



**Escuela de Salud Pública de México
Instituto Nacional de Salud Pública**

**Maestría en Salud Pública
Área de Concentración en Nutrición**

**Generación:
2011-2013**

**Modalidad de titulación:
Artículo publicable**

**Fuentes dietéticas de exposición a ftalatos
en mujeres del norte de México**

**Alumna:
L.N. Laura Ibet Ortiz Gómez**

Cuernavaca, Morelos, México. 31 de Julio de 2015



ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

FUENTES DIETÉTICAS DE EXPOSICIÓN A FTALATOS
EN MUJERES DEL NORTE DE MÉXICO

Artículo para obtener el grado de
Maestría en Salud Pública
con Área de Concentración en Nutrición

Alumna:

L.N. Laura Ibet Ortiz Gómez

Miembros del comité de tesis:

Director

M. en C. Raúl Ulises Hernández Ramírez

Asesores

Dr.PH. Lizbeth López Carrillo
M. en C. Michelle Azucena Romero Franco

Lectora:

Dra. Angélica García Martínez

Cuernavaca, Morelos, México. 31 de Julio de 2015

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS	
Población de estudio	5
Entrevistas y toma de muestras	6
Información dietética	6
Determinación de metabolitos urinarios de ftalatos	7
Análisis estadísticos	8
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
ANEXOS	22
Tabla 1. Características seleccionadas y concentraciones de metabolitos de ftalatos en la población de estudio	23
Tabla 2. Grupos de alimentos y su correlación con los niveles urinarios de metabolitos de ftalatos	24
Tabla 3. Alimentos asociados con los niveles urinarios de metabolitos de ftalatos	25
AGRADECIMIENTOS	26

RESUMEN

Antecedentes. Los ftalatos son compuestos químicos, con una amplia gama de usos industriales (fabricación de recipientes plásticos, cosméticos, equipo médico, etc.), que debido a su actividad disruptora endócrina podrían contribuir al desarrollo de diversas enfermedades hormono-dependientes. El consumo de alimentos contaminados con ftalatos es considerada su principal fuente de exposición en la población general.

Objetivo. Identificar las fuentes dietéticas de exposición a ftalatos en mujeres mayores de 20 años residentes del norte de México.

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio de corte transversal con 221 mujeres que fueron entrevistadas sobre la frecuencia de consumo de alimentos. Se determinaron por medio de HPLC-MS/MS las concentraciones urinarias de: mono-etil ftalato (MEP), mono-n-butil ftalato (MBP), mono-iso-butil ftalato (MiBP), mono-bencil ftalato (MBzP), mono-3-carboxipropil ftalato (MCPP), y algunos metabolitos de di-2-etilhexil ftalato (DEHP): mono-2-etilhexil ftalato (MEHP), mono-2-etil-5-hidroxihexil ftalato (MEHHP), mono-2-etil-5-oxoetil MEOHP y mono-2-etil-5-carboxipentil ftalato (MECPP). Se construyeron modelos de regresión multivariados para evaluar la asociación entre el consumo de alimentos y las concentraciones urinarias de metabolitos de ftalatos. Para reducir

la probabilidad de falsos positivos por múltiples comparaciones el *valor p* se corrigió usando el método de tasa de falso descubrimiento, estableciendo como valor de significancia $p < 0.05$.

Resultados. De un total de 119 alimentos y 14 platillos, sólo jugo de naranja, sandía, papaya, piña, chayote y aguacate se asociaron significativamente de manera positiva con los niveles urinarios de MBzP. Por su parte, los frijoles, presentaron una asociación inversa con MBzP y MCPP.

Conclusiones. Estos hallazgos sugieren por una parte que algunos alimentos podrían ser vehículo de ftalatos y por la otra, que algunos otros podrían jugar un papel en su metabolismo.

Palabras clave: *ftalatos, dieta, exposición, México, mujeres.*

INTRODUCCIÓN

Los ftalatos son un grupo de compuestos químicos industriales que son incorporados al plástico para incrementar su flexibilidad. Los ftalatos de bajo peso molecular (BPM), como el dietil ftalato (DEP), di-n-butil ftalato (DBP) y butil bencil ftalato (BBzP) se utilizan principalmente en la elaboración de productos de uso personal (cosméticos, cremas corporales, etc.), lacas y barnices; mientras que los de alto peso molecular (APM), como di-iso-butil ftalato (DiBP), di-isononil ftalato (DiNP), di-isodecil-ftalato (DiDP), di-n-octil ftalato (DnOP) y di-2-etilhexil ftalato (DEHP), son utilizados para la elaboración de empaques de comida, bolsas para almacenar sangre y dispositivos médicos.¹⁻⁴

Los ftalatos están distribuidos de manera ubicua en el ambiente y se ha documentado su exposición dérmica, inhalatoria y por la vía parenteral. El metabolismo de los ftalatos consta de dos etapas (hidrólisis y conjugación) y se eliminan en su mayoría en menos de 48 horas. Los ftalatos de BPM, son excretados principalmente por vía urinaria como monoésteres; mientras que los de APM requieren varias biotransformaciones, incluyendo la oxidación antes de que se excreten en la orina y heces. Existe poca información sobre su distribución corporal, sin embargo, se ha observado su presencia en orina, leche materna, saliva, fluidos folicular ováricos, plasma seminal y fluido amniótico.^{1,4}

En diversos estudios en animales y humanos se ha identi-

ficado que la exposición a varios ftalatos se asocia con efectos a la salud reproductiva y del desarrollo, en los sistemas respiratorio y metabólico, así como también, con el riesgo de cáncer de mama.^{1,5-9}

Algunos alimentos podrían ser vehículo de diversos ftalatos ya que se encuentran en los materiales utilizados en empaques, embalajes, recubrimiento de las latas, envases de cartón tipo Tetra Brik, plásticos protectores y tinta de la etiqueta.¹⁰⁻¹² Debido a que los ftalatos no se encuentran químicamente unidos al policloruro de vinilo (PVC) pueden migrar al alimento.³ Adicionalmente, otros factores como la temperatura, el periodo de almacenamiento (tiempo en contacto con el embalaje) y el contenido lipídico de los alimentos determinan dicha migración.^{3,10} No obstante, sólo unas pocas investigaciones han evaluado, con resultados inconsistentes, la relación entre la ingestión de alimentos y la carga corporal de ftalatos.¹¹

En población mexicana, se han identificado varias fuentes de exposición a ftalatos, incluyendo la utilización de biberones, mordederas, vasos entrenadores, chupones, juguetes blandos,¹² materiales utilizados en procedimientos quirúrgicos,¹³ latas de alimentos,¹⁴ recipientes plásticos^{14,15} y productos de uso personal.^{15,16} Sin embargo, se desconoce la contribución de la dieta a esta exposición. Por tal razón, el objetivo del presente estudio fue identificar las potenciales fuentes dietéticas de exposición a estos compuestos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se realizó un estudio transversal en 221 mujeres sanas, mayores de 20 años, sin antecedente de algún tipo de cáncer y con una residencia mínima de 12 meses en estados del norte de México (Chihuahua, Coahuila, Durango, Nuevo León y Sonora) al momento de la entrevista. Las mujeres fueron identificadas a través del marco muestral maestro utilizado para las Encuestas Nacionales de Salud de México,¹⁷ el cual consiste en agrupar áreas geoestadísticas básicas (AGEB), las cuales se conforman por manzanas (20-80) en zonas urbanas y extensiones de aproximadamente 10,000 hectáreas con límites naturales identificables en las áreas rurales. De manera aleatoria se seleccionaron las AGEB's, y dentro de éstas, las manzanas en las cuales se visitaron sistemáticamente las viviendas, identificando a las mujeres elegibles. En caso de no existir alguna mujer elegible, se seleccionó en forma sistemática otra vivienda; en contraste, cuando hubo más de una mujer que cumpliera con los criterios de inclusión, se realizó una selección aleatoria. Se obtuvo una tasa de respuesta del 99.9%. El proyecto fue aprobado por los comités de investigación, bioseguridad y ética del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Para información más detallada sobre la metodología utilizada para la selección de la población de estudio y recolección de la información se puede consultar el artículo de López-Carrillo y Col (2010).⁶

Entrevistas y toma de muestras

Previo consentimiento informado, las participantes fueron entrevistadas en sus hogares por personal entrenado sobre su información sociodemográfica (estado, edad, escolaridad, ocupación, etc.), dietética y se tomaron mediciones de peso y talla para el cálculo del IMC (kg/m^2). Asimismo, el día de la entrevista se solicitó un muestra de la primera orina del día en recipientes estériles de polipropileno (Medegen®). Las muestras fueron refrigeradas y transportadas al INSP, en donde se almacenaron a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ hasta el momento de su análisis.

Información dietética

La información sobre la dieta se obtuvo mediante una versión del cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos original que fue validado para la población mexicana.¹⁸ Dicho instrumento incluye porciones pre-establecidas de 119 alimentos y 14 platillos típicos, con 10 opciones de frecuencia de consumo las cuales van desde “*nunca*” hasta “*6 o más veces al día*”. A partir de los datos obtenidos, se estimó la frecuencia diaria de consumo de alimentos (porciones/día), individuales y agrupados en: leche y derivados; leguminosas y semillas; frutas, huevos, carnes y embutidos; verduras, cereales y dulces; bebidas, grasas y aceites; y platillos típicos. Así mismo, se multiplicó el peso (gramos) de la porción estandarizada, para obtener el consumo total del alimento respectivo.

Determinación de metabolitos urinarios de ftalatos

En el INSP, se prepararon alícuotas de 4 ml. de orina en cryoviales (Simport Científica, Beloeil, QC, Canadá), las cuales fueron almacenadas a menos de -20 °C hasta su envío al laboratorio de química analítica del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), en donde se mantuvieron congeladas a -40 °C hasta su análisis. La determinación de metabolitos urinarios de ftalatos se realizó mediante extracción de fase sólida acoplada a cromatografía líquida de alta resolución y espectrometría de masas con cromatografía de gases (HPLC-MS/MS, por sus siglas en inglés).¹⁹ Los metabolitos de ftalatos determinados fueron: mono-etil ftalato (MEP), mono-n-butil ftalato (MBP), mono-iso-butil ftalato (MiBP), mono-iso-butil ftalato (MBzP), mono-3-carboxipropil ftalato (MCP), mono-2-etilhexil ftalato (MEHP), mono-2-etil-5-hidroxihexil ftalato (MEHHP), mono-2-etil-5-oxoetil (MEOHP) y mono-2-etil-5-carboxipentil ftalato (MECPP). A las concentraciones que se encontraron por debajo del límite de detección (MiBP 3.17%, MBzP 10.41%, MCP 1.81%, MEHP 17.19%, MEHHP 0.45%, MEOHP 0.45%), se les imputó el valor del mismo dividido entre la raíz cuadrada de 2. Las concentraciones de metabolitos de ftalatos fueron corregidas por la concentración de creatinina en orina, dividiendo las concentraciones de éstos ($\mu\text{g/L}$) entre la concentración de creatinina (gr/L).²⁰ Posteriormente se generaron dos grupos: la sumatoria de los metabolitos de DEHP (\sum DEHP: MEHP,

MEHHP, MEOHP y MCP) y la suma de los metabolitos de alto peso molecular (APM: \sum DEHP, MBP, MiBP, MBzP y MCP).

Análisis estadístico

Por medio de medidas de frecuencia y resumen se describieron la edad (media y terciles: <49/ 49-59/ >60 años), IMC (media y categorías: <25/ 25-29.99/ ≥ 30 kg/m^2), tabaquismo actual (sí/no), escolaridad (\leq primaria/ \geq secundaria) y ocupación (hogar, trabajo remunerado), así como el reporte de consumo de agua embotellada (sí/no) y el uso de recipientes plásticos (sí/no) de la población de estudio. Asimismo, se estimó la media de consumo (gr/día) de los diversos grupos y alimentos estudiados.

Las concentraciones individuales y agrupadas (\sum DEHP y APM) de los metabolitos urinarios de ftalatos se transformaron logarítmicamente para mejorar su normalidad y se calcularon las medias y desviaciones estándar geométricas ($\text{MG} \pm \text{DEG}$) para el total de la población y de acuerdo a las características sociodemográficas. Para evaluar las diferencias entre los grupos, las MG se compararon mediante el análisis de varianza (ANOVA) en el caso de las variables politómicas y la prueba T de Student para las dicotómicas.

La relación entre el consumo de alimentos y las concentraciones de metabolitos de ftalatos se evaluó por medio de correlación lineal. Para reducir la probabilidad de falsos

positivos por múltiples comparaciones, el valor de p se corrigió con el método "Tasa de falso descubrimiento",²¹ estableciendo como valor de significancia p corregido <0.05 . Para las correlaciones que cumplieron con dicho criterio, se construyeron modelos de regresión bivariados y multivariados, ajustados por edad, ocupación, consumo de agua embotellada y uso de recipientes plásticos. Se incluyeron como covariables aquellas identificadas en el análisis bivariado que permanecieron asociadas significativamente al incluirlas en los modelos multivariados con al menos alguno de los metabolitos estudiados. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Stata versión 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas).

RESULTADOS

La mayoría de las participantes fueron amas de casa (82.81%) con escolaridad menor o igual a primaria (71.04%), no fumadoras (86.88%). Cerca del 40% de ellas presentaron obesidad. Por su parte, el metabolito de ftalato identificado en mayores concentraciones corregidas por creatinina (μ/gr) fue MBP (72.43), seguido por MECPP (71.87), MEHHP (45.85), MEOHP (31.81), MiBP (8.36), MEHP (5.16), MCPP (3.91), MEP (1.26) y MBzP (0.06). La Σ DEHP (158.53) representó más de la mitad de la concentración total de los metabolitos de alto peso molecular (290.92).

Comparadas con las mujeres con menor escolaridad (\leq primaria), aquellas que tuvieron mayor escolaridad (\geq secundaria) resultaron con concentraciones significativamente mayores de MBP y APM. Así mismo, las mujeres con un trabajo remunerado tuvieron concentraciones mayores de varios metabolitos de ftalatos (MEP, los cuatro metabolitos de DEHP y su sumatoria) al compararlas con las mujeres que se dedicaban solo al hogar. Las mujeres más añosas (edad >60 años) resultaron con concentraciones significativamente mayores de MEHHP que el resto de la participantes. De igual manera, las mujeres que reportaron consumir agua embotellada presentaron niveles significativamente elevados de metabolitos de ftalatos (MCPP, MEHHP, MEOHP, MECPP, Σ DEHP y APM) en relación a las no consumidoras; y las usuarias de recipientes plásticos para almacenar y/o calentar alimentos (MEHP y MECPP) comparadas

con las no usuarias. (Tabla 1)

El grupo de alimentos de mayor consumo (gr/día) fue el de las bebidas (494.89), seguido por cereales (313.17), verduras (194.77), lácteos (144.64), leguminosas (106.52), huevos, carnes y embutidos (106.33), frutas (90.57), platillos típicos (37.37) y grasas y aceites (13.88). De éstos, después de corregir por múltiples comparaciones, sólo los grupos de las leguminosas, frutas y verduras presentaron una correlación significativa con los niveles urinarios de ciertos metabolitos de ftalatos (Tabla 2). Al interior de cada uno de estos grupos, el consumo respectivo de jugo de naranja, sandía, papaya, piña, chayote y aguacate, se correlacionó significativamente con un incremento en las concentraciones urinarios de MBzP; mientras que el consumo de frijol con un decremento en los niveles de MBzP y MCP. Estas asociaciones se mantuvieron después de ajustar por edad, ocupación, consumo de agua embotellada y utilización de recipientes plásticos (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio sugieren por una parte, que algunas frutas y verduras podrían ser fuente de exposición a MBzP y por la otra, que las leguminosas podrían intervenir en el metabolismo de los ftalatos.

El MBzP es el metabolito del BBzP, y es utilizado principalmente en la elaboración de empaques de alimentos, productos de cuidado personal, piel sintética, pisos de vinil, productos de cuidado automotriz, pegamentos, selladores y solventes industriales.¹ En un estudio reciente realizado en Bélgica, se contó con información sobre la concentración de MBzP en más de 500 tipos de alimentos y se identificó que el consumo de frutas en general son el alimento que más contribuye a las concentraciones urinarias de BBzP tanto en niños como en adultos de ese país.²² Otros estudios en contraste, muestran que el consumo de frutas y además de verduras, se relaciona inconsistentemente con las concentraciones de MBzP^{3,22-24} incluyendo asociaciones inversas.²⁵⁻²⁷

Las discrepancias de los estudios anteriores, podrían en parte, ser explicadas por variaciones reales en las concentraciones del BBzP en los alimentos que se consumen en diversos países y la información a este respecto es escasa. No obstante, en estudios de monitoreo de alimentos realizados Canadá, Estados Unidos y Francia, se encontró la presencia de BBzP en frutas y vegetales, tanto enlatados como en empaques plásticos;²⁴ jugos de verduras

mixtas,^{3,23} vegetales fritos y ensalada de frutas.²⁸

Las asociaciones positivas entre el consumo respectivo de sandía, papaya, piña, chayote, aguacate y jugo de naranja con los niveles urinarios de MBzP en nuestra población, apoyarían la posibilidad de que estos alimentos son un vehículo de dicho ftalato. No obstante, son un hallazgo incipiente, ya que no se contó con información sobre el tipo de empaque de esos alimentos (en particular del jugo de naranja que podría provenir en envases plásticos), la forma de su preparación, ni tampoco las concentraciones del BBzP medidas directamente en dichos alimentos.

En este estudio, también identificamos que el consumo de frijol se relacionó inversamente con las concentraciones urinarias de los metabolitos MBzP y MCP. Si bien, este fue un hallazgo inesperado, es consistente con los resultados de un estudio realizado en Estados Unidos, donde se evaluó la asociación entre las concentraciones urinarias de metabolitos de ftalatos seleccionados y el consumo de alimentos estimado por medio de un recordatorio de 24 horas; en 1,128 hombres y 1,222 mujeres, de entre 6 y 85 años de edad. Los resultados mostraron asociaciones negativas entre el consumo de leguminosas, incluido el frijol, marginalmente significativa, con MBzP y no significativa con MCP.²⁵ La asociación inversa entre el consumo de frijol y estos dos metabolitos, podría deberse al contenido de fibra insoluble presente en el frijol. Se ha observado que la ingestión de quitosano, una fibra insoluble, está

relacionada con el aumento en la excreción de contaminantes lipofílicos en heces de humanos y ratas; mientras que la ingestión de fibra soluble, se ha relacionado con un incremento en la excreción en orina.²⁹⁻³² La mayor parte de la fibra dietética contenida en los frijoles es insoluble, la cual, al incrementar positivamente la excreción de ftalatos en heces, podría disminuir la absorción y su excreción en orina, lo que podría explicar estos resultados.

Nuestros resultados deben ser interpretados considerando las limitaciones y fortalezas metodológicas del estudio. Se contó con una alta tasa de participación, no obstante, estas no representan necesariamente a la población general. Tanto los entrevistadores como las participantes, estuvieron cegados a la hipótesis del estudio y desconocieron los niveles urinarios de metabolitos de ftalatos de las participantes, por lo que la probabilidad de que los entrevistadores influyeran en la respuesta de las mujeres y/o que las mujeres asociaran el reporte de un alimento particular a un metabolito de ftalato es prácticamente nula. De igual forma, el personal de laboratorio estuvo cegado a la hipótesis y al reporte de la frecuencia de consumo de alimentos por parte de las mujeres. Asimismo, debido al gran número de correlaciones estimadas entre los metabolitos y alimentos, la posibilidad de encontrar asociaciones espurias aumenta, no obstante los resultados fueron corregidos utilizando el método “Tasa de falso descubrimiento”. En contraste, debido al reducido tamaño muestral, es posible que no se detectaran asociaciones para

algunos alimentos fuentes de ftalatos por falta de poder estadístico. Así mismo, la determinación de los metabolitos urinarios de ftalatos se realizó en una sola muestra de orina, lo cual podría no reflejar la exposición habitual a ftalatos de las mujeres, dado el metabolismo rápido de estos compuestos. No obstante, es el método más reconocido para medir la exposición, y en estudios previos, se ha sugerido que pese a la variabilidad temporal, una muestra podría ser representativa para evaluar la exposición a largo plazo,³³⁻³⁶ particularmente en ausencia de una intervención que reduzca las concentraciones de ftalatos en alimentos, y asumiendo que no existan cambios drásticos en el patrón de consumo de alimentos. Adicionalmente, las mediciones urinarias de metabolitos de ftalatos fueron corregidas por su contenido de creatinina para disminuir la variabilidad que pudiera existir en las concentraciones como consecuencia de la dilución urinaria.²⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health. *Occup Environ Med* 2005;62(11):806-818.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. ; 2009.
3. Cao X-L. Phthalate Esters in Foods: Sources, Occurrence, and Analytical Methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2010;9.
4. Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(7):899-911.
5. Attina TM, Trasande L. Association of Exposure to Di-2-Ethylhexylphthalate Replacements With Increased Insulin Resistance in Adolescents From NHANES 2009-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(7):2640-2650.
6. Lopez-Carrillo L, Hernandez-Ramirez RU, Calafat AM, Torres-Sanchez L, Galvan-Portillo M, Needham LL, *et al.* Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect* 2010;118(4):539-544.
7. Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, Lamadrid-Figueroa H, Calafat AM, Ettinger AS, *et al.* Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health*

- Perspect 2009;117(10):1587-1592.
8. Svensson K, Hernandez-Ramirez RU, Burguete-Garcia A, Cebrian ME, Calafat AM, Needham LL, *et al.* Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. *Environ Res* 2011;111(6):792-796.
 9. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008;108(2):177-184.
 10. Mikula P, Svobodová P, Smutná M. Phthalates : Toxicology and Food Safety – a Review. *Czech J Food Sci* 2005;23.
 11. Serrano SE, Braun J, Trasande L, Dills R, Sathyanarayana S. Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environ Health* 2014;13(1):43.
 12. Bustamante-Montes LP, Lizama-Soberanis B, Vazquez-Moreno F, Garcia-Fabila MM, Corea-Tellez KS, Olaiz-Fernandez G, *et al.* Exposición infantil a plastificantes potencialmente tóxicos en productos de uso oral. *Salud Publica Mex* 2004;46(6):501-508.
 13. Bustamante Montes LP, García Fábila MM, Martínez Romero E, Vázquez Moreno F, Muñoz-Navarro S, Torres-Osorno R, *et al.* Exposición a ftalatos por procedimientos médicos en recién nacidos varones. *Rev Inter Contam Ambient* 2005;21(2):63-69.
 14. Gonzalez-Castro MI, Olea-Serrano MF, Rivas-Velasco AM, Medina-Rivero E, Ordonez-Acevedo LG, De Leon-Rodriguez A. Phthalates and bisphenols migration in Mexican food cans and plastic food containers. *Bull Environ Contam Toxicol* 2011;86(6):627-631.
 15. Romero-Franco M, Hernandez-Ramirez RU, Calafat AM, Cebrian ME, Needham LL, Teitelbaum S, *et al.* Personal care product use and urinary levels of phthalate metabolites in Mexican women. *Environ Int* 2011;37(5):867-871
 16. Lewis RC, Meeker JD, Peterson KE, Lee JM, Pace GG, Cantoral A, *et al.* Predictors of urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations in Mexican children. *Chemosphere* 2013;93(10):2390-2398.
 17. Tapia-Conyer R, Gutierrez G, Sepulveda J. [Methodology of the National Seroepidemiologic Survey, Mexico]. *Salud Publica Mex* 1992;34(2):124-135.
 18. Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998;40(2):133-140.
 19. Kato K, Silva MJ, Needham LL, Calafat AM. Determination of 16 phthalate metabolites in urine using automated sample preparation and on-line preconcentration/high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2005;77(9):2985-2991.

20. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect* 2005;113(2):192-200.
21. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995;57(1):12.
22. Sioen I, Fierens T, Van Holderbeke M, Geerts L, Bellemans M, De Maeyer M, *et al.* Phthalates dietary exposure and food sources for Belgian preschool children and adults. *Environ Int* 2012;48:102-108.
23. Page BD, Lacroix GM. The occurrence of phthalate ester and di-2-ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985-1989: a survey. *Food Addit Contam* 1995;12(1):129-151.
24. Schecter A, Lorber M, Guo Y, Wu Q, Yun SH, Kannan K, *et al.* Phthalate concentrations and dietary exposure from food purchased in New York State. *Environ Health Perspect* 2013;121(4):473-494.
25. Colacino JA, Harris TR, Schecter A. Dietary intake is associated with phthalate body burden in a nationally representative sample. *Environ Health Perspect* 2010;118(7):998-1003.
26. Trasande L, Sathyanarayana S, Jo Messito M, R SG, Attina TM, Mendelsohn AL. Phthalates and the diets of U.S. children and adolescents. *Environ Res* 2013;126:84-90.
27. Serrano SE, Karr CJ, Seixas NS, Nguyen RH, Barrett ES, Janssen S, *et al.* Dietary phthalate exposure in pregnant women and the impact of consumer practices. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(6):6193-6215.
28. Martine B, Marie-Jeanne T, Cendrine D, Fabrice A, Marc C. Assessment of adult human exposure to phthalate esters in the urban centre of Paris (France). *Bull Environ Contam Toxicol* 2013;90(1):91-96.
29. Kimura Y, Nagata Y, Buddington RK. Some dietary fibers increase elimination of orally administered polychlorinated biphenyls but not that of retinol in mice. *J Nutr* 2004;134(1):135-142.
30. Kohda N, Inoue S, Noda T, Saito T. Effects of a chitosan intake on the fecal excretion of dioxins and fat in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012;76(8):1544-1548.
31. Kohda N, Inoue S, Noda T, Saito T. Effects of chitosan intake on fecal excretion of bisphenol A and di(2-ethyl)phthalate in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012;76(4):732-736.
32. Kohda N, Inoue S, Noda T, Saito T. Effect of chitosan intake on fecal excretion of dioxins and polychlorinated biphenyls in healthy men. *Biosci Biotechnol Biochem* 2012;76(6):1195-1200.

33. Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, Calafat AM, Silva MJ, Miodovnik A, *et al.* Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology* 2009;30(4):522-528.
34. Hauser R, Meeker JD, Park S, Silva MJ, Calafat AM. Temporal variability of urinary phthalate metabolite levels in men of reproductive age. *Environ Health Perspect* 2004;112(17):1734-1740.
35. Peck JD, Sweeney AM, Symanski E, Gardiner J, Silva MJ, Calafat AM, *et al.* Intra- and inter-individual variability of urinary phthalate metabolite concentrations in Hmong women of reproductive age. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010;20(1):90-100.
36. Teitelbaum S, Britton J, Calafat A, Silva M, Hsu M, Wolff M, *et al.* Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Reported Use of Personal Care Products. *Epidemiology* 2007;18(5):S79.

ANEXOS

Tabla 2. Grupos de alimentos y su correlación con los niveles urinarios de metabolitos de ftalatos.

Grupo de alimentos	Consumo (gr/día) MG ± DEG	Metabolitos de ftalatos (µg/L), Correlación (valor P)										
		MEP	MBP	MiBP	MBzP	MCPP	MEHP	MEHHP	MEOHP	MCCPP	ΣDEHP	APM
Lácteos	144.64 ±123.47	0.0424 (0.5310)	0.1072 (0.1119)	-0.0904 (0.1803)	0.0863 (0.2012)	-0.0229 (0.7350)	-0.0680 (0.3143)	-0.1244 (0.065)	-0.1343 (0.0461)	-0.0921 (0.1723)	-0.1164 (0.0843)	-0.0461 (0.4950)
Leguminosas	106.52 ±72.94	0.0010 (0.9882)	-0.1582 (0.0186)	-0.0740 (0.2732)	-0.1937 (0.0038)*	-0.1989 (0.0030)*	-0.1107 (0.1008)	0.0138 (0.8381)	0.0077 (0.9092)	0.0432 (0.5234)	0.0258 (0.7034)	-0.0756 (0.2633)
Frutas	90.57 ±68.64	0.1684 (0.0122)	0.1686 (0.0120)	0.0185 (0.7841)	0.1918 (0.0042)*	0.0283 (0.6753)	-0.0445 (0.5107)	-0.0964 (0.1532)	-0.1539 (0.0221)	-0.0760 (0.2603)	-0.1030 (0.1269)	-0.0047 (0.9447)
Productos de origen animal	106.33 ±69.97	0.1221 (0.0700)	0.1539 (0.0221)	0.0971 (0.1502)	0.1427 (0.0340)	0.0822 (0.2238)	0.0719 (0.287)	-0.0361 (0.5939)	-0.0372 (0.5825)	-0.0562 (0.4055)	-0.0462 (0.4946)	0.0723 (0.2846)
Verduras	194.77 ±104.55	0.1386 (0.0395)	0.0470 (0.4870)	0.0030 (0.9645)	0.1815 (0.0068)*	0.0839 (0.2140)	-0.0652 (0.3349)	0.0377 (0.5771)	-0.0012 (0.9864)	0.0640 (0.3439)	0.0354 (0.6002)	0.0441 (0.5146)
Cereales	313.17 ±134.9	0.0227 (0.7371)	0.0246 (0.7158)	0.0366 (0.5887)	0.0702 (0.2991)	0.0228 (0.7362)	-0.0106 (0.8752)	-0.0697 (0.3021)	-0.0371 (0.5838)	-0.0593 (0.3801)	-0.0544 (0.4214)	-0.0027 (0.9684)
Bebidas	494.89 ±345.38	0.0493 (0.4659)	0.0208 (0.7590)	0.0116 (0.8639)	0.0346 (0.6094)	-0.0451 (0.5052)	-0.0902 (0.1817)	-0.1068 (0.1134)	-0.102 (0.1308)	-0.0686 (0.3100)	-0.0943 (0.1624)	-0.0628 (0.3530)
Grasas	13.88 ±3.29	0.0299 (0.6587)	0.0202 (0.7656)	-0.0239 (0.7244)	-0.0497 (0.4623)	-0.0112 (0.8681)	-0.0469 (0.4876)	-0.1569 (0.0196)	-0.1395 (0.0382)	-0.1522 (0.0236)	-0.1497 (0.0260)	-0.0918 (0.1737)
Platillos típicos	37.37 ±34.77	-0.0111 (0.8699)	0.0143 (0.8321)	0.1380 (0.0404)	0.1459 (0.0301)	-0.0599 (0.3757)	0.1405 (0.0368)	0.0648 (0.3374)	0.0597 (0.3773)	0.0586 (0.3857)	0.0634 (0.3479)	0.0330 (0.6253)

*Valor p corregido por múltiples comparaciones < 0.05

Tabla 3. Alimentos asociados con los niveles urinarios de metabolitos de ftalatos (µg/gr creatinina).

Alimentos	Consumo (gr/día) MG ± DEG	Metabolito	Correlación (valor P)*	Modelo ajustado ^a Beta (IC 95%)
Frijol	99.16 ±66.70	MBzP	-0.2149 (0.0013)	-0.003*** (-0.005,-0.001)
Jugo de naranja	17.29 ±28.72	MCP	-0.1950 (0.0036)	-0.002*** (-0.004,-0.001)
Sandía	5.83 ±7.10	MBzP	0.1812 (0.0069)	0.007*** (0.002,0.012)
Papaya	8.71 ±9.37	MBzP	0.1927 (0.0040)	0.031*** (0.011,0.051)
Piña	2.63 ±3.70	MBzP	0.2038 (0.0023)	0.024*** (0.009,0.039)
Chayote	5.40 ±9.06	MBzP	0.2107 (0.0016)	0.062*** (0.025,0.100)
Aguacate	9.17 ±12.45	MBzP	0.2138 (0.0014)	0.025*** (0.010,0.041)
		MBzP	0.1705 (0.0111)	0.014** (0.002,0.025)

MG: media geométrica DEG: desviación estándar geométrica

^a Ajustado por edad (años), ocupación (remunerada/no remunerada), consumo de agua embotellada (sí/no) y uso de recipientes plásticos (sí/no)

* Corregido por múltiples comparaciones < 0.05

** p ≤ 0.05

*** p ≤ 0.01

AGRADECIMIENTOS

Principalmente le agradezco a Eva Gómez Mejía, por apoyarme a lo largo de mi vida y por fungir como madre y padre; a Dios por permitirme concluir esta etapa y por haber puesto en mi camino a grandes personas, pero sobre todo grandes amigos, quienes me brindaron su amistad y apoyo incondicional: Rocío Alvarado Casas, Ricardo Rosales Zamarripa, Abraham Espinoza Perdomo, Claudio Saloma Zúñiga y Reynaldo Lara Sánchez, compañeros de tantas aventuras y gratos momentos.

También quisiera agradecer a: mi comité de tesis; Alejandra Contreras, M en C. Marta Rivera Pasquel y M en C. Fabiola Mejía Rodríguez, por todo el apoyo brindado durante este experimento llamado Maestría.