



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

TOXICIDAD DE LA BENZOFENONA

Autor: José Rafael Mengual Sánchez.

Tutora: Lorena María Ivorra Vilaplana.

Modalidad: Revisión bibliográfica.

Memoria de Trabajo Fin de Grado.

Departamento de Salud Pública.

Curso académico 2019-2020.

Convocatoria ordinaria de Junio.

RESUMEN.

Objetivos y alcance: El objetivo principal del trabajo es estudiar la toxicidad de la benzofenona en embarazadas. Concretamente, los objetivos específicos incluyen evaluar el riesgo ecológico de la benzofenona, determinar si la benzofenona produce efectos negativos en la salud humana, el estudio de la carcinogenicidad y genotoxicidad en ratas y ratones, y por último, evaluar los avances sobre los efectos disruptores endocrinos estrogénicos, androgénicos y receptores nucleares en filtros Ultravioleta (UV).

Metodología: Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos publicados en lengua inglesa sobre la toxicidad de la benzofenona y los efectos disruptores endocrinos. , se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos Medline (motor de búsqueda pubmed), The Cochrane Library, Elsevier, Science Direct, Google Académico y Crossref.

Resultados: En relación con el riesgo ecológico, cabe destacar que la BP no persiste en el agua, los sedimentos o el suelo. La Unión Europea (UE) aprobó un límite para la migración de 0,6 mg/kg. Además, existen estudios que prueban que la BP puede traspasar a materiales de envasado.

Por otra parte, no hay datos sobre la exposición por inhalación. En cuanto a la toxicidad se consideró que la BP no es genotóxica y el modo de acción de la carcinogenicidad en estudios orales es incierto. Los posibles disruptores endocrinos de los filtros UV tópicos que incluyen BP están involucrados en la interrupción del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Conclusiones: Sin embargo, y tras la revisión realizada en este estudio, se puede concluir que se necesitan más estudios que justifiquen la toxicidad de la benzofenona, y concretamente en embarazadas.

PALABRAS CLAVE: Benzofenona (BP), Toxicidad, Medio ambiente, Embarazadas.

ABSTRACT

Objectives and scope: The main objective of the work is to study the toxicity of benzophenone in pregnant women. Specially, the specific objectives include evaluating the ecological risk of benzophenone, determining whether benzophenone produces negative effects on human health, the study of carcinogenicity and genotoxicity in rats and mice, and finally, evaluating progress on endocrine disruptive effects: estrogenic, androgenic and nuclear receptors in ultraviolet (UV) filters.

Material and methods: A bibliographic review of articles published in English language on Benzophenone toxicity and endocrine disrupting effects has been performed. Likewise, a search was made in the following databases Medline (pubmed search engine), The Cochrane Library, Elsevier, Science Direct, Google Scholar and Crossref.

Results: In relation to ecological risk, it should be noted that BP does not persist in water, sediment or soil. The European Union (EU) for food approved an environmental limit of 0.6 mg / kg. In addition, there are studies that prove that BP can transfer to packaging materials.

Furthermore, there are no data on inhalation exposure. Regarding toxicity, it was considered that BP is not genotoxic and the mode of action of carcinogenicity in oral studies is uncertain. Potential endocrine disruptors of topical UV filters including BP are involved in disruption of the hypothalamic-pituitary-gonadal system

Conclusions: Finally, and following the results of this review, it can be concluded that more studies are needed to justify the toxicity of Benzophenone, and more particularly, in pregnant women.

KEYWORDS: Benzophenone (BP), Toxicity, Environment, Pregnant.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIALES Y MÉTODOS	11
4. RESULTADOS	12
4.1 Riesgo ecológico	12
4.2 Benzofenona en la alimentación	13
4.3 Efectos sobre la salud: Carcinogenicidad y genotoxicidad	15
4.4 Efectos disruptores endocrinos de los filtros Ultravioleta (UV)	16
4.4.1. Efectos disruptivos estrogénicos	16
4.4.2. Efectos disruptivos androgénicos	17
4.4.3. Efectos disruptivos sobre receptores nucleares	18
5. DISCUSIÓN	19
5.1 Caracterización del riesgo para la salud humana	19
5.2 Incertidumbres en la evaluación del riesgo para la salud humana ...	20

6. CONCLUSIONES	22
7. ANEXOS	23
Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de la benzofenona.....	23
Tabla 2. Resumen de características de los artículos incluidos.....	24
Tabla 3. Estimación de la exposición y márgenes de exposición a BP para la determinación del riesgo.....	27
Figura 1. Estructura química de la Benzofenona.....	29
Figura 2. Estrategia de búsqueda y selección de artículos relevantes.....	30
8. REFERENCIAS	31



1. INTRODUCCIÓN

La benzofenona (BP) es una cetona aromática (**Figura 1**). Es un compuesto importante en fotoquímica orgánica y perfumería. También se usa como reactivo en síntesis orgánica por sus propiedades ya que es moderadamente soluble en agua y libremente soluble en solventes orgánicos, además es un compuesto orgánico semi-volátil. Destacar que su punto de fusión es 49 °C y su punto de ebullición se encuentra entre 305 y 306 °C. (American Chemical Society, 2018) (**Tabla 1**).

Los seres humanos están expuestos de forma constante a diversos químicos, entre ellos la BP, a través del medio ambiente, la ingesta de alimentos, por inhalación, contacto directo y transmisión perinatal, es decir, placenta y leche materna (Heffernan et al., 2015).

Además, de acuerdo con el estudio de Braun *et al.* (2011), existe evidencia de que la exposición a ciertos químicos ambientales pueden contribuir al aumento de los trastornos del desarrollo infantil.

Hay muchos productos químicos encontrados en productos de cuidados personal (PCP) y artículos para el hogar a los que los humanos podrían estar expuestos (Egeghy et al., 2012). Esta situación de exposición a productos químicos continúa durante el embarazo, y esto puede tener efectos únicos en la madre y/o en el feto (Braun et al., 2014).

Las BP son una familia de compuestos ampliamente utilizados para proteger la piel y el cabello de la radiación ultravioleta (UV). Sin embargo, existe una creciente evidencia de que las BP pueden interferir con los sistemas endocrinos a través de la aplicación dérmica de productos que las contienen, como por ejemplo, agentes de protección solar (Vela-Soria F et al., 2011).

Además, la BP está presente en cosméticos de uso común (como por ejemplo esmalte de uñas y fragancias).

En un estudio donde se evaluaron los productos químicos liberados en el interior de residencias a partir de materiales de construcción y mobiliario se detectó BP en pintura interior a base de agua (Won y Luszyk 2011).

El Ministerio de Medio Ambiente y de Salud de Canadá ha llevado a cabo una evaluación para determinar si la BP puede presentar un riesgo para el medio ambiente o la salud humana.

En el estudio "Environment and Climate Change Canada Health Canada " el riesgo ecológico de la BP se caracterizó utilizando la clasificación de riesgo de de sustancias orgánicas (ERC). El ERC es un enfoque basado en el riesgo que emplea múltiples métricas tanto para el peligro como la exposición ambiental, usos en la comida, evaluación de los efectos de la salud, carcinogenicidad y genotoxicidad. Así, en 2008, se informó que se fabricaron menos de 1000 kg de benzofenona en Canadá y se informó que se importaron de 35.000 kg a 135.000 kg en Canadá.

Cabe destacar que las benzofenonas se producen naturalmente en el medio ambiente (en un número limitado de de frutas y plantas), pero también se fabrica sintéticamente (IARC 2013). Como funciones legalmente aceptadas, a nivel internacional, el Food Chemicals Codex (FCC) indica que la BP se puede usar como agente aromatizante (FCC USP 2016). Asimismo, organismos Europeos le atribuyen la función de ingrediente natural para la salud con un papel no medicinal para uso oral, solamente como potenciador del sabor. También se indica la ingesta diaria tolerable de 0,03 mg/kg pc/día de acuerdo con (EFSA 2009,2017). Mientras que en los Estados Unidos (EE.UU) la regulación permite el uso de BP en polímeros y artículos de caucho destinados para el uso de materiales de envasado.

En lo relativo a los filtros UV de tipo BP, destacar que comprenden aproximadamente 29 compuestos, aunque se desconocen las fuentes de algunos y solo unos pocos se han evaluado en relación con los mecanismos de disrupción

endocrina. Sin embargo, ha surgido preocupación sobre las posibles implicaciones de estos filtros para la salud humana, incluida la fecundidad y fertilidad, sobre todo relacionado con el uso generalizado en la población (incluido el uso por parte de los subgrupos de población vulnerables, como mujeres embarazadas y niños).

Aproximadamente el 10% de la dosis dérmica de BP-3 puede ser absorbida en la circulación sistémica (Jiang R et al, 1999), sirviendo como una ruta de exposición para los productos químicos como disruptores endocrinos (Schlunpf M et al, 2004).

En las últimas décadas, el progreso industrial ha introducido muchos productos químicos sintéticos nuevos como fenoles ambientales, parabenos, triclocarbán (TCB) y compuestos relacionados, algunos de los cuales son compuestos disruptores endocrinos conocidos. Los productos químicos como el bisfenol A (BPA), el triclosán, la benzofenona-3 (BP-3) y el metilparabeno se pueden encontrar en una amplia variedad de productos comerciales, incluidos productos para el cuidado personal, plásticos y productos farmacéuticos (Zoeller RT et al, 2012). Existen numerosas evidencias de que los fenoles, parabenos y triclocarban ambientales pueden alterar la función endocrina, inducir estrés oxidativo y causar otras alteraciones que pueden resultar en un crecimiento fetal o infantil reducido, parto prematuro, anomalías del tracto reproductivo, retrasos en el desarrollo neurológico, obesidad, alergias y asma, entre otros (Bukowska et al, 2003).

En relación a la exposición a estos químicos, investigaciones realizadas en Puerto Rico sugieren que las mujeres embarazadas pueden tener una mayor exposición a algunos fenoles o sus precursores, como el triclosán, la BP-3 y el 2,5-diclorofenol (2,5-DCP) en comparación con las mujeres en edad reproductiva de la población general de los EE.UU (Meeker et al, 2013). Ocurre así, que en comparación con los Estados Unidos, Puerto Rico tiene tasas más altas de parto prematuro, obesidad infantil y asma (Garza et al, 2011), así como obesidad, síndrome metabólico y diabetes en adultos (Pérez et al, 2008).

Los fenoles y los parabenos se encuentran entre los productos químicos utilizados en los PCP, siendo detectables en la población. Los fenoles detectados

regularmente en estudios de biomonitorio de exposición incluyen el triclosán (TCS), TCB, BP-3, BPA, bisfenol-S (BPS), 2,4-diclorofenol (2,4-DCP) y 2,5-DCP. Los parabenos, TCS y TCB se usan en PCP como jabones y maquillaje por sus propiedades antimicrobianas. El fenol BP-3 es un filtro UV y se usa en protectores solares, cosméticos y algunos plásticos. BPS es una alternativa común al BPA, y se encuentra en alimentos, plásticos y productos de papel. 2,4-DCP y 2,5-DCP son biomarcadores de un compuesto utilizado en bolas de naftalina y desodorantes de ambientes (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2017).

Debido a la detección de biomarcadores urinarios de exposición a estos químicos en prácticamente todas las personas evaluadas en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES). De estas encuestas se extrae la conclusión de que la exposición a ciertos fenoles (o sus precursores) y parabenos está muy extendida en los EE.UU. Finalmente se cree que el uso de productos de consumo y de cuidado personal contribuye a la exposición, pero esto no está claro debido a la falta de investigación hasta la fecha.

A continuación se detallan las normativas españolas y europeas para el uso de Benzofenona en productos cosméticos.

Según el Real Decreto 1599/1997 (de 17 de octubre, sobre productos cosméticos: primera parte) la benzofenona-5 (BP-5) está autorizada para su uso en los filtros UV de los productos cosméticos a una concentración máxima del 5%.

Mientras que en el marco de la legislación europea (Commission Regulation, 2017/238) el uso de BP-3 en productos cosméticos preparados para su uso externo se aprueba a concentraciones máximas del 6%, y además, debe incluirse en la etiqueta como se indica en el Anexo VI de la Regulación (EC) No 1223/2009: Contains Benzophenone-3.

2. OBJETIVOS

El **objetivo principal** del trabajo es estudiar la toxicidad de la benzofenona en embarazadas.

Los **objetivos específicos** han sido los siguientes:

- Evaluar el riesgo ecológico de la benzofenona;
- Determinar si la benzofenona produce efectos negativos en la salud humana;
- Estudiar la carcinogenicidad y genotoxicidad en un estudio en ratas y ratones;
- Evaluar avances sobre los efectos disruptores endocrinos estrogénicos, androgénicos y receptores nucleares en filtros Ultravioleta (UV).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos publicados en lengua inglesa sobre la toxicidad de la benzofenona y los efectos disruptores endocrinos.

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos Medline (motor de búsqueda pubmed), The Cochrane Library, Elsevier, Science Direct, Google Académico y Crossref. (**Figura 2**).

Los criterios de inclusión fueron:

- Estudios de cohorte y experimentales.
- Benzophenone aplicando los filtros humans, pregnant y publicaciones menores de 20 años de antigüedad.

Los criterios de exclusión:

- Repetición en una o más bases de datos del mismo artículo.
- Falta de especificidad con el objetivo del trabajo.
- Falta de resultados concluyentes.
- Necesidad de investigación adicional

Términos de búsqueda

- ❖ Ecuación Pubmed "Benzophenone"[All Fields] AND "pregnant" [All Fields] AND "humans"[MeSH Terms]
- ❖ Ecuación Web Of Science: TEMA: ("toxicity") AND TEMA: ("Benzophenone") AND TEMA: ("Pregnant")

4. RESULTADOS

A continuación se explican los resultados obtenidos. Para más información de las características de los artículos, véase la **Tabla 2**.

4.1 Riesgo ecológico

La sustancia que se está evaluando actualmente, la BP, fue revisada internacionalmente a través de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Por su parte, el Panel Científico de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA 2009, 2017) también realizó una evaluación toxicológica de la BP.

Se caracterizó utilizando la clasificación de riesgo ecológico de sustancias orgánicas (ERC) (ECCC 2016). Las clasificaciones ERC de riesgo para la BP se determinaron para el medio ambiente, presencia en los alimentos, carcinogenicidad y genotoxicidad y evaluación de los efectos disruptores endocrinos en los filtros UV.

Estas evaluaciones indicaron que no se espera que la BP se degrade rápidamente en el aire (vida media superior 2 días) y que tenderá a ser persistente en el mismo. Por otra parte, los modelos utilizados sugieren que la benzofenona no persiste en el agua, los sedimentos o el suelo (ECCC 2016).

Además, dados los bajos factores de bioconcentración y coeficiente de reparto octanol-agua (K_{ow}) la BP no se bioacumula significativamente en los organismos (ECCC 2016).

Según la base de clasificaciones de bajo riesgo y baja exposición del ERC, la BP se clasificó como sustancia de bajo potencial de riesgo ecológico. Por tanto, es poco probable que esta sustancia genere daños en el medio ambiente.

4.2 Benzofenona en la alimentación.

Según el estudio canadiense realizado por Mertens et al. (2016) no se identificaron niveles de BP presentes en los alimentos. Sin embargo, se han identificado varias fuentes dietéticas. Estas fuentes de BP incluyen la natural presencia de estas en algunos alimentos, en uso como aromatizante, en su migración de los materiales de envasado de alimentos, en su presencia en el agua potable y el pescado y más recientemente, su migración a biberones. (Mertens et al., 2016).

Como ya se indicado, la BP está presente naturalmente en algunos alimentos, incluidas las uvas de vino (moscatel), frutas tropicales y tés negros, y como agente saborizante de alimentos (IARC 2013). Sobre una comparación de los volúmenes de producción de diferentes países industrializados, se ha determinado que el consumo de BP como agente aromatizante de alimentos puede ser mayor que el de los alimentos que contienen BP de forma natural (OMS, 2002). Por su parte, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) estimó la ingesta media por persona de (BP) como agente aromatizante en los Estados Unidos en 11 ug/día (Lucas et al, 1999; WHO 2002).

Mientras que en Canadá, se ha limitado el uso de BP a algunos materiales de envasado de alimentos, para los cuales no hay contacto directo con los alimentos.

A nivel de la UE, la BP se usa como fotoiniciador en tintas curadas con UV (del 5% al 10%) que se aplican en el embalaje de alimentos de cartón (EFSA 2009, 2017; IARC 2013). El Comité Permanente de la UE para la Alimentación aprobó el límite de traspaso del envase a los alimentos que es de 0,6 mg/Kg para la BP y 4-metilbenzofenona. Además, advirtió a las asociaciones de la industria de la tinta y cartón de la UE que las tintas de impresión que contienen BP no son adecuadas para la impresión de envases de alimentos a menos que exista una barrera que bloquee su transferencia a los alimentos por contacto directo, y también a través de la fase gaseosa (UE 2009; IARC 2013).

También se ha demostrado que la BP migra de biberones hechos de materiales utilizados como sustitutos de policarbonato comprado en Bélgica (Mertens et al., 2016; Onghena et al., 2016).

En el estudio, se esterilizaron 24 biberones (se llenaron con agua hirviendo y se dejaron durante 10 minutos). Las botellas se llenaron con una fórmula simulante a 70°C durante 2 horas.

A pesar de que la BP se detectó en 4 botellas (materiales de polipropileno y silicona) con concentraciones promedio de BP de las terceras migraciones que van desde 9 a 97 ug/kg de fórmula, estos niveles se encuentran por debajo del límite de migración específico de la UE de 600 ug/kg establecido para plásticos.

Por otra parte, un conjunto de 6 botellas se analizó para una variedad de pruebas de duración (por ejemplo, microondas, esterilización por vapor y pruebas de agua para platos). De estas 6 botellas, la BP sólo se detectó en la botella de silicona a concentraciones que van desde <3,6 ug/kg (novena migración durante la prueba de microondas) a 58 ug/kg (primera migración durante la prueba de esterilización por vapor). La concentración más alta para la décima repetición fue de 22 ug/kg en el tratamiento con agua para lavar platos. En general, las migraciones máximas de BP ocurrieron durante las primeras migraciones de las pruebas, es decir, cuando los frascos eran nuevos. Los autores concluyeron que la migración de BP se asoció a botellas de polipropileno, Poliamida de Silicona (PA) y Polietersulfona (PES).

Como indica el IARC, Centro de Investigaciones sobre el Cáncer, se espera que la BP se absorba fácilmente a través de todas las vías de exposición (IARC 2013). Así, en un estudio realizado por Bronaugh et al. (1990) se determinó la absorción dérmica de BP en un estudio estudio in vivo en monos, que fue del 69% de la dosis aplicada a la piel ocluida en 24 horas. La absorción dérmica se redujo al 44% debido a la evaporación (Bronaugh et al, 1990).

4.3 Efectos sobre la salud: Carcinogenicidad y genotoxicidad.

La BP ha sido revisada por IARC (2013) y EFSA (2009,2017) en diferentes estudios donde se evaluó el riesgo de padecer cáncer por una exposición a BP y concluyeron que “existe evidencia suficiente en animales de experimentación de carcinogenicidad de benzofenona” según estudios orales crónicos en ratas y ratones. Además, calificaron la sustancia como “posiblemente carcinogénica para los humanos”.

La Agencia Europea de Seguridad alimentaria considera que la BP no es genotóxica, en dos estudios utilizaron los efectos renales tanto cancerosos como no cancerosos observados en ratas macho en el estudio de carcinogenicidad para obtener la dosis de referencia para un aumento del 10% en el efecto (BMDL 10). El valor más bajo de BMDL 10 para los efectos renales no cancerosos fue de 3,1 mg/kg pc día y el extremo inferior del rango de BMDL 10 para el cáncer de riñón se determinó como 19 mg kg pc/día. Como resultado se adoptó el BMDL 3,1 mg kg pc/día como el punto de partida más apropiado para el cálculo de la ingesta diaria tolerable (EFSA 2009, 2017).

La BP indujo cáncer en múltiples localizaciones tanto en ratas como en ratones en estudios crónicos orales. Sin embargo, el mecanismo de acción de la carcinogenicidad en los estudios orales es incierto (EFSA 2009, 2017).

En estudios in vitro la BP no fue mutagénica en cepas de *Salmonella typhimurium*. Además, en estudios en vivo, la BP no aumentó la frecuencia de micronúcleos en los eritrocitos de la médula ósea o de la sangre periférica en ratones después de inyecciones intraperitoneales y se concluyó que la benzofenona no tiene potencial genotóxico (EFSA 2009, 2017).

Por su parte, en el ensayo Comet, demostraron que la combinación de BP y luz solar causó daños en el ADN en la línea celular de queratinocitos humanos (Amar et al., 2015).

No hay datos disponibles sobre los efectos en la salud de la exposición por inhalación.

4.4 Efectos disruptores endocrinos de los filtros Ultravioleta (UV).

El filtro UV de productos químicos se caracteriza porque pueden absorber el efecto de la luz UV en el rango ultravioleta A (UVA) y ultravioleta B (UVB) con longitudes de onda específicas entre 320 y 400 nm, 290 y 320 nm, respectivamente.

Por este motivo, los filtros UV de tipo BP se han usado ampliamente en muchos cosméticos para proteger la piel de la luz UVA y UVB (Kuniuse et al., 2012). Sus estructuras moleculares tienen un andamio de diarilcetona con diferentes grupos sustitutos.

En el estudio de Zhang et al. (2011) se determinaron los filtros de benzotriazol y benzofenona en sedimentos y lodos de depuradora, detectándose residuos de BP en aguas residuales, aguas superficiales, suelos sedimentos, orina humana y leche materna.

A nivel del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal un estudio muestra como numerosos BP fueron identificados como disruptores endocrinos y estuvieron involucrados en la alteración de dicho sistema (Schlumpf et al., 2004).

Asimismo Morohoshi K et al. (2005) realizaron varios bioensayos in vivo, in vitro y métodos in silico, revelando que los BP mostraron múltiples efectos disruptores endocrinos hacia el receptor de estrógenos (ER), el receptor de andrógenos (AR), el receptor de progesterona (PR) y otros receptores nucleares.

4.4.1. Efectos disruptivos estrogénicos.

Los filtros UV tipo BP podrían causar muchos efectos disruptivo estrogénicos, de desarrollo y toxicidad reproductiva como lo revela el bioensayo basado en células de (Kunz PY; Galicia HF; Fent K, 2006).

En el estudio publicado por Weisbrod et al. (2007) se observó que BP-3 causa un efecto dosis dependiente, aumentando el peso uterino de ratas Long-Evans inmaduras por la activación de ER a y ER b. Mientras que BP-2 causó efectos estrogénicos como la inducción de vitelogenina (VTG) en peces.

La biotransformación o la transformación química de los BP pueden influir en sus efectos disruptores endocrinos. Así, BP-3 se puede metabolizar dentro del cuerpo humano, incluyendo varios metabolitos. Como revelaron Watanabe et al. (2015) en su estudio, los BP son capaces de convertirse en 4-hidroxibenzofenona después de una exposición a la luz del sol, lo que indica el riesgo estrogénico potencial del protector solar que contiene BP al entrar contacto directo con la piel.

4.4.2. Efectos disruptivos androgénicos

En el estudio de Cotton et al. (2003) la 2,4-dihidroxibenzofenona (BP-1), 2,2,4,4-tetrahidroxibenzofenona (BP-2) y 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (BP-3) no mostraron actividad agonista hacia el receptor de andrógenos (AR); sin embargo, Suzuki et al. (2005) demostraron en varios bioensayos celulares una actividad antiandrogénica y, además, mostraron cómo se producía una inhibición de la actividad de dihidrotestosterona. También se ha demostrado que los BP son capaces de alterar el nivel hormonal de testosterona durante el desarrollo masculino de ratones y ratas al inhibir la conversión de androstenediona en testosterona (Nashev LG et al., 2010).

Por su parte, los efectos disruptivos androgénicos de los BP se demostraron en el proceso de biotransformación. En efecto, BP-3 mostró una disminución de la actividad androgénica después del metabolismo mediado por microsomas hepáticos de rata y humanos. Y, por último, destacar que BP-1 fue el filtro UV anti-androgénico más potente (Watanabe Y et al., 2015).

4.4.3. Efectos disruptivos sobre receptores nucleares

Los BP también han demostrado efectos disruptivos hacia el receptor de progesterona (PR) y el receptor de la hormona tiroidea (THR). En el estudio publicado por Schreurs RHMM et al (2004), BP-3 exhibió efectos antagonistas a PR, mientras que en otro estudio se demostró que BP-2 era capaz de interferir con la hormona tiroidea (TH) en ratas (Shmutzler C et al,2007).

A pesar de que BP-3 no tiene capacidad para activar a PR, los BP también pueden afectar a la TH al inhibir la actividad de la Peroxidasa Tiroidea (TPO) o inactivarla, perturbando la biosíntesis de TH (Taurog A et al,1996). Así mismo, se demostró que BP-2 es un inhibidor muy potente de la actividad de TPO (Jarry H et al,2004).

El estudio de Schmutzler C et al. (2007), reveló que las ratas tratadas con BP-2 exhibieron una disminución de la tiroxina (T4) y un aumento de los niveles séricos de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Por otra parte, BP-2 perturbó la homeostasis del TH al inhibir o inactivar la TPO, esto lo revela la TPO recombinante humana transfectada de forma estable. Además, si se evalúa mediante un sistema de informes in vitro que contiene respuesta a la hormona tiroidea complicada del serotipo HLA-DR4, BP-2 y BP-3 pueden inducir actividad de luciferasa, mostrando actividad agonista hacia THR.

5. DISCUSIÓN

5.1 Caracterización del riesgo para la salud humana

La American Chemical Society (2018) estima que la población canadiense está expuesta a BPs vía oral y de manera crónica, a través de medios ambientales (polvo, aire interior de residencias, agua potable y suelo) y alimentos, a unas concentraciones de 0,0011 mg/kg pc día para adultos y 0,0045 mg kg pc/ día para niños pequeños. Mientras que las ingestas de exposición asociadas con la migración de BP de los biberones dieron como resultados ingestas orales que varían de 0,0015 a 0,051 mg/kg día para bebés de 0 a 1 meses de edad. Las ingestas de exposición para productos utilizados por los consumidores también se derivaron para cosméticos y pinturas como escenarios representativos. Las estimaciones se encuentran en la **Tabla 3**.

Se evidenció que la BP no es genotóxica ni in vitro ni in vivo. También se realizaron estudios dérmicos sobre la carcinogenicidad de la BP en ratones y pequeños grupos de conejos y no mostraron potencial carcinogénico. Sin embargo, la calidad de los estudios no pudo verificarse dada la limitada información en los informes publicados, además la extensión de los exámenes histológicos parece haber sido limitada.

Por tanto, para caracterizar el riesgo de la exposición cutánea diaria, se han utilizado los valores de BMDL10 de 3,1 y 19 mg/kg pc/día del estudio de carcinogenicidad oral crónica.

En la caracterización del riesgo de BP asociado con la exposición dérmica a corto plazo, se usa el NOAEL de 5 mg/kg pc/día para los efectos sobre la salud materna asociados con la interrupción temprana del embarazo y las reducciones en el peso corporal materno del estudio de toxicidad del desarrollo oral para adultos, y el NOAEL de 20 mg/kg pc/día del estudio de toxicidad oral de 28 días se usó para niños y adolescentes a la luz de la ausencia de investigaciones de toxicidad a corto

plazo. Además se aplicó un valor de absorción dérmica del 44% para la benzofenona, determinado en monos en condiciones desocupadas, a las estimaciones dérmicas para la extrapolación ruta a ruta desde la ruta cutánea a la oral.

Los márgenes de exposición calculados (MOE) asociados con los medios ambientales y los alimentos se consideran adecuados para abordar las incertidumbres en los efectos sobre la salud y las bases de datos de exposición. Del mismo modo, los MOE calculados para la benzofenona de los biberones también se consideran adecuados. Para los productos utilizados por los consumidores, solo las exposiciones dérmicas se caracterizan cuantitativamente por el riesgo, aunque se espera que las exposiciones por inhalación contribuyan aún más a estas exposiciones. Los MOE calculados asociados con los escenarios de uso de esmalte de uñas y pintura interior se consideran potencialmente inadecuados para abordar las incertidumbres en las bases de datos de exposición y efectos sobre la salud (**Tabla 3**).

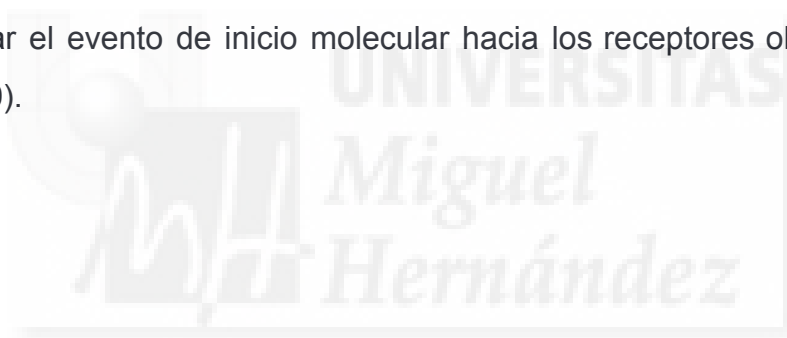
5.2 Incertidumbres en la evaluación del riesgo para la salud humana

Aunque existen algunas incertidumbres en la base de datos de efectos sobre la salud (por ejemplo; ningún estudio de inhalación disponible, detalles limitados para estudios dérmicos crónicos y modo de acción desconocido de carcinogenicidad), existe una gran confianza en el mundo científico de que la carcinogenicidad, los efectos renales y hepáticos son puntos finales críticos para BP. También existe un grado de incertidumbre elevado con respecto al metabolismo de la BP absorbida por vía cutánea y la extrapolación de los niveles efectos críticos de los estudios orales a la vía de exposición cutánea. Sin embargo, la extrapolación de la vía oral a dérmica se considera apropiada a falta de nuevos estudios.

Además, tampoco hay certezas en relación al potencial carcinogénico de la BP a través de la vía dérmica de exposición en combinación con la luz solar, lo que podría generar metabolitos más tóxicos.

Con la continua demanda de cosméticos, plásticos y diversos productos industriales que contienen filtros UV, se incrementará la producción y aplicación de dichos filtros. Para una mejor evaluación del riesgo de estos productos químicos y sus metabolitos, el interés sobre los filtros UV se está convirtiendo en un punto clave de investigación. Las vías de resultado adversas de los filtros UV emergentes deben estar bien caracterizadas por su posible alteración del eje endocrino hipotálamo-hipófisis-gonadal. Aunque hay estudios in vivo e in vitro que han investigado los efectos adversos de los filtros UV, el mecanismo derivado de la disrupción endocrina debe explorarse más a nivel atómico.

Atendiendo al papel versátil de la toxicología para el estudio de las propiedades fisicoquímicas de contaminantes orgánicos y sus interacciones con diversas biomoléculas, se deben realizar más estudios in silico, principalmente para filtros UV para investigar el evento de inicio molecular hacia los receptores objetivo (Nashev LG et al, 2010).



6. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta todas las líneas de evidencia disponibles, existe un bajo de riesgo de daño al medio ambiente por BP. Así, se puede afirmar que esta no se incorpora al medio ambiente en cantidad, concentración o en condiciones que tienen o pueden tener un efecto nocivo. Tampoco se ha evidenciado en los estudios consultados un efecto inmediato o a largo plazo, de ninguno de sus componentes o metabolitos, que constituyan o pueden constituir un peligro para el medio ambiente del que depende la vida.

Tras la revisión de los posibles disruptores endocrinos de los filtros UV tópicos que incluyen BP, se puede concluir que estos filtros UV generalmente están involucrados en la interrupción del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal. Según lo revelado por los ensayos, la exposición a estos productos químicos interrumpe los efectos disruptivos tales como los efectos disruptores estrogénicos, los efectos disruptores androgénicos, así como los efectos disruptivos hacia TR, PR.

Los niveles detectables de varias de las BP investigadas en el líquido amniótico humano, así como en la sangre fetal y del cordón umbilical, requieren investigaciones adicionales de las propiedades toxicocinéticas y potenciales de alteración endocrina de estos compuestos para una mejor evaluación del riesgo para el feto en desarrollo.

Destacar que para determinar la posible toxicidad derivada de la BP se necesitan más estudios e investigación por ser un tema reciente y novedoso. Por último, añadir que los ensayos en embarazadas de la toxicidad de la BP son escasos debido al peligro que supone administrar fármacos a este grupo poblacional por los posibles efectos teratogénicos.

7. ANEXOS

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de la benzofenona.

Propiedad	Valor
Estado físico	Cristales blancos
Punto de ebullición (°C)	304,5
Punto de fusión (°C)	48,5
Presión de vapor (Pa)	0,257
Solubilidad en agua (mg/L)	137

Fuente: American Chemical Society, 2018.

Tabla 2. Resumen de características de los artículos incluidos.

Autores	Año	Tamaño muestral	Tipo de estudio	Resultados	Conclusiones
Ashrap P, et al.	2018	1.003 mujeres embarazadas	Cohorte	Las concentraciones detectables de triclocarban, fenol y parabeno entre las mujeres embarazadas fueron más altas que los niveles medidos en mujeres en edad reproductiva.	Los resultados sugieren varias fuentes de exposición a estos compuestos y puede ayudar a informar para reducir la exposición.
Aker AM, et al	2018	1.600 mujeres	Cohorte	Se observó una disminución de la triyodotironina total (T3) en relación con un aumento de IQR en benzofenona-3.	Ciertos fenoles y parabenos se han asociado con niveles alterados de la hormona tiroidea durante el embarazo. Se requiere investigación

					adicional para determinar los diferentes mecanismos.
Liu H, et al	2018	644 mujeres	Cohorte	Se investigaron las asociaciones de medidas de parabenos urinarios, triclosán y benzofenonas con la presión arterial durante el embarazo y se evaluó si las asociaciones fueron modificadas por el sexo fetal.	El triclosán y la exposición a benzofenona pueden estar asociados con la presión arterial durante el embarazo de manera diferente al sexo fetal.
Krause M, et al	2018	200 mujeres	Cohorte	La BP-1, BP-3, 4-MBP y 4-HBP se detectaron en muestras de líquido amniótico, sangre	Los niveles detectables de varias benzofenonas requieren investigaciones

				de cordón y en sangre fetal.	adicionales.
Wang JP, et al	2016	No aparece tamaño muestral	Experimental	Se estudió la toxicidad Ultravioleta de benzofenona sobre los efectos disruptivos estrogénicos, androgénicos y de receptores nucleares.	Los filtros Ultravioleta que incluyen benzofenonas están relacionados con la interrupción del sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal.
Vela-Soria F et al	2011	No aparece tamaño muestral	Experimental	Se examinó la exposición humana a las BP ya que pueden interferir con el sistema endocrino.	Pocos estudios han examinado la aparición de BP en humanos.

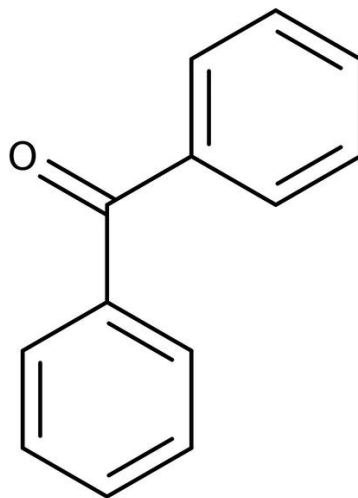
Tabla 3. Estimación de la exposición y márgenes de exposición a BP para la determinación del riesgo.

Fuente	Edad	Vía	Estimación de exposición (mg/kg·pc/día o mg/kg·pc/evento)	Nivel de efecto crítico oral (mg / kg pc / día)	Márgenes de exposición (MOE)
Medios ambientales y alimentos (diarios)	Niño	Oral	0,0045	3,1 (efectos renales no cancerosos)	688
	Adulto		0,0011		2 800
	Niño		0,0045	19 (cáncer de riñón)	4 210
	Adulto		0,0011		17 200
Biberones	Infancia	Oral	0,0015-0,051	20 (efectos renales y hepáticos no cancerosos)	393-13 500
Esmalte de uñas (por exposición)	Adulto	Dérmica	0,0014-0,072	5 (toxicidad materna en el estudio del desarrollo)	69-3 570
Esmalte de uñas (por exposición)	Adolescente	Dérmica	0,0017-0,085	20 (efectos renales y hepáticos no cancerosos)	235-11 800
Esmalte de uñas (por exposición)	Niño	Dérmica	0,0009-0,043	20 (efectos renales y hepáticos no cancerosos)	465-22 200

Fragancia (diario)	Adulto	Dérmica	0,01	3,1 (efectos renales no cancerosos) 19 (cáncer de riñón)	310 1.900
Limpiador del cuerpo (diario)	Adulto	Dérmica	0,0029	3,1 (efectos renales no cancerosos) 19 (cáncer de riñón)	1 069 6 552
Limpiador del cuerpo (diario)	Adolescente	Dérmica	0,0024	3,1 (efectos renales no cancerosos) 19 (cáncer de riñón)	1 292 7 917
Pintura interior (por exposición, poco frecuente)	Adulto	Dérmica	0,067	5 (toxicidad materna en el estudio del desarrollo)	75

Fuente: *Elaboración propia, 2020.*

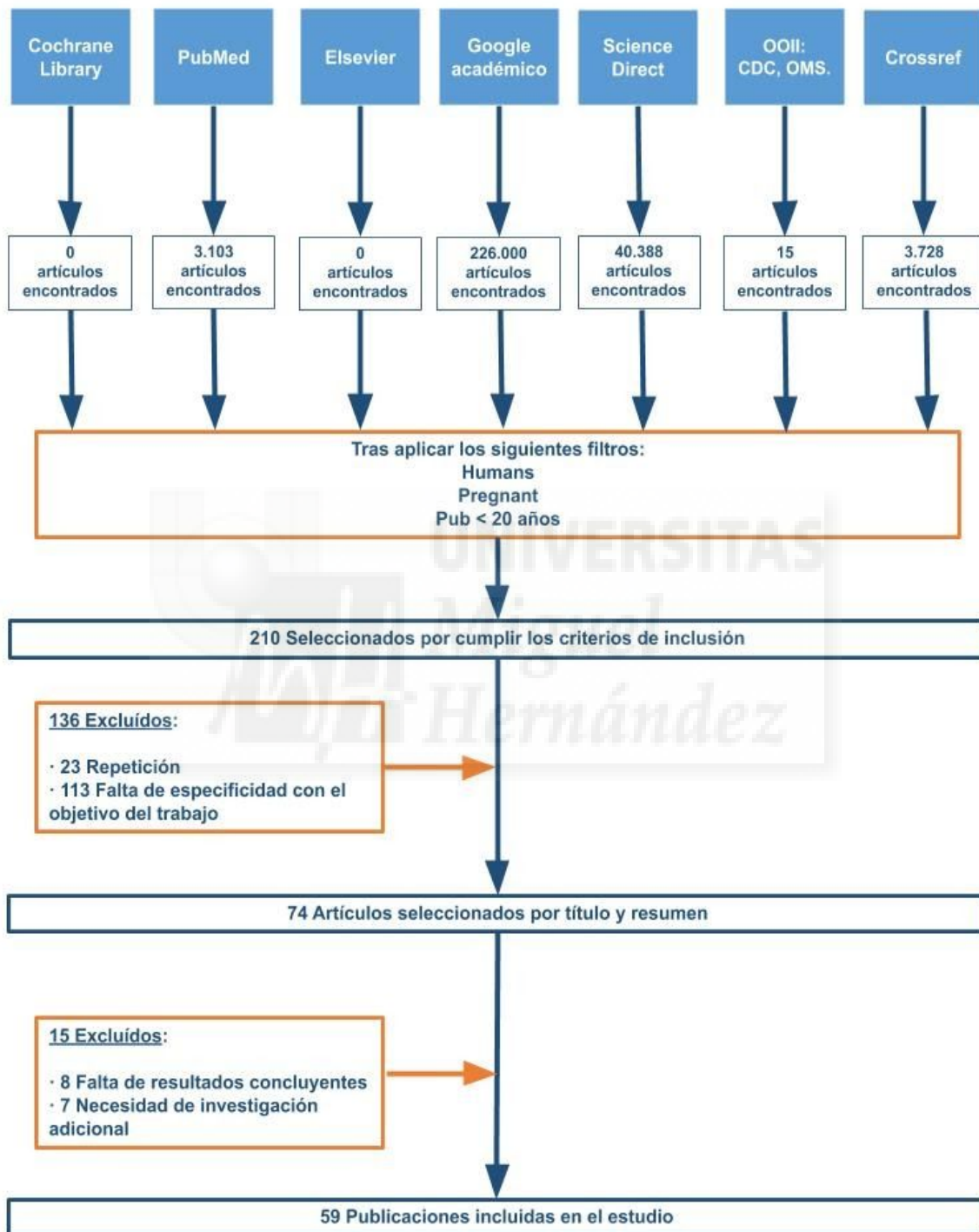
Figura 1. Estructura química de la Benzofenona.



Fuente: FisherScientific, Benzophenone 99%.



Figura 2. Estrategia de búsqueda y selección de artículos relevantes.



Fuente: *Elaboración propia.*

8. REFERENCIAS

American Chemical Society. 2018. Proyecto de evaluación de detección Metanona,difenil-(benzofenona). Health Canada: Medio ambiente y cambio climático Canadá. [Google Scholar]

Amar SK, Goyal S, Mujtaba SF, Dwivedi A, Kushwaha HN, Verma A, Chopra D, Chaturvedi RK, Ray RS. 2015. Papel de las reacciones tipo I y tipo II en el daño del ADN y la activación de la caspasa 3 a través de la vía mitocondrial inducida por la benzofenona fotosensibilizada. Toxicol Lett. 235 (2): 84-95.

Ashrap P, J Watkins DJ, Calafat AM, Ye X, Rosario Z, Brown P ,et al. Concentraciones elevadas de triclocarbán, fenol y parabenos urinarios en mujeres embarazadas en el norte de Puerto Rico:predictores y tendencias. 2018; 990-1002. doi: 10. 1016 [PubMed]

Aker AM, Jhons L, McElrath TF, Cantonwine DE, Mukherjee B, Meeker JD. Asociaciones entre los biomarcadores urinarios de fenol y parabenos maternos y las hormonas maternas durante el embarazo: un estudio de medidas repetidas. 2018 ; 341-349. doi: 10.1016 [PubMed]

Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN, et al. 2011b. Impacto de la exposición temprana al bisfenol a en el comportamiento y la función ejecutiva en niños . Pediatría 128 : 873–882. [PubMed] [Google Scholar]

Back Louis GM, Kannan K, Sapra KJ, Maisog J, Sundaram R. Concentraciones urinarias de filtros de radiación ultravioleta de tipo benzofenona y fecundidad de parejas. 2014 ; 1168-75. doi: 10.1093 [PubMed]

Centros de Control y Prevención de Enfermedades. 2009. Cuarto informe sobre exposición humana a productos químicos ambientales . Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. [Google Scholar]

Calafat AM, Valentin-Blasini L, Ye X. 2015. Tendencias en la exposición a productos químicos en el cuidado personal y productos de consumo . Curr Environ Health Rep 2 : 348–355. [PubMed] [Google Scholar]

Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Cuarto informe nacional sobre exposición humana a productos químicos ambientales, tablas actualizadas, enero de 2017. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC); Atlanta, GA: 2017. [Google Scholar]

Canadá. 1999. Ley de Protección Ambiental de Canadá, 1999. SC 1999, c. 33. Gaceta de Canadá, Parte III, vol. 22, no. 3)

Egeghy PP, Judson R, Gangwal S, Mosher S, Smith D, Vail J, Cohen Hubal EA. El panorama de datos de exposición para productos químicos manufacturados. Sci Total Environ. 2012; 414 : 159-166. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.10.046> . [PubMed] [Google Scholar]

[EFSA] Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. 2009. Evaluación toxicológica de benzofenona. Opinión científica del panel sobre materiales en contacto con alimentos, enzimas, saborizantes y auxiliares tecnológicos (CEF). Pregunta N ° EFSA-Q-2009–411. Adoptado el 14 de mayo de 2009. The European Food Safety Authority Journal . 1104: 1–30. [accedido el 8 de Abril de 2020]

[EFSA] Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. 2017. Seguridad de la benzofenona para ser utilizada como saborizante. Opinión científica del panel sobre materiales en contacto con alimentos, enzimas, saborizantes y auxiliares tecnológicos (CEF). EFSA-Q-2016-00425. Adoptado el 20 de septiembre de 2017. The European Food Safety Authority Journal . 15 (11): 5013 [consultado el 8 de enero del 2020].

[ECCC] Medio ambiente y cambio climático Canadá 2016a. Enfoque de la ciencia ecológica: clasificación de riesgo ecológico de sustancias orgánicas.

[ECCC] Medio Ambiente y Cambio Climático Canadá. 2016b. Gatineau (QC): Datos utilizados para crear perfiles de riesgo y exposición específicos de sustancias y asignar clasificaciones de riesgo en la Clasificación de riesgo ecológico de sustancias orgánicas. Gatineau (QC). Disponible en: eccc.substances.eccc@canada.ca .

[FCC-USP] Food Chemicals Codex 10th edition 2016-2017

Garza JR, Pérez EA, Prelip M, McCarthy WJ, Feldman JM, Canino G, et al. 2011. Ocurrencia y correlatos de sobrepeso y obesidad entre los jóvenes isleños puertorriqueños . Ethn Dis 21 : 163–169. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

Heffernan AL, Baduel C, Toms LM, Calafat AM, Ye X, Hobson P, et al. 2015. Uso de muestras agrupadas para evaluar la exposición humana a parabenos, benzofenona-3 y triclosán en Queensland, Australia . Ent. Int. 85 : 77–83. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

[IARC] Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. 2013. Benzofenona . Monografías de IARC sobre la evaluación de riesgos cancerígenos para los humanos. No. 101, pág. 285-304. [accedido el 30 de Abril de 2020].

Jarry H., Christoffel J., Rimoldi G., Koch L., Wuttke W. Actividad disruptiva endocrina multi-orgánica de la pantalla UV benzofenona 2 (BP2) en ratas adultas ovariectomizadas después de 5 días de tratamiento. Toxicología. 2004; 205 : 87–93. doi: 10.1016 / j.tox.2004.06.040. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Ko A, Kang HS, Park JH, Kwon JE, Moon GI, Hwang MS, Hwang IG. 2016. La asociación entre las concentraciones urinarias de benzofenona y el uso de productos para el cuidado personal en adultos coreanos. Arch Environ Contam Toxicol. 70 (4): 640-6.

Kunisue T., Chen Z., Buck Louis GM, Sundaram R., Hediger ML, Sun L., Kannan K. Concentraciones urinarias de filtros UV de tipo benzofenona en mujeres estadounidenses y su asociación con la endometriosis. *Reinar. Sci. Technol.* 2012; 46 : 4624–4632. doi: 10.1021 / es204415a. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Krause M, Frederiksen H, Sundberg K, Jorgensen FS, Jensen LN, Norgaard P, et al. Presencia de benzofenonas comúnmente utilizadas como filtros y absorbentes UV en muestras paternas maternas y fetales. 2018; 51-60. doi: 10.1016 [PubMed]

Loretz L, Api AM, Barraj L, Burdick J, Davis DA, Dressler W, Gilberti E, Jarrett G, Mann S, Pan YHL, Re T, Renskers K, Scrafford C, Vater S. 2006. Datos de exposición para productos de cuidado personal : Laca para el cabello, perfume en aerosol, base líquida, champú, gel de baño y antitranspirante sólido. *Food Chem Toxicol* 44: 2008-2018.

Liu H, Li J, Xia W, Zhang B, Peng Y, Li Y, et al. Cambios en la presión arterial durante el embarazo en relación con las concentraciones urinarias de parabenos, triclosán y benzofenona: un estudio de medidas repetidas. 2019; 185-192. doi: 10.1016

Meeker JD, Cantonwine DE, Rivera-Gonzalez LO, Ferguson KK, Mukherjee B, Calafat AM, et al. 2013. Distribución, variabilidad y predictores de concentraciones urinarias de fenoles y parabenos entre mujeres embarazadas en puerto rico . *Environ Sci Technol* 47 : 3439–3447. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

Mertens B, Van Hoeck E, Blaude MN, Simon C, Onghena M, Vandermarken T, Van Langenhove K, Demaegdt H, Vandermeiren K, Covaci A, Scippo ML, Elskens M, Van Loco J. 2016. Evaluación de los riesgos potenciales para la salud de sustancias que migran de biberones de reemplazo de policarbonato. *Food Chem Toxicol.* 97: 108-119.

Marie C., Cabut S., Vendittelli F., Sauvant-Rochat MP Cambios en el uso de cosméticos durante el embarazo y la percepción del riesgo por parte de las mujeres. En t. J. Environ. Res. Salud pública. 2016; 13 : 383. doi: 10.3390 / ijerph13040383. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Morohoshi K., Yamamoto H., Kamata R., Shiraishi F., Koda T., Morita M. Actividad estrogénica de 37 componentes de lociones comerciales de protección solar evaluadas por ensayos in vitro. Toxicol in vitro 2005; 19 : 457–469. doi: 10.1016 / j.tiv.2005.01.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Número de registro del Chemical Abstracts Service (CAS RN) es propiedad de la American Chemical Society.

<https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/screening-assessment-benzophenone.htm>

Nashev LG, Schuster D., Laggner C., Sodha S., Langer T., Wolber G., Odermatt A. El filtro UV benzofenona-1 inhibe la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3: detección virtual como estrategia para identificar posibles productos químicos disruptores endocrinos. Biochem. Pharmacol 2010; 79 : 1189-1199. doi: 10.1016 / j.bcp.2009.12.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2002. Evaluación de ciertos aditivos alimentarios y contaminantes: alcoholes secundarios sustituidos aromáticos, cetonas y ésteres relacionados. Ginebra (CH): Organización Mundial de la Salud, Programa Internacional sobre Seguridad Química . (Serie de aditivos alimentarios de la OMS: 48).

Onghena M, Van Hoeck E, Negreira N, Quiryne L, Van Loco J, Covaci A. 2016. Evaluación de la migración de productos químicos de biberones en condiciones de prueba estandarizadas y de duración. Food Addit Contam Parte A Chem Anal Control Expo Evaluación de riesgos. 33 (5): 893-904.

Pérez CM, Guzmán M, Ortiz AP, Estrella M, Valle Y, Pérez N, et al. 2008. Prevalencia del síndrome metabólico en san juan, puerto rico . *Ethn Dis* 18 : 434–441. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

Rodríguez-Fuentes G., Sandoval-Gío JJ, Arroyo-Silva A., Noreña-Barroso E., Escalante-Herrera KS, Olvera-Espinosa F. Evaluación de los efectos del estrés estrogénico y oxidativo del filtro UV 3-benzofenona en el pez cebra (*Danio rerio*) embriones de eleutero. *Ecotoxicol Reinar. Saf* 2015; 115 : 14-18. doi: 10.1016 / j.ecoenv.2015.01.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, y col. Actividad endocrina y toxicidad para el desarrollo de los filtros UV cosméticos: una actualización. *Toxicología*. 2004; 205 (1-2): 113–122. [PubMed] [Google Scholar]

Schmutzler C., Bacinski A., Gotthardt I., Huhne K., Ambrugger P., Klammer H., Schlecht C., Hoang-Vu C., Grütters A., Wuttke W., et al. El filtro ultravioleta benzofenona 2 interfiere con el eje de la hormona tiroidea en ratas y es un potente inhibidor in vitro de la peroxidasa tiroidea recombinante humana. *Endocrinología*. 2007; 148 : 2835–2844. doi: 10.1210 / en.2006-1280. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Schreurs RHMM, Sonneveld E., Jansen JHJ, Seinen W., Burg BVD Interacción de almizcles policíclicos y filtros UV con el receptor de estrógenos (ER), el receptor de andrógenos (AR) y el receptor de progesterona (PR) en bioensayos genéticos informadores. *Toxicol Sci*. 2004; 83 : 264–272. doi: 10.1093 / toxsci / kfi035. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[UE] Unión Europea. 2011. Reglamento (UE) no 10/2011 de la Comisión, de 14 de enero de 2011, sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos. [accedido el 8 de Marzo de 2020].

Vela-Soria F, Jiménez Díaz I, Rodríguez-Gómez R, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navalón A, et al. Determinación de benzofenonas en muestras de tejido placentario

humano mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem. *SD*.2011;85(4):1848-855.

Watkins DJ, Ferguson KK, Anzalota Del Toro LV, Alshawabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD. 2015. Asociaciones entre las concentraciones urinarias de fenol y parabeno y los marcadores de estrés oxidativo e inflamación entre mujeres embarazadas en puerto rico . *Int J Hyg Environ Health* 218 : 212–219. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

Won D, Lusztyk E. 2011. Recopilación de datos sobre productos químicos liberados al aire interior de residencias a partir de materiales de construcción y mobiliario. Reporte final. Ottawa (ON): NRC. 158 p. Informe No. B3332. 2.

Weisbrod CJ, Kunz PY, Zenker AK, Fent K. Efectos del filtro UV benzofenona-2 en la reproducción en peces. *Toxicol Appl. Pharmacol* 2007; 225 : 255–266. doi: 10.1016 / j.taap.2007.08.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Watanabe Y., Kojima H., Takeuchi S., Uramaru N., Sanoh S., Sugihara K., Kitamura S., Ohta S. Metabolismo del filtro UV benzofenona-3 por microsomas hepáticos de rata y humanos y su efecto sobre la actividad disruptora endocrina. *Toxicol Appl. Pharmacol* 2015; 282 : 119-128. doi: 10.1016 / j.taap.2014.12.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Wang JP, Pan L, Wu SM, Lu LL, Xu Y, Zhu Y, et al. Avances recientes en los efectos disruptores endocrinos de los filtros UV. 2016; 13 (8): 782. doi: 10.3390 [PubMed]

Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. 2012. Productos químicos disruptores endocrinos y protección de la salud pública: una declaración de principios de la sociedad endocrina . *Endocrinología* 153 : 4097–4110. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

Zhang Z., Ren N., Li YF, Kunisue T., Gao D., Kannan K. Determinación de filtros UV de benzotriazol y benzofenona en sedimentos y lodos de depuradora. *Reinar. Sci.*

Technol. 2011; 45 : 3909–3916. doi: 10.1021 / es2004057. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

