213 de la comisión europea (44). Se recalca además, que especifica en su reglamento que los

datos se deben ir re evaluando y actualizando, además de seguir con las investigaciones.

Países de américa latina también se unen a su vez a la no comercialización de productos con BPA, como Perú en noviembre del 2012, Argentina en marzo del 2012 (45) y Colombia en junio del 2013 en cuanto a productos que tengan contacto con los alimentos (46).

## CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA

### **4.1 Análisis de muestreo:**

En base a todo lo anteriormente visto y cómo afecta el BPA a la salud, se evaluará la presencia y concentración de Bisfenol A en los enlatados existentes en el mercado del país. Para realizar el estudio se utilizará cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y así poder llevar a cabo los análisis de detección.

Dentro de las muestras, se seleccionarán diferentes marcas de productos enlatados, en donde las marcas principales que se posicionan en Chile, son primeramente Robinson Crusoe y compañía Ltda, con una fabricación de un 54%, en segundo lugar las conservas Angelmó con un 25% y marcas propias con un 12% (47).

**4.2 Problemática:** Migración de BPA a alimentos internos de los enlatados.

**4.3 Justificación:** Revestimiento interno de enlatados se fabrica de resina epoxi en base a BPA.

### **4.4 Hipótesis:**

¿Son realmente seguras las concentraciones de bisfenol A en los enlatados chilenos?

### **4.5 Objetivo general:**

Diagnosticar concentración de BPA en los enlatados marinos y de frutas consumidos por los chilenos.

#### **4.6 Objetivos específicos:**

- Identificar la presencia y determinar las concentraciones de BPA que se han acumulado en productos enlatados del mar y de frutas.
- Verificar si las concentraciones encontradas de BPA cumplen con los límites de migración aceptable de BPA, guiándonos por límites de la Unión Europea.
- Verificar si el pH del alimento es un factor positivo para la migración de BPA.
- Asociar el contenido de BPA de las muestras, con la frecuencia de consumo de enlatados de la población de la Región Metropolitana.

#### **4.7 Diseño muestral**

En base a nuestro estudio, este consistirá en un estudio no experimental, dado que observaremos los fenómenos tal como ocurren sin intervenir en su desarrollo. Para el diseño muestral se seleccionarán 11 marcas de enlatados; 6 de ellos serán productos del mar como jurel, choritos o atún en agua y los otros 5 enlatados corresponderán a conservas de frutas, seleccionando a su vez 2 muestras de cada marca.

Estas muestras se seleccionarán de supermercados Híper Líder de la Región Metropolitana, debido a que lidera el ranking de ventas en supermercados del país, dado que se mantiene con una mayor facturación, alcanzando el 41,8% de su participación en el mercado nacional (48).

Para obtener un resultado estadístico fiable, se seleccionarán enlatados al azar en base a un muestreo de conglomerados. Se seleccionará un supermercado de la zona norte, centro, sur, oriente y occidente de Santiago de manera que la muestra sea representativa, quedando en total un universo muestral de 110 enlatados.

**Tabla 2:** Productos marinos

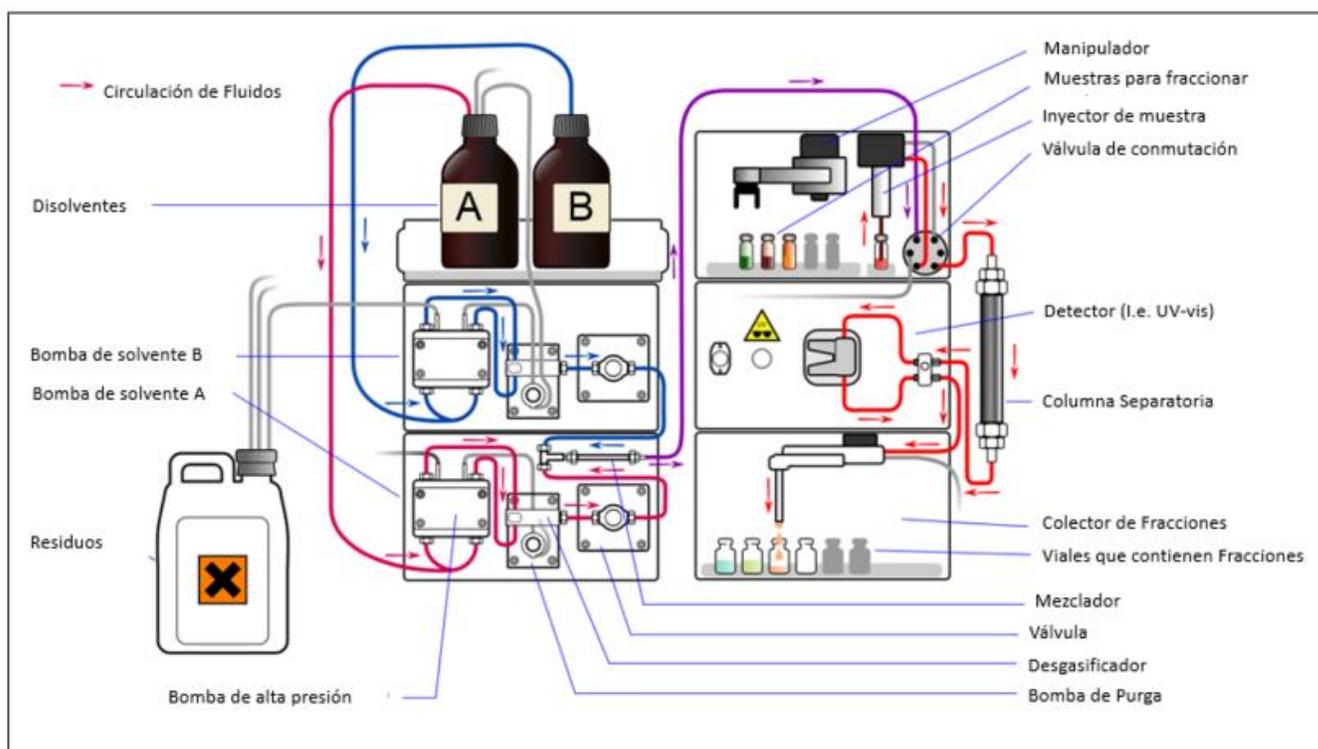
Presentación enlatado	Tipo de alimento	Marca	Peso neto	Peso drenado
	Jurel al natural	San José	425 g	300 g
	Jurel al natural	Líder	425 g	300 g
	Choritos en agua	Robinson Crusoe	190 g	100 g
	Atún lomitos en agua	Van Camps	184 g	120 g
	Atún lomitos en agua	Líder	185 g	120 g
	Atún lomitos en agua	Angelmo	170 g	120 g

**Tabla 3:** Frutas en conserva

Presentación enlatado	Tipo de alimento	Marca	Peso neto	Peso drenado
	Frutillas	Dos caballos	590 g	-
	Durazno en mitades	Líder	580 g	340 g
	Piña en trozos	Wasil	565 g	-
	Durazno en trozos	Regimel	560 g	-
	Coctel de frutas	Aconcagua	550 g	-

## 4.8 Diseño metodológico

Para analizar el BPA existente en los enlatados de origen marino y de conservas de frutas, se utilizará cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) (Figura 7) realizados con detección de fluorescencia (FD), para separar, identificar y cuantificar los componentes de la mezcla.



**Figura 6.** HPLC (Toppner K, Hansen D, Herbig E.)

Para la preparación de las muestras se utilizarán 2 enlatados de distinto lote para cada marca. Como fase móvil esta consta de acetonitrilo-agua (40:60)%. Como fase sólida se utilizará una columna Nova-Pack C18 Waters.

En cuanto a las condiciones del equipo se ocupará un caudal de 1,2 ml/min, con una temperatura de 40°C y una presión aproximada 567 psi.

Es importante mencionar que la metodología analítica de la preparación de la muestra y análisis de datos se basó en los estudios de Kang y *col.* realizado en el año 2005 (49) y también en el estudio realizado por C, Rodríguez en el año 2001 (50).

#### **4.9 Determinación del pH**

Se evaluará además si el pH de enlatados afectará la cantidad de Bisfenol A presente en el alimento, esto se realizará a través un pH- metro, el cual se calibrará previamente con soluciones buffer, en donde se introducirá el bulbo censor en el alimento.

#### **4.10 Materiales**

##### **Insumos Principales**

- Bisfenol A (>99%),CAS No. 80-05-7,Sigma-Aldrich
- Cartuchos de extracción de fase sólida; Sep-Pak plus Florisil
- Acetona, Sigma-Aldrich  $\geq 99,9\%$
- Acetonitrilo, Sigma-Aldrich  $\geq 99,5\%$
- Hexano, Fisher (85%)
- Metanol, Sigma-Aldrich  $\geq 99.9\%$
- n-heptano (%),Sigma-Aldrich
- 2 propanol, Sigma-Aldrich
- Sulfato de Sodio Anhidro, Fisher
- Agua HPLC grade
- Filtros Whatman GF/C y filtros de Nylon 0,45  $\mu\text{m}$

#### **4.11 Preparación de la muestra**

Para la preparación de la muestra se realizarán los siguientes pasos:

- 1.** Extraer 5 gramos de la porción sólida de los alimentos. Luego estos deben ser homogenizados por 2 minutos con 15 gr de sulfato de sodio y 50 ml de acetonitrilo.
- 2.** Las muestras ya homogeneizadas se deben filtrar con un filtro Whatman GF/C y el resto es enjuagado con 30 ml de acetonitrilo.
- 3.** Se debe agitar el filtrado vigorosamente durante 5 minutos con 50 ml de hexano saturado con acetonitrilo.
- 4.** La solución combinada debe reposar durante 15 minutos para que se separen las capas en donde la capa inferior es la de acetonitrilo.
- 5.** La capa de acetonitrilo se debe pasar a un vaso precipitado.
- 6.** La capa de hexano debe ser agitada con 50 ml de acetonitrilo nuevamente y la capa de acetonitrilo se le añade como la primera extracción dentro del vaso precipitado.
- 7.** Se debe añadir 10 ml de 2-propanol a las capas de acetonitrilo obtenidas.
- 8.** La solución de acetonitrilo se debe evaporar hasta que se seque donde se ocupara un flujo de nitrógeno a 40°C.
- 9.** Se debe disolver con 10 ml de acetona-n-heptano el residuo y luego se debe aplicar el extracto en el cartucho Florisil, donde previamente se debe condicionar con 10 ml de acetona-n-heptano. Para poder recuperar y aislar el BPA se deja reposando por 25 minutos.
- 10.** Se debe extraer el BPA de los cartuchos mediante 10 ml de acetona-n-heptano.
- 11.** La extracción de BPA se debe evaporar utilizando flujo de nitrógeno a 40°C.
- 12.** El residuo fue disuelto en 1.0 ml acetonitrilo-agua, luego 50 ul de la solución de muestra fueron inyectados en el sistema HPLC.

#### 4.12 Análisis de datos

Se debe preparar una solución BPA estándar, donde posteriormente la solución de se debe inyectar por triplicado al equipo HPLC.

Para cuantificar la cantidad de bisfenol A se debe preparar una solución de 50 mg/100 ml. Por medio de la solución que se preparará, se deben realizar soluciones de trabajo para generar una curva de calibración entre concentraciones de 0,01 y 0,000005 µg/ml.

Se debe utilizar agua-acetonitrilo (60/40) % como un solvente diluido para poder preparar las soluciones. Posteriormente se debe filtrar con una membrana de nylon 0,45 µm las soluciones estándares de cada concentración, donde las mismas se inyectarán en triplicado.

La curva de calibración área versus concentración (µg/ml) se debe realizar con el promedio de las áreas de las tres inyecciones. También se debe determinar el coeficiente de variación y la desviación estándar con el propósito de evaluar la precisión de la metodología utilizada y los límites de detección. Una vez que se obtenga la curva de calibración, se debe determinar el coeficiente de regresión lineal y la ecuación de la línea recta de la cual se estima la concentración de cada solución de BPA en las muestras de productos marinos y de frutas.

La ecuación que se utilizara para la determinación de la concentración de BPA presente en los enlatados estudiados será la siguiente:

$$Y = mX + b$$

Donde cada dato corresponderá:

Y = Área promedio bajo la curva

m= Pendiente de la recta

X= Concentración (µg/ml)

b= Intercepto

Al obtener los resultados del cromatograma se presentarán picos, los cuales nos proporcionará un área, esta debe ser sustituida en la ecuación antes mencionada para obtener las concentración de bisfenol A de los enlatados estudiados.

#### **4.13 Determinación del límite de cuantificación**

El límite de cuantificación es un parámetro que nos indica la concentración más baja que se puede determinar con una precisión y exactitud aceptables. Para determinar el LOQ se deben de definir por tanto los límites aceptables de precisión y exactitud. Para esto se prepararán soluciones diluidas de concentración ( $\mu\text{g/ml}$ ) conocida de BPA identificadas. Luego se deben inyectar en triplicado en el HPLC a las condiciones de análisis previamente mencionadas, este procedimiento se debe realizar hasta obtener una señal reproducible y que los valores del área bajo la curva presenta un coeficiente de variación del 5%.

#### **4.14 Determinación del porcentaje de recuperación**

Se determinará el porcentaje de recuperación para calcular el rendimiento del proceso de extracción y de la limpieza de la muestra. Para realizar este proceso, se debe añadir una cantidad conocida de cada estándar de bisfenol A identificado, a una muestra de los enlatados estudiados. Se realizará todo el procedimiento de extracción y de identificación. Se determinará la concentración de los estándares de bisfenol A añadidos a la muestra por medio de las curvas de calibración.

La fórmula que se utilizará para la determinación del porcentaje de recuperación será la siguiente:

## **% Recuperación**

Concentración de bisfenol A añadido obtenido de la curva ( $\mu\text{g/ml}$ ) x 100

---

Concentración real de bisfenol A añadido ( $\mu\text{g/ml}$ )

Los valores que se obtendrán de BPA al terminar el análisis de la muestra, serán comparados en base a la última actualización de los límites establecidos por la Comisión Europea, realizada el 2 de Febrero del 2018, en donde se establece que la migración a los alimentos procedentes de revestimientos y barnices aplicados a objetos o materiales, no superará un límite de migración específica de 0,05 mg de BPA por Kg de alimento (44).

### **4.15 Resultados esperados**

En resumen, se analizaron 11 marcas de enlatados más consumidos en la Región Metropolitana, una vez que fueron extraídas y purificadas las muestras, se procedió a colocarlas en la máquina, en donde se realizaron los cálculos de concentración de Bisfenol A.

#### **4.15.1 Presencia de Bisfenol A en enlatados**

Al ocupar la técnica HPLC dando positivo para la presencia de Bisfenol A, se procederá a presentar los resultados en una tabla que indique la presencia de mayor a menor cantidad de Bisfenol A, en la cual se describa el producto, presencia o no de la sustancia en cuestión, cantidad de Bisfenol A presente y si sobrepasa los límites establecidos según la unión Europea (0,05 mg/kg).



**Tabla 5.** Asociación pH versus cantidad de Bisfenol A en enlatados.

**Asociación pH versus cantidad de Bisfenol A**

Marca enlatado	Producto	Cantidad de Bisfenol A	pH presente	Resultados correlación

**Análisis estadístico**

Posterior a los datos ya ordenados en base a la finalidad, se realizará una comparación de las muestras de BPA entre los mismos productos con las diferentes marcas estudiadas a través de una prueba ANOVA, para determinar la existencia de diferencias significativas entre las muestras.

El análisis estadístico se realizará mediante el programa StatGraphics Centurion XVI.I, StatPoint Technologies, 2007.

Una vez que se obtenga el ranking de alimentos con mayor a menor cantidad de BPA de la muestra, se aplicará una encuesta de frecuencia de consumo alimentario (CFCA) para lograr estimar que marca de enlatados prefiere consumir la población, ya que puede existir una marca que contenga menor cantidad de Bisfenol A, pero que se consuma con mayor frecuencia de consumo versus la marca que contenga mayor cantidad de Bisfenol A y se consuma en menor frecuencia. El objetivo de la encuesta es conocer la frecuencia habitual de ingesta de un alimento o grupo de alimento durante un periodo de tiempo determinado. La lista de alimentos contenidos en el CFCA será asociado al fin del estudio, donde se entregará información global de la ingesta de enlatados tanto de origen marino como de fruta en conserva.

Estos datos se obtendrán a través de un muestreo por conveniencia mediante encuestas por internet, donde se permite seleccionar aquellos casos accesibles que acepten ser incluidos. Este tipo de muestreo tendrá la ventaja de reducir los costos y mayor eficiencia del estudio.

Los resultados se presentarán en una tabla que indique marca, producto, cantidad de Bisfenol A presente y frecuencia de consumo al mes.

**Tabla 6.** Frecuencia de consumo de enlatados en cuestión.

Frecuencia de consumo de enlatados en cuestión

Marca enlatado	Producto	Cantidad de Bisfenol A presente	Frecuencia de consumo al mes

Se evaluará además el consumo diario tolerable (TDI) para ver la cantidad de contaminante que puede ser ingerido, el cual se realiza con la siguiente fórmula:

$$\text{TDI: (Cantidad encontrada ug/ kg) (Kg ingeridos día)}$$

---

Peso corporal en kg

Una vez obtenidos los datos y en caso que se demostrara que el contenido de Bisfenol es muy alto, esta tesis podría servir para desarrollar nuevas políticas públicas en salud, una nueva reglamentación en cuanto al contenido de BPA que puedan traspasar al contenido alimenticio de los envases.

Otra opción es presentar nuestra tesis a ACHIPIA debido a que su objetivo prioritario es la inocuidad y la calidad alimentaria contribuyendo a disminuir los riesgos y peligros para la salud humana en cualquier eslabón de la cadena alimenticia.

#### **4.15.2 Ausencia de Bisfenol A**

En el supuesto caso que haya una ausencia de Bisfenol A en enlatados, permitirá a futuros investigadores saber que al estudiar alguno de los enlatados consumidos en Chile, estos mostraron una negativa a la presencia de estas sustancias. Por lo que podría concluir que los enlatados estudiados son inocuos.

## CAPÍTULO 5: PROYECCIONES

### 5.1 Discusión

Como se ha visto a lo largo de la investigación, el Bisfenol A puede causar diversos daños a la salud, si bien son muchos los países que se unen a establecer parámetros de migración de esta sustancia a alimentos y prohibir productos con BPA, Chile no se encuentra dentro de ellos. Se quiere hacer un hincapié a que en el reglamento sanitario de los alimentos en el párrafo III De los envases y utensilios, artículo 123, hace referencia a que los envases no deben ceder sustancias tóxicas, contaminantes o modificadores de los caracteres organolépticos o nutricionales de dicho producto. Volvemos a citar “Que modifiquen los caracteres organolépticos o nutricionales del producto” la pregunta es ¿Y la salud humana?, ¿Cuáles son esas sustancias tóxicas? ¿En qué cantidad permitidas están? Creemos que Chile debe prevenir y estudiar este tema tan controversial como lo es el Bisfenol A. Al relacionarse con enfermedades metabólicas como obesidad o diabetes, enfermedades que a nivel país están en aumento y fuera de control, ¿Por qué no dar paso a la duda si esto es uno de los factores que influyen en ello? Como dice una célebre frase “Si nueve de nosotros ven la misma información y concluyen lo mismo, el décimo hombre tiene que disentir. Por más improbable que parezca, el décimo debe investigar suponiendo que los demás están equivocados” (51).

En el caso que todos se equivoquen en que el Bisfenol A no hace daño, ¿Qué pasaría si es la clave de todo?

Si bien toda esta metodología es un supuesto, al realizarla en la realidad esperamos encontrar BPA en estos enlatados en base a evidencias que hemos recolectado respecto al tema, a pesar de que son investigaciones de hace 8 años, no existen estudios actuales al respecto. Como se mencionó durante el desarrollo de la investigación, Lorber y *col.* en EE. UU en el año 2010, demostró que la comida enlatada es una de las mayores fuentes de exposición de BPA, dando un resultado

positivo de un 73% versus un 7% de alimentos frescos y congelados (26), en donde realizaron un muestreo por conveniencia de alimentos comprados en Dallas, Texas. El muestreo implicó la recolección de 204 muestras de alimentos frescos, congelados y enlatados. Otro estudio también realizado por Rodríguez C, demostró también concentraciones de bisfenol A en enlatados (28 latas de muestras), en donde la cantidad depende del tipo de alimentos que contiene cada enlatado, aquellos con más concentración de esta sustancia fueron los enlatados de piña en conserva y los guisantes en conserva, en Puerto Rico, en el año 2010. (50)

## **5.2 Conclusión**

Como sabemos el sistema endocrino juega un papel importante en el cuerpo humano regulando la homeostasis del cuerpo, es decir, el equilibrio interno de este. Esto se realiza gracias a las hormonas, las cuales son moléculas orgánicas con gran especialización que se sintetizan en los órganos endocrinos en pequeñas cantidades, ejerciendo su acción sobre células blanco específicas. Se sabe también que existen sustancias externas a nuestro organismo, los cuales alteran este funcionamiento normal del sistema endocrino, conocidos como Disruptores endocrinos. Estos se encuentran en la mayoría de los objetos cotidianos utilizados por el hombre y existe una gran variedad de estas sustancias como por ejemplo el dietilestilbestrol, los ftalatos, el tributil estaño, Bisfenol A, dioxinas, entre otros. Centrándonos principalmente en el Bisfenol A, está una sustancia utilizada para los plásticos y resinas epoxis, en donde múltiples estudios demuestran que esta sustancia induce a patologías metabólicas como diabetes u obesidad, cáncer o problemas reproductivos.

La pregunta que debemos hacernos ¿El BPA es realmente seguro? Como se ha descrito, muchos países ya están tomando las precauciones necesarias, sin embargo, no todos los países se han unido a estas precauciones, por lo cual se debe tomar una postura general a nivel mundial por parte de los gobiernos para informar a

la población sobre los riesgos del BPA, las fuentes más frecuentes que lo contienen, etc.

La obesidad a nivel mundial si bien es multifactorial, podría ser progresiva en parte debido a la constante exposición desde hace décadas a esta sustancia sumándose además a los factores ya conocidos como sedentarismo, genética o ingesta elevada de alimentos calóricos.

En base a que los objetivos planteados en nuestro estudio y como se mencionó anteriormente se espera encontrar cantidad de Bisfenol A en enlatados, puesto que existen ya estudios relacionados con el mismo fin. Gracias al estudio quedará como manifiesto que sí existe migración de BPA al contenido interno de los enlatados estudiados y además se considerarán no inocuos al momento que sobrepasen los límites establecidos por la Unión Europea. Se identificará la frecuencia de consumo de la población con el objetivo de verificar que si existe una verdadera exposición del BPA relacionado a la ingesta de los alimentos estudiados, y si afecta o no a la salud del ser humano, en donde damos pie a que se realicen más estudios a nivel país respecto al tema ya sea midiendo migración de BPA en diversos tipos de alimentos o midiendo cantidad de BPA en la población chilena, como por ejemplo en la orina a través de espectrometría de masas.

Se verificará también si el pH del alimento es un factor positivo para la migración de BPA, identificando el modelo de regresión que más se ajuste a los resultados esperados otorgándole información a estudios posteriores.

En cuanto al proceso investigativo, señalamos que faltan muchos estudios a realizarse en Chile tanto en humanos como a nivel de industrias, en donde se busca principalmente con esta investigación, la prevención y mayor conocimiento sobre el tema. Cabe destacar además que este estudio no es determinante, ya que todo es influenciado y puede cambiar. El modelo que analizaremos y estudiaremos es aplicable en las condiciones ya dadas en el estudio.

### 5.3 Proyección

Si bien nos gustaría abordar mayor información respecto al tema se busca que futuramente:

- Se promuevan más estudios de investigación (ya sea en personas o alimentos).
- Alentar normativas que regulen el uso de los DE en productos, en especial aquellos que migren o tengan contacto con los alimentos.
- Informar a la población sobre los que están eligiendo (Leer envases, etiquetas, etc.) además de dar recomendaciones o guías para que elijan productos de manera informada y de mejor manera, por ejemplo:
  - Consumir alimentos frescos o menor cantidad de enlatados.
  - Elegir alimentos y bebidas en recipientes de vidrio o conservas, en caso que estas se elijan, ojala sea en contenedores de vidrio si es posible.
  - En el caso de consumir los enlatados drenar y enjuagar en lo posible el alimento interno para liberar el exceso de estas sustancias migradas desde el envase.
  - Elegir productos con sellos “libre de BPA o BPA free”

## BIBLIOGRAFÍA

### Introducción

(1) Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017.2017;[cited 14 June 2018]. Available from: <http://www.minsal.cl/>

(2) OMS | Nuevo informe sobre las sustancias químicas que perturban la función endocrina 2013 [cited 14 June 2018]. [online] Available at: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone\\_disrupting\\_20130219/es/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone_disrupting_20130219/es/)

(3) Carwile JL, Michels KB. Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006. Environ Res [Internet]. 2011;111(6):825–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676388> .envres.2011.05.014

(4) Do MT, Chang VC, Mendez MA, de Groh M. Urinary bisphenol A and obesity in adults: results from the Canadian Health Measures Survey. Heal Promot chronic Dis Prev Canada Res policy Pract [Internet]. 2017;37(12):403–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236378>

(5) Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama S, Honda K. Bisphenol A Accelerates Terminal Differentiation of 3T3-L1 Cells into Adipocytes through the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway. Toxicological Sciences, Volume 84, Issue 2, 1 April 2005, Pages 319–327. Available from: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi088>

(6) Taylor P, Yoshida T, Horie M, Hoshino Y, Nakazawa H, Yoshida T, et al. Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. (June 2014):37–41.

## **CAPÍTULO 1**

### **1.1 Sistema endocrino**

(7) Porth C. Fisiopatología: Salud-enfermedad: Un enfoque conceptual. 7ª ed. Madrid. Médica Panamericana 2006.

(8) Chernolutskiy A, Chung C. (2004). An evolutionary neuro-fuzzy framework for controlling an unmanned robot vehicle. AUVSI's Unmanned Systems North America 2004 - Proceedings, 153–166. <http://doi.org/10.4067/S0034-98872010001100015>

### **1.2 Disruptores endocrinos**

(9) Rivas A, Granada A, Jiménez M, Olea F, Olea N. Exposición humana a disruptores endocrinos. Ecosistemas [Internet]. 2004; XIII(3). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=54013304>).

(10) Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect. 1993;101:378--84).

(11) Acuático D, Invertebrados V. Disruptores Endocrinos. Disruptores [Internet]. 2013;1–6. Available from: [http://www.istas.ccoo.es/descargas/Actas CONDE 2005.pdf#page=13](http://www.istas.ccoo.es/descargas/Actas%20CONDE%202005.pdf#page=13).

### **1.3 Mecanismo de acción de los disruptores endocrinos**

(11) Acuático D, Invertebrados V. Disruptores Endocrinos. Disruptores [Internet]. 2013;1–6. Available from: [http://www.istas.ccoo.es/descargas/Actas CONDE 2005.pdf#page=13](http://www.istas.ccoo.es/descargas/Actas%20CONDE%202005.pdf#page=13).

(12) Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Gore AC. Productos químicos disruptores endocrinos: una declaración científica de la sociedad endocrina. *Endocrine Reviews*, 30 (4), 293-342. doi: 10.1210 / er.2009-0002.

(13) García-Mayor R, Larrañaga A, Docet Caamaño M, Lafuente A. Disruptores endocrinos y obesidad: Obesógenos. *Endocrinología y Nutrición*, 59(4), 261–267. <http://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.11.008>

(14) Los Disruptores Endócrinos: Un problema para la salud y el medio ambiente - Tercera Parte: Disruptores Endócrinos <http://www.estrucplan.com.ar/secciones/articulos/verarticulo.asp?IDArticulo=302>

#### **1.4 Factores a considerar en la disrupción endocrina.**

(13) García-Mayor R, Larrañaga A, Docet Caamaño M, Lafuente A. Disruptores endocrinos y obesidad: Obesógenos. *Endocrinología y Nutrición*, 59(4), 261–267. <http://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.11.008>

(13) García-Mayor R, Larrañaga A, Docet Caamaño M, Lafuente A. Disruptores endocrinos y obesidad: Obesógenos. *Endocrinología y Nutrición*, 59(4), 261–267. <http://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.11.008>

## **CAPÍTULO 2**

### **2. 1 Bisfenol A**

(15) García A, Gallego C, Font G. Toxicidad del Bisfenol A: Revisión. *Revistas de Toxicología* [Internet]. 2015; 32 (2): 144- 160. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91942717014>.

(16) Dodds EC, Lawson W, Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*.1936.137:996.Recuperado de:<https://www.nature.com/articles/137996a0#references>.

(17) Battocletti A. Controversias en la toxicidad crónica de los plásticos. [online] *Tendenciasenmedicina.com*.2011. Available at: [http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes39/art\\_26.pdf](http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes39/art_26.pdf) [Accessed 17 Oct. 2018].

(18) ¿Cómo desenmascarar al bisfenol A?. [homepage on the Internet]. España: Daphnia, Iistas; c2010 [updated 2018 May 16; cited 2018 Octubre 22]. Available from: <http://www.daphnia.es/revista/52/articulo/1002/Como-desenmascarar-al-bisfenol-A>

### **2.2 Aplicaciones, usos y exposición del Bisfenol A**

(19) Gatidou G, Thomaidis N, Stasinakis S, Lekkas D. Simultaneous determination of the endocrine disrupting compounds nonylphenol, nonylphenol ethoxylates, triclosan and bisphenol A in wastewater and sewage sludge by gas chromatography-mass spectrometry, *J Chromatogr A* (2007) 1138, 32-41.).

(20) Serrano N, Cabrera M, Olmedo P. Disruptores endocrinos. El caso particular de los xenobióticos estrogénicos. II Estrógenos sintéticos [Internet]. *Ojs.diffundit.com*.

2001 [cited 17 October 2018]. Available from:  
<http://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/426>

(21) Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of Bisphenol A from Food Can Lining upon Heating. *J Heal Sci* [Internet]. 2002;48(4):331–4. Available from:  
<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jhs/48.331?from=CrossRef>

(22) García J, Gallego C, Font G. Toxicidad del Bisfenol A: Revisión. [online] *Rev. Toxicol.* 2015. Available at: <http://ev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/hemeroteca/vol32-2/vol%2032-2-144-160.pdf> [Accessed 22 Oct. 2018].

(23) Hui Gao Bao-Jun Yang, Nan Li, Li-Min Feng, Xiao-Yu Shi, Wei-Hong Zhao. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives. *Medicine* (Baltimore). 2015; 94(1): e211. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569640>

(24) OMS. Estado actual de los conocimientos y medidas futuras de la OMS y la FAO [Internet]. who. 2009 [cited 17 October 2018]. Available from: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_05\\_Bisphenol\\_A\\_Nov09\\_sp.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_05_Bisphenol_A_Nov09_sp.pdf)

(25) Eladak S, Grisin T, Moison D, Guerquin M, Benachi, 2015. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. Elsevier. Volume 103, Issue 1, Pages 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.005>

(26) Lorber M, Schechter A, Paepke O, Shropshire W, Christensen K & Birnbaum L, 2015. Exposure assessment of adult intake of bisphenol A (BPA) with emphasis on canned food dietary exposures. *Environment international*.77:55-62.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4469126/>.

(27) Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A(BPA) in foodstuffs. EFSA Journal 2015.13:3978.

(28) Menale C, Piccolo T, Cirillo G, Calogero A, Papparella A, Mita L, Mita G. (2015). Bisphenol A effects on gene expression in adipocytes from children: Association with metabolic disorders. *Journal of Molecular Endocrinology*, 54(3), 289–303. <http://doi.org/10.1530/JME-14-0282>.

(29) Liu B, Lehmler J, Sun Y, Xu G, Liu Y, Zong G, Bao W. (2017). Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: analysis of a population-based, cross-sectional study. *The Lancet Planetary Health*, 1(3), e114–e122. [http://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30049-9](http://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30049-9)

### **2.3 Metabolismo y modo de acción del Bisfenol A**

(30) OMS. (2009). BISFENOL A (BPA) – Estado actual de los conocimientos y medidas futuras de la OMS y la FAO. Infosam, 5, 1–7. Retrieved from [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_05\\_Bisphenol\\_A\\_Nov09\\_sp.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_05_Bisphenol_A_Nov09_sp.pdf)

(31) Jennings H, Clemmons N. (2015). Exploring Social Determinants of Teen Pregnancy and Subsequent Teen Pregnancy Prevention Campaign of. *Visioning a Holistic Approach to Teen Pregnancy Prevention*. <http://rev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/hemeroteca/vol32-2/vol%2032-2-144-160.pdf>

(32) OMS. (2009). BISFENOL A (BPA) – Estado actual de los conocimientos y medidas futuras de la OMS y la FAO. Infosam, 5, 1–7. Retrieved from [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_05\\_Bisphenol\\_A\\_Nov09\\_sp.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_05_Bisphenol_A_Nov09_sp.pdf)

## 2.4 Bisfenol A y tejido adiposo

(33) García-Mayor R, Larrañaga A, Docet Caamaño M, Lafuente A. Disruptores endocrinos y obesidad: Obesógenos. *Endocrinol y Nutr.* 2012;59(4):261–7.

(34) Hugo R, Brandebourg D, Woo G, Loftus J, Alexander J, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives*, 116(12), 1642–1647. <http://doi.org/10.1289/ehp.11537>

(35) Heindel J, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Méndez A, Vom Saal F. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive Toxicology*, 68, 3–33. 2017. <http://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001>

(34) Hugo R, Brandebourg D, Woo G, Loftus J, Alexander J, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives*, 116(12), 1642–1647. <http://doi.org/10.1289/ehp.11537>

(36) Ko A, Hwang S, Park H, Kang S, Lee S, Hong H. Association between urinary bisphenol a and waist circumference in korean adults. *Toxicological Research*, 30 (1), 39–44. 2014. <http://doi.org/10.5487/TR.2014.30.1.039>.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007042/>

## 2.5 Bisfenol A y otros tipos de enfermedades

(37) Ferloni A, Aragone S, Pereiro N. Una aproximación a los disruptores endocrinos. <https://drive.google.com/drive/folders/1qXcHCwaKp77hPqCSDdVTNPPMBMFWOzNB>

(38) Ko A, Hwang S, Park H, Kang S, Lee S, Hong H. Association between urinary bisphenol a and waist circumference in korean adults. *Toxicological Research*, 30(1), 39–44. 2014. <http://doi.org/10.5487/TR.2014.30.1.039>

(38) Ko A, Hwang S, Park H, Kang S, Lee S, Hong H. Association between urinary bisphenol a and waist circumference in korean adults. *Toxicological Research*, 30 (1), 39–44. 2014. <http://doi.org/10.5487/TR.2014.30.1.039>

## 2.6 BPA free o libre de BPA

(39) Plus. Los siete símbolos del plástico. [cited 20 October 2018]. [online] Available at: <http://movistarplus.pe/mundo-plus/estilos-de-vida/reciclaje-los-siete-simbolos-del-plastico-y-el-proceso-de-reciclado-328>

## 2.7 Sustitutos del Bisfenol A: Bisfenol S y bisfenol F

(40) Heindel J, Blumberg B, Cave M, Mactinger R, Mantovani A, Mendez A, Vom Saal F. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive Toxicology*, 68, 3–33. 2017. <http://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001>

(40) Mokra K, Woźniak K, Bukowska B, Sicińska P, Michałowicz J. Low-concentration exposure to BPA, BPF and BPAF induces oxidative DNA bases lesions in human

peripheral blood mononuclear cells. *Chemosphere*, 201, 119–126.  
<http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.02.166>

(41) Feng Y, Jiao Z, Shi J, Li M, Guo Q, Shao B. Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. *Chemosphere*, 147, 9–19. 2016. <http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.081>

## **2.8 Bisfenol A en enlatados y factores que influyen en su migración**

(42) Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Importance of control of enzymatic degradation for determination of bisphenol A from fruits and vegetables. *Anal Chim Acta*. 2006;555(1):114–7.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267005014534>).

(43) Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environ Health Perspect*. 1995;103(6):608–12.

## **CAPÍTULO 3**

(31) OMS. (2009). BISFENOL A (BPA) – Estado actual de los conocimientos y medidas futuras de la OMS y la FAO. *Infosam*, 5, 1–7. Retrieved from [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_05\\_Bisphenol\\_A\\_Nov09\\_sp.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_05_Bisphenol_A_Nov09_sp.pdf)

(44) EUR-Lex - 32018R0213 - EN - EUR-Lex [Internet]. [Eur-lex.europa.eu](http://eur-lex.europa.eu). 2018 [cited 7 November 2018]. Available from: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2018.041.01.0006.01.SPA](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2018.041.01.0006.01.SPA)

(45) Prohíben la venta de mamaderas con BPA. [homepage on the Internet]. Argentina: Día a día; 2012c [updated 2018 Nov 16; cited 2018 Nov 8]. Available from: <http://www.diaadia.com.ar/argentina/prohiben-venta-mamaderas-con-bpa>.

(46) Ministerio de salud y protección social. Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. Colombia, Bogotá 2012 Dic 7. Retrieved from: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/normatividad/alimentos/resoluciones/resoluciones/2012/4143.PDF>

#### **CAPÍTULO 4**

(47) Productos enlatados se posicionan en Chile y el extranjero - Aqua [Internet]. Aqua. 2018 [cited 26 October 2018]. Available from: <://www.aqua.cl/2004/08/16/productos-enlatados-se-posicionan-en-chile-y-el-extranjero/>

(48) S.A.P. E. Facturación de supermercados crece 57% en cinco años [Internet]. El Mercurio Inversiones. 2018 [cited 26 October 2018]. Available from: <http://www.elmercurio.com/Inversiones/Noticias/Acciones/2016/09/12/Facturacion-de-supermercados-crece-57.aspx>.

(49) Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Importance of control of enzymatic degradation for determination of bisphenol A from fruits and vegetables. *Anal Chim Acta*. 2006;555(1):114–7.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267005014534>).

(50) Rodríguez C. Análisis del riesgo asociado al consumo del Bisfenol A (BPA) en vegetales y frutas enlatadas. Mayo 2010. Retrieved from [http://www.anagmendez.net/umet/pdf/biblioteca\\_tesisamb\\_rodriguezmatosc2010.pdf](http://www.anagmendez.net/umet/pdf/biblioteca_tesisamb_rodriguezmatosc2010.pdf)

(51) Frases de la película Guerra mundial Z. [homepage on the Internet]. JosVelasco. [updated 2018 Nov 16; cited 2018 Nov 8]. Available from: <https://frasesdelapelicula.com/guerra-mundial-z/>

# ANEXOS

## Anexo 1. Encuesta nacional de salud: Estado nutricional

