

revista del
Comité
Científico de la aesan

Nº 37

agencia española de seguridad alimentaria y nutrición
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición
agencia española de seguridad alimentaria y nutrición



Revista del Comité Científico de la AESAN

Madrid, 2023

revista del
Comité
Científico de la aesan

Nº 37

Nota: los informes que se incluyen a continuación son el resultado de las consultas que la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y otras instituciones hacen al Comité Científico. Esta revista y sus informes se presentan conforme a

normas de presentación y publicación de bibliografía científica internacionalmente aceptadas. De ello se deriva, entre otras, la necesidad de abordar su estudio e interpretación desde la consideración ineludible de las citas bibliográficas referenciadas en el texto

y enumeradas en el apartado "Referencias" que incluye al final de los informes. Lo contrario, además de dificultar su comprensión integral, pudiera llevar a extraer, conclusiones parciales o equivocadas, divergentes del informe en su conjunto.

Consejo Editorial Científico

Presidenta

Magdalena Rafecas Martínez - (Universitat de Barcelona)

Vicepresidente

Pablo Fernández Escámez - (Universidad Politécnica de Cartagena)

Carlos Alonso Calleja - (Universidad de León)

Houda Berrada Ramdani - (Universitat de València)

Irene Bretón Lesmes - (Hospital Gregorio Marañón de Madrid)

Carmen Cuadrado Hoyo - (Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria)

Araceli Díaz Perales - (Universidad Politécnica de Madrid)

Carlos Manuel Franco Abuín - (Universidade de Santiago de Compostela)

Ángel Gil Izquierdo - (Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

María José González Muñoz - (Universidad de Alcalá de Henares)

Isabel Hernando Hernando - (Universitat Politècnica de València)

Esther López García - (Universidad Autónoma de Madrid)

Sonia Marín Sillué - (Universitat de Lleida)

Francisco José Morales Navas - (Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

Victoria Moreno Arribas - (Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

Silvia Pichardo Sánchez - (Universidad de Sevilla)

María del Puy Portillo Baquedano - (Universidad del País Vasco)

María del Carmen Recio Iglesias - (Universitat de València)

Ana María Rivas Velasco - (Universidad de Granada)

Gloria Sánchez Moragas - (Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

Antonio Valero Díaz - (Universidad de Córdoba)

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Coordinadores de la edición

Ricardo López Rodríguez

María Ángeles Carlos Chillerón

Edita

AESAN

Calle Alcalá, 56. 28071 Madrid

Correo electrónico: evaluacionriesgos@aesan.gob.es

Diseño y maquetación

Advantia Comunicación Gráfica

NIPO: 069-20-001-5

ISSN: 2695-4443

Índice

Prólogo	9
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre las evidencias disponibles en relación a la potencial actividad obesogénica de determinados compuestos químicos que pueden estar presentes en los alimentos	11
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre aquellas frutas y hortalizas que presentan un riesgo de deterioro cuando se presentan para su venta al consumidor a granel	89
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con la situación nutricional de la mujer en edad fértil, durante la gestación y la lactancia con respecto a la ingesta adecuada de yodo	105
Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el establecimiento de la vida útil de determinados alimentos listos para el consumo loncheados o cortados y envasados antes de la venta en establecimientos de comercio al por menor	153

En primer lugar, es de recibo, recordar que este año 2023 se celebraron los 20 años de la constitución del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), resultando de ello un magnífico acto para su celebración. Por ello, resulta de especial memoria este número de la Revista de la AESAN.

Durante el tiempo en que he estado en la AESAN me he integrado en el Comité Científico con mi bagaje de Nutrición y Bromatología y, claro, esto no es suficiente para entender el encomiable esfuerzo que hace la AESAN para dar una respuesta correcta a los informes que proponen, tanto sean de industrias que necesitan de un aval para su correcto funcionamiento en términos de seguridad, como de las preguntas que presenta la propia AESAN, o que se plantean en el seno de del propio Comité, que finalmente redundarán en que se pueda tener esa visión amplia de todo lo que implica la AESAN.

Después fui elegida Presidente del Comité Científico y en este punto me di cuenta del esfuerzo que han de hacer los diversos miembros de los grupos de trabajo encargados, dentro del Comité, de responder a estos informes. Debo agradecer, también, a la propia AESAN, el esfuerzo que hacen sus miembros para ayudarnos en el tratamiento de datos, en recabar análisis, preguntas que se debaten en el Comité y que después, deben de estar presentes en los informes definitivos.

También, quiero resaltar el esfuerzo comunicador de la AESAN como mediador entre la parte científica y los consumidores, puesto que, también y prioritariamente, a ellos va dirigida la información sobre la seguridad alimentaria y la nutrición.

En este número de la revista se contemplan los siguientes informes:

- Informe sobre las evidencias disponibles en relación con la potencial actividad obesogénica de determinados compuestos químicos que pueden estar presentes en los alimentos.
- Informe de evaluación de la situación nutricional de la mujer en edad fértil, durante la gestación y la lactancia con respecto a la ingesta adecuada de yodo.
- Informe sobre el establecimiento de la vida útil de determinados alimentos listos para el consumo loncheados o cortados y envasados antes de la venta en establecimientos de comercio al por menor.
- Informe sobre las frutas y hortalizas que presentan un riesgo de deterioro cuando se presentan para su venta al consumidor a granel.

En cuanto al informe sobre *“las evidencias disponibles en relación con la potencial actividad obesogénica de determinados compuestos químicos que pueden estar presentes en los alimentos”*, cabe destacar que la Organización Mundial de la Salud, describe que la obesidad y el sobrepeso alcanzan proporciones de pandemia afectando, especialmente, a poblaciones más desfavorecidas económicamente. Los obesógenos son compuestos químicos que promueven la obesidad incrementando el número de células adiposas y/o la acumulación de grasa en los adipocitos. Entre los obesógenos más estudiados se encuentran sustancias utilizadas en la industria del plástico como

los bisfenoles y los ftalatos, compuestos organoestánicos, retardantes de llama, compuestos perfluorados, bifenilos policlorados y dioxinas, plaguicidas y metales, entre otros. Debido a que el término obesógenos incluye a un amplio número de compuestos, la exposición a ellos puede ocurrir por diferentes vías como la inhalatoria, dérmica o alimentaria, siendo esta última la principal vía. En definitiva, este informe puede ser el punto y partida de los estudios en profundidad de compuestos obesógenos. Gracias Ana Rivas y a todos tus compañeros en este informe.

El informe sobre *“la evaluación de la situación nutricional de la mujer en edad fértil, durante la gestación y la lactancia con respecto a la ingesta adecuada de yodo”* resalta la incidencia del déficit de yodo en la síntesis de hormonas tiroideas, puesto que su deficiencia repercute en la síntesis de las anteriores hormonas comentadas. En este párrafo quiero hacer una especial mención al Dr. Lluís Vila Ballester que, aun no siendo miembro del Comité Científico de AESAN, ha contribuido con su experiencia a dar un contenido adecuado a este informe, juntamente con la Dra. Irene Bretón, coordinadora, por parte del Comité Científico de AESAN, de este informe.

En el siguiente informe sobre *“el establecimiento de la vida útil de determinados alimentos listos para el consumo loncheados o cortados y envasados antes de la venta en establecimientos de comercio al por menor”*, cabe resaltar que, respecto a los establecimiento de comercio al por menor de alimentos, es una práctica muy común realizar el fraccionamiento o loncheado de productos listos para el consumo, como productos cárnicos y quesos, que son posteriormente expuestos al consumidor final envasados al vacío en vitrinas refrigeradas o a temperatura ambiente, y con un etiquetado en el que se indica una fecha de caducidad o de consumo preferente que, en ocasiones, es la misma que se indica en el producto antes de manipularlo. Este informe coordinado por el Dr. Pablo Fernández, mi querido vicepresidente durante estos 2 últimos años, ha concluido que la vida útil de productos fraccionados o loncheados y envasados (al vacío o no) en comercio minorista, en relación con el riesgo por la presencia de *Listeria monocytogenes*, depende de las características fisicoquímicas, de cada grupo de alimentos, para lo que se han considerado distintos escenarios de actividad de agua (tiempo de maduración en el caso del queso) y pH en cada uno de ellos. Gracias al Dr. Pablo Fernández y a todo su equipo.

En el Informe sobre *“las frutas y hortalizas que presentan un riesgo de deterioro cuando se presentan para su venta al consumidor a granel”*, coordinado por la Dra. Sonia Marín y todo el grupo, incluyendo como experta externa a la Dra. María Isabel Gil Muñoz, se destacan los problemas que pueden conllevar el daño mecánico, la madurez de los productos, la limpieza de estos, los cortes que se hacen de cara al consumidor, que comportan una pérdida clara de agua, por lo cual se recomienda observar buenas prácticas de higiene en bien de la población en general. Gracias también a la Dra. Sonia Marín y a su equipo.

Un abrazo a todos los que habéis confiado en mí durante estos 4 años, os añoraré.

Magdalena Rafecas
Catedrático de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Barcelona
Presidenta del Comité Científico de la AESAN

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre las evidencias disponibles en relación a la potencial actividad obesogénica de determinados compuestos químicos que pueden estar presentes en los alimentos

Número de referencia: AESAN-2023-001

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 15 de febrero de 2023

Grupo de trabajo

Ana María Rivas Velasco (Coordinadora), Irene Bretón Lesmes, Araceli Díaz Perales, Ángel Gil Izquierdo, María José González Muñoz, Victoria Moreno Arribas, María del Puy Portillo Baquedano y Silvia Pichardo Sánchez

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Carlos M. Franco Abuín Universidade de Santiago de Compostela	Sonia Marin Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Houda Berrada Ramdani Universitat de València	Ángel Gil Izquierdo Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Francisco J. Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María del Carmen Recio Iglesias Universitat de València
Irene Bretón Lesmes Hospital Gregorio Marañón de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Ana María Rivas Velasco Universidad de Granada
Araceli Díaz Perales Universidad Politécnica de Madrid	Isabel Hernando Hernando Universitat Politècnica de València	Silvia Pichardo Sánchez Universidad de Sevilla	Gloria Sánchez Moragas Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Antonio Valero Díaz Universidad de Córdoba

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Gestión técnica del informe AESAN: Paula Arrabal Durán

Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad y el sobrepeso han alcanzado caracteres de epidemia a nivel mundial. En España, la prevalencia de la obesidad es alta, especialmente en la infancia, y su tendencia ha sido ascendente durante las dos últimas décadas. Mientras la mejora de los hábitos alimentarios y el aumento de la actividad física ha sido el foco principal en la reducción de la obesidad, el rápido incremento de ésta, en países con diferentes hábitos dietéticos y patrones de actividad física, sugiere la posible existencia de factores medioambientales,

como la exposición a sustancias químicas con actividad obesogénica. Los obesógenos han sido definidos funcionalmente como compuestos químicos que promueven la obesidad incrementando el número de células adiposas y/o la acumulación de grasa en los adipocitos ya existentes. Entre los obesógenos más estudiados se encuentran sustancias utilizadas en la industria del plástico como los bisfenoles y los ftalatos, compuestos organoestánicos, retardantes de llama, compuestos perfluorados, bifenilos policlorados y dioxinas, plaguicidas y metales, entre otros. Debido a que el término obesógenos incluye a un amplio número de compuestos, la exposición a ellos puede ocurrir por diferentes vías como la inhalatoria, dérmica o alimentaria, siendo esta última la principal vía de exposición.

Los mecanismos de acción de los obesógenos son diversos, pudiendo actuar activando o antagonizando la acción de receptores hormonales nucleares que directamente regulan la expresión de genes involucrados en la diferenciación de adipocitos, peso corporal y metabolismo, como los receptores de estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas, y el receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ , entre otros. Asimismo, pueden actuar en la regulación de diferentes vías metabólicas inmuno-neuro-endocrinas, lo que puede llevar a consecuencias fisiopatológicas en la adipogénesis, lipogénesis, lipólisis, inmunidad, en la influencia en las regulaciones centrales del apetito y del gasto energético, y a cambios en la microbiota intestinal, entre otros procesos. Es importante resaltar que los periodos más críticos de exposición a obesógenos son la preconcepción, embarazo e infancia dada su importancia para el metabolismo, pudiendo resultar en cambios permanentes en la adolescencia y en la edad adulta.

En este contexto, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha realizado una revisión de la evidencia que existe acerca de la exposición alimentaria a obesógenos y su posible efecto en la salud. La literatura científica evidencia en estudios *in vivo* e *in vitro* el efecto obesogénico de algunos compuestos químicos presentes en los alimentos, reforzando esta hipótesis los estudios epidemiológicos. El Comité Científico recomienda realizar un mayor número de estudios que evalúen el efecto de la exposición a estos compuestos estandarizando biomarcadores de exposición y efecto con objeto de predecir y evaluar su capacidad obesogénica, y la posible transmisión del efecto a otras generaciones mediante mecanismos epigenéticos. Una vez que se cuente con todas las evidencias necesarias debe existir una coordinación y comunicación entre los científicos, los clínicos y los organismos reguladores nacionales e internacionales con objeto de desarrollar una estrategia global y eficiente en la aplicación de medidas de gestión del riesgo para reducir lo máximo posible la exposición a estas sustancias.

Palabras clave

Obesidad, obesógenos, adipogénesis, bisfenol A y análogos, ftalatos, tributilestaño, retardantes de llama, PCBs, PCDDs, PCDFs, perfluorados, plaguicidas, metales, triclosán, microplásticos.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the available evidence in relation to the potential obesogenic activity of certain chemical compounds that may be present in foods

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), obesity and overweight have reached epidemic proportions globally. In Spain, the prevalence of obesity is high, especially in childhood, with an upward trend in the last two decades. While improving dietary habits and increasing physical activity has been the main focus on reducing obesity, its rapid increase in countries with different dietary habits and physical activity patterns suggests the possible existence of environmental factors, such as exposure to chemicals with obesogenic activity. Obesogens have been defined functionally as chemical compounds that promote obesity by increasing the number of adipose cells and/or the accumulation of fat in existing adipocytes. Among the most studied obesogens are substances used in the plastic industry such as bisphenols and phthalates, organotin compounds, flame retardants, perfluorinated compounds, polychlorinated biphenyls and dioxins, pesticides and metals, among others. Because the term obesogens includes a large number of compounds, exposure to them can occur by different routes such as inhalation, dermal exposure or ingestion, the latter being the main route of exposure.

The mechanisms of action of obesogens are diverse, and they can act by activating or antagonizing the action of nuclear hormone receptors that directly regulate the expression of genes involved in the differentiation of adipocytes, body weight and metabolism, such as oestrogen, androgen and thyroid hormone receptors, and the peroxisome proliferator activated receptor- γ , among others. They can also act in the regulation of different immune-neuroendocrine metabolic pathways, which can lead to pathophysiological consequences in adipogenesis, lipogenesis, lipolysis, immunity, in the influence on the central regulations of appetite and energy expenditure, and changes in the intestinal microbiota, among other processes. It is important to highlight that the most critical periods of exposure to obesogens are preconception, pregnancy and childhood given their importance for metabolism, and may result in permanent changes in adolescence and in adulthood.

In this context, the Scientific Committee of the Spanish Agency of Food Safety and Nutrition (AESAN) has carried out a review of the evidence that exists on food exposure to obesogens and its possible effect on health. Scientific literature shows in *in vivo* and *in vitro* studies the obesogenic effect of some chemical compounds present in food, and epidemiological studies reinforce this hypothesis. The Scientific Committee recommends that a greater number of studies be carried out to assess the effect of exposure to these compounds, standardizing biomarkers of exposure and effect in order to predict and evaluate their obesogenic capacity and the possible transmission of the effect to other generations through epigenetic mechanisms. Once all the necessary evidence is available, there must be coordination and communication between scientists, clinicians and national and international regulatory bodies, in order to develop a global and efficient strategy in the

implementation of risk management measures to reduce exposure to these substances as much as possible.

Key words

Obesity, obesogens, adipogenesis, bisphenol A and analogues, phthalates, tributyltin, flame retardants, PCBs, PCDDs, PCDFs, perfluorinated, pesticides, metals, triclosan, microplastics.

Cita sugerida

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) Rivas, A.M., Bretón, I., Díaz, A., Gil, Á., González, M.J., Moreno, V., Portillo, M.P. y Pichardo, S. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre las evidencias disponibles en relación a la potencial actividad obesogénica de determinados compuestos químicos que pueden estar presentes en los alimentos. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2023, 37, pp: 11-87.

Abreviaturas

6-OH-BDE-47: *6-Hydroxy-2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether*

AhR: *Aryl hydrocarbon*

Akt: proteína quinasa B

APFBS: ácido perfluorobutanosulfónico

aP2: proteína activadora 2

APFHxS: ácido perfluorohexano sulfónico

APFN: ácido perfluorononanoico

APFO: ácido perfluorooctanoico

APFOS: ácido perfluorooctano sulfónico

APFUnD: ácido fluoroundecanoico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

AS3MT: Arsénico 3 Metiltransferasa

ASCs: *Adipose-Derived Stem Cells*

BBP: butilbencilftalato

BFA: bisfenol A

BFAF: bisfenol AF

BFB: bisfenol B

BFE: bisfenol E

BFF: bisfenol F

BFS: bisfenol S

BMD: *Benchmark Dose*

BMDL: *Benchmark Dose Lower Bound*

BzBP: bencilftalato

CC: circunferencia de la cintura

C/EBP: *CCAAT/Enhancer-Binding Protein*

Cl-PFAES: sulfonatos de éteres polifluorados clorados

CpG: 5'-C-fosfato-G-3

DBP: dibutilftalato

DBT: dibutilestaño

DDE: dicloro difenil dicloroetileno

DDT: dicloro difenil tricloroetano

Deca-PBDE: éteres de deca-bromodifenilo

DEHP: dietilhexilftalato

DEP: dietilftalato

DEXA: absorciometría de rayos X de energía dual

DiBP: diisobutilftalato

DiDP: diisodecilftalato

DiNP: diisonoilftalato

DMP: dimetilftalato

DOP: di-n-octilftalato
DOT: di-n-octilestaño
DPHP: dipropilfenilftalato
FABP: *Fatty acid-binding protein*
GLUT4: transportador de glucosa tipo 4
hBMSC: células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea humana
HCB: hexaclorobenceno
HDL: lipoproteínas de alta densidad
Hepta-PBDE: éteres de hepta-bromodifenilo
Hexa-PBDEs: éteres de hexa-bromodifenilo
hMSCs: células madre mesenquimales humanas
HPA-v: *Human Preadipocytes-visceral*
4-HNE: *4-hydroxynonenal*
IDA: ingesta diaria admisible
IDT: ingesta diaria tolerable
IMC: índice de masa corporal
IRS1: sustrato del receptor de insulina 1
IST: ingesta semanal tolerable
I-TEQ: equivalente tóxico internacional
LB: límite de confianza inferior
LDL: lipoproteínas de baja densidad
LPL: lipoproteína lipase
MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos
MBzP: monobencilftalato
MCOP: mono (carboxilo) ftalato
MEHP: mono-2-etilhexilftalato
miR-29b: microRNA 29b-1
MNPs: micro(nano)plásticos
MPs: microplásticos
MSC: células madre mesenquimales
mTCS: triclosán-metilo
NAFLD: enfermedad del hígado graso no alcohólico
NFkB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
NPs: nanoplásticos
Nrf2: factor 2 eritroide
Octa-PBDE: éteres de octa-bromodifenilo
OR: *Odds ratio*
OTs: compuestos organoestánicos
PBDD/Fs: dibenzo-p-dioxinas polibromadas y furanos
PBDEs: éteres de difenilo polibromados

PBPK: modelado farmacocinético fisiológicamente basado
PCBs: bifenilos policlorados
PCDDs: dibenzodioxinas policloradas
PCDFs: dibenzofuranos policlorados
PE: polietileno
Penta-PBDE: éteres de penta-bromodifenilo
PET: tereftalato de polietileno
PFAs: compuestos perfluorados
PFAAs: ácidos alquílicos perfluorados
PP: polipropileno
PPAR γ : receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ
PS: poliestireno
PVC: cloruro de polivinilo
RE: receptor de estrógenos
RfDs: dosis de referencia
RXR: receptor retinoide X
SREBP: proteínas de unión a elementos reguladores del esteroide
T3: triyodotironina
T4: tiroxina
TBT: tributilestaño
TCC: triclocarban
TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina
TCS: triclosán
Tetra-PBDEs: éteres de tetra-bromodifenilo
TGF β : factor de crecimiento transformante beta
TPhT: trifenilestaño
WHO-TEQ: equivalente tóxico de la OMS

1. Introducción

La obesidad es una enfermedad multifactorial compleja definida por un exceso de adiposidad y está asociada a un mayor riesgo de muchas enfermedades no transmisibles y transmisibles como la COVID-19. En el nuevo informe sobre obesidad realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Europa (OMS, 2022), se indica que esta afecta a casi el 60 % de los adultos y a casi uno de cada tres niños (29 % de los niños y 27 % de las niñas). En el documento de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), “The heavy burden of obesity” (OCDE, 2019), se presentan los datos de prevalencia de sobrepeso y obesidad de 52 países ordenados en ranking de mayor a menor prevalencia, ocupando España la 7ª posición en obesidad en adultos y la 4ª en población infantil y adolescente.

Mientras la mejora de los hábitos alimentarios y el aumento de la actividad física ha sido el foco principal en la reducción de la obesidad, el rápido incremento de ésta, en países con diferentes

hábitos dietéticos y patrones de actividad física, sugiere la posible existencia de factores medioambientales. En las últimas décadas ha habido un incremento en la investigación del impacto de contaminantes químicos medioambientales llamados obesógenos en el desarrollo de la obesidad. Los obesógenos han sido definidos funcionalmente como compuestos químicos que promueven la obesidad incrementando el número de células adiposas y/o la acumulación de grasa en los adipocitos ya existentes (Grün y Blumberg, 2006) (Janesick et al., 2014).

Debido a que el término obesógenos incluye a un amplio número de compuestos, la exposición a ellos puede ocurrir por diferentes vías como la inhalatoria, dérmica o alimentaria, siendo esta última la principal vía de exposición. Los obesógenos están presentes en prácticamente todos los ecosistemas y ambientes estudiados, se han detectado en el medioambiente, habiendo sido identificados en polvo, agua, contaminantes alimentarios, envases de uso alimentario, plaguicidas, cosméticos y productos de cuidado personal, mobiliario y electrónica, polución del aire, solventes, desinfectantes, cremas solares, plásticos y plastificantes, edulcorantes artificiales, algunos antidepresivos y fármacos antidiabéticos y en productos domésticos comunes (Heindel et al., 2022).

Los mecanismos de acción de los obesógenos son diversos, pudiendo actuar activando o antagonizando la acción de receptores hormonales nucleares que directamente regulan la expresión de genes involucrados en la diferenciación de adipocitos, peso corporal y metabolismo como los Receptores de Estrógenos (RE), andrógenos y hormonas tiroideas, y el receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ (PPAR γ), entre otros. Asimismo, pueden actuar en la regulación de diferentes vías metabólicas inmuno-neuro-endocrinas, lo que puede llevar a consecuencias fisiopatológicas en la adipogénesis, lipogénesis, lipólisis, inmunidad, en la influencia en las regulaciones centrales del apetito y del gasto de energía, y a cambios en la microbiota intestinal, entre otros procesos (Janesick et al., 2014) (Shahnazaryan et al., 2019) (Kladnicka et al., 2022).

Es importante resaltar que los periodos más críticos de exposición a obesógenos son la concepción, embarazo e infancia dada su importancia crítica para el metabolismo, pudiendo resultar en cambios permanentes en la adolescencia y en la edad adulta. Asimismo, numerosos obesógenos han demostrado tener efectos transgeneracionales (Lee y Blumberg, 2019).

El efecto final de la exposición a obesógenos varía entre los individuos porque depende de la dosis, ruta de exposición y co-ocurrencia de otros factores medioambientales como bajo nivel socioeconómico, estrés, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, medicamentos, dietas hipercalóricas, nivel de actividad, infecciones, microbioma, etc. Asimismo, la exposición no está limitada a un compuesto sino a una mezcla de ellos. Además, hay que tener en cuenta que el efecto obesogénico puede variar en función del periodo de vida en que ocurra la exposición.

Teniendo en cuenta que existen datos *in vitro*, *in vivo* y estudios epidemiológicos que apoyan la existencia de una relación entre la exposición a estos compuestos y la incidencia de sobrepeso/obesidad, y que, entre otras vías, los obesógenos pueden ser vehiculados a través de los alimentos, se ha solicitado un informe de la evidencia científica actual sobre los efectos de la exposición alimentaria a estos compuestos para que pueda ser considerado por los clínicos, organismos reguladores y la población en general con objeto de reducir la exposición y mejorar la carga social de esta enfermedad. En concreto, se presentan las evidencias científicas dis-

ponibles del efecto de los compuestos químicos potencialmente obesogénicos más estudiados en la literatura científica y cuya exposición alimentaria es alta. La Figura 1 ilustra la exposición alimentaria a ellos.

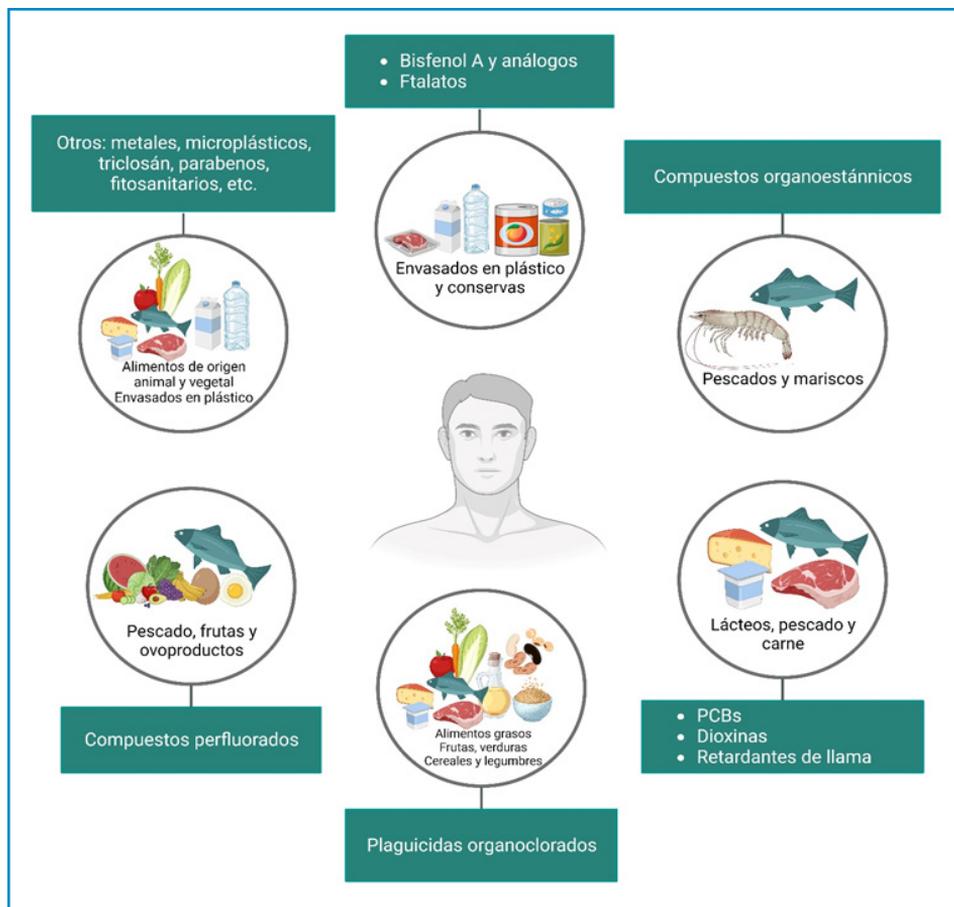


Figura 1. Exposición alimentaria a obesógenos.

2. Bisfenol A y análogos

2.1 Descripción y usos

El bisfenol A (BFA) y sus análogos se producen en grandes cantidades a nivel mundial y su uso ha ido en aumento en las últimas décadas. Debido a esta ubicuidad, se han detectado bisfenoles en alimentos, polvo, lodos, agua potable, etc., siendo la alimentaria la principal vía de exposición a estos compuestos (Liu et al., 2018) (Martínez et al., 2020). Los bisfenoles son constituyentes de plásticos de policarbonato y resinas epoxi, que se utilizan para fabricar lacas, barnices, adhesivos, plásticos, tuberías de agua, selladores dentales y envases para alimentos. Sin embargo, su presencia en estos últimos no es estable y con el tiempo pueden migrar del envase al alimento

(Apau et al., 2018). Durante los últimos años, se ha regulado el uso de BFA en diferentes países. Por lo tanto, este compuesto se está reemplazando gradualmente por otros compuestos bisfenólicos de estructura similar que están siendo utilizados como alternativas al BFA en la industria. Entre los análogos del BFA más utilizados están el bisfenol S (BFS), bisfenol F (BFF), bisfenol B (BFB), bisfenol E (BFE) y bisfenol AF (BFAF). Diferentes trabajos experimentales han demostrado que los análogos del BFA presentan una actividad obesogénica similar a este compuesto (Rochester y Bolden, 2015) (Boucher et al., 2016) (Darbre, 2017) (Verbanck et al., 2017) (Andújar et al., 2019).

2.2 Exposición alimentaria

Existen numerosos estudios que determinan la presencia de BFA en alimentos, sin embargo, son más escasos los que analizan la presencia de los análogos (Gálvez-Ontiveros et al., 2021). Los alimentos en los cuales la cantidad de BFA y análogos es mayor es en los enlatados y en los envasados en plástico (Liao y Kannan, 2013) (González et al., 2020) (Gálvez-Ontiveros et al., 2021). Sin embargo, también se han detectado bisfenoles en alimentos no envasados, lo que podría explicarse por la contaminación durante la producción primaria (Santonicola et al., 2019).

El bisfenol más frecuentemente detectado en los alimentos en Europa sigue siendo el BFA (Cacho et al., 2012) (Cunha et al., 2012) (Fattore et al., 2015) (Česen et al., 2016) (González et al., 2020) (Gálvez-Ontiveros et al., 2021). Russo et al. (2019) revisaron los datos de la presencia de BFA y análogos en alimentos europeos, concluyendo que los valores de concentración de bisfenoles son menores en el norte de Europa que en el sur, siendo el consumo de conservas de carne y verduras responsable de las ingestas dietéticas más altas de estos compuestos. En un estudio realizado en España (González et al., 2020) se evaluó la exposición de la población adulta a nueve análogos del BFA a través de un estudio de dieta por duplicado. Se detectó BFA en el 93 % de los alimentos enlatados y en el 36 % de los no enlatados, con una concentración media de 22,49 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 4,73 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente. El BFB se encontró en muestras de aceite de oliva y pollo enlatado y no enlatado (concentración media 2,40 $\mu\text{g}/\text{kg}$), y el BFE en champiñones y frutos secos no enlatados (concentración media 12,35 $\mu\text{g}/\text{kg}$). La ingesta dietética de BFA se estimó en 12,5 y 1,56 $\mu\text{g}/\text{día}$ considerando los alimentos enlatados y no enlatados, respectivamente. En el caso del BFB, la ingesta dietética fue similar para ambos grupos, siendo de 0,23 $\mu\text{g}/\text{día}$ (enlatados) y 0,22 $\mu\text{g}/\text{día}$ (no enlatados). La ingesta estimada de la población a BFE fue de 0,14 $\mu\text{g}/\text{día}$ y 0,58 $\mu\text{g}/\text{día}$ en enlatados y no enlatados, respectivamente. La alta presencia de bisfenoles en alimentos no enlatados señala la ubicuidad de estos compuestos a lo largo de la cadena de producción de alimentos, más allá del envasado. Un estudio realizado en Portugal (Barboza et al., 2020) investigó la presencia de BFA y análogos en pescado procedente del océano Atlántico. La exposición dietética estimada fue de 5,96 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal (p.c.)/día para el BFA, 10,97 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día para el BFB y 3,41 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día para el BFE. Gálvez-Ontiveros et al. (2021) analizaron BFA y análogos en 98 muestras de alimentos en España. El 52 % de las muestras analizadas tenían valores detectables de BFA y análogos, siendo el BFA el compuesto más frecuentemente detectado, seguido de BFS y el BFE. Asimismo, la estimación de la ingesta de bisfenoles en población infantil fue de 1,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día.

En 2015, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) redujo la Ingesta Diaria Tolerable (IDT) de BFA de 50 a 4 µg/kg p.c./día. Actualmente, la EFSA, en su borrador de reevaluación del BFA, ha establecido una nueva IDT de 0,04 ng/kg p.c./día. Esta nueva IDT se supera por consumidores europeos con una exposición media y alta al BFA (EFSA, 2021). En la actualidad no se ha establecido una IDT para los análogos.

2.3 Evidencia científica

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado el papel obesogénico de los bisfenoles. Sin embargo, el número limitado de estudios epidemiológicos que han abordado la asociación entre la exposición a bisfenoles y la obesidad han mostrado resultados contradictorios.

Los estudios *in vitro* indican que el BFA, el BFS y el BFF promueven la diferenciación de los adipocitos (Ahmed y Atlas, 2016) (Boucher et al., 2016) (Verbanck et al., 2017). En un estudio realizado en células madre derivadas del tejido adiposo (*Adipose-Derived Stem Cells*: ASCs) se demostró que el BFA incrementó la adipogénesis de manera significativa, pudiendo estar mediado este efecto a través de la vía del receptor de estrógenos (RE). Los resultados del análisis molecular mostraron que la expresión de los genes asociados a la adipogénesis se incrementó, como el gen PPAR γ , entre otros (Ohlstein et al., 2014). En el modelo murino celular 3T3-L1, el BFA incrementó los niveles de expresión del marcador de adipogénesis proteína activadora 2 (aP2), a través de un efecto en la actividad transcripcional de CCAAT/*Enhancer-binding protein* δ (C/EBP δ) (Atlas et al., 2014). Boucher et al. (2014) señalaron que la exposición al BFA inducía la diferenciación de los preadipocitos primarios a través de una vía RE no clásica en ausencia de glucocorticoides exógenos. En un estudio realizado por Martínez et al. (2020), el BFS seguido del BFF mostró una mayor capacidad que el BFA de aumentar la acumulación lipídica que fue reflejada en el incremento de la expresión proteica del PPAR γ y de la proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP4). Además, en células madre mesenquimales humanas (hMSCs) bajas dosis del BFA y BFAF tienen efectos significativos en el desarrollo de células adiposas y en la acumulación lipídica (Cohen et al., 2021) (Salehpour et al., 2021). Recientemente, Reina-Pérez et al. (2022) investigaron el efecto combinado del BFA, BFS y BFF en la diferenciación adipogénica de células madre derivadas del tejido adiposo humano. Las células fueron expuestas durante 14 días a una mezcla equimolecular de bisfenoles (rango 10nM-10mM) que promovió la acumulación lipídica intracelular de manera dependiente de la dosis y alteró la expresión de marcadores como el PPAR γ , la proteína C/EBP α , la lipoproteína lipasa (LPL) y la FABP4.

Asimismo, diversos estudios en animales han encontrado que la exposición al BFA aumenta la masa de tejido adiposo y promueve el aumento de peso (Rubin et al., 2001) (Somm et al., 2009) (Rubin et al., 2017). En modelos animales se ha descrito, la capacidad del BFA para inhibir la secreción de adiponectinas en el tejido adiposo (Hugo et al., 2008), de alterar parámetros bioquímicos plasmáticos, ocasionando hipercolesterolemia e hiperglucemia (Marmugi et al., 2014), provocar un aumento del peso corporal, del tejido graso y de los niveles de leptina e insulina en la descendencia de ratones hembras expuestas durante el embarazo, e incremento de la ingesta de alimentos en éstas (Angle et al., 2013). En una revisión reciente de los estudios *in vivo* que analizan el efecto del BFA en la obesidad, Naomi et al. (2022) concluyeron que la exposición al BFA incrementaba la

adipogénesis, producía una inflamación del tejido adiposo, y una alteración en la regulación de los lípidos produciendo efectos transgeneracionales que podrían ser diferentes en función del sexo del animal estudiado. El estudio realizado por Desai et al. (2018) también muestra cómo la exposición al BFA durante el desarrollo provocó un aumento de peso en roedores (ratas Virgin Sprague Dawley) debido a una mayor ingesta de alimentos; esta ganancia del peso se asoció a la reducción del número de neuronas de la saciedad y al aumento del número de neuronas del apetito en el cerebro. La exposición al BFA durante el periodo pre y posnatal a través de la dieta materna también puede influir en el neurocircuito hipotalámico de la melanocortina que controla el comportamiento alimentario en ratones CD-1 (Mackay et al., 2017). Stoker et al. (2020) llevaron a cabo un estudio en ratas adultas macho donde observaron que la exposición perinatal al BFA produjo una alteración de la homeostasis de la glucosa, indujo obesidad y aumentó la ingesta de alimentos, alterando las señales hipotalámicas, imitando parcialmente y/o produciendo una exacerbación de los efectos de la alimentación con una dieta rica en grasas. Otro estudio realizado en roedores mostró que la exposición prenatal a bajas dosis de BFA aumentó el peso corporal asociado con un aumento de tres veces del tejido adiposo blanco parametrial y la hipertrofia de adipocitos en ratas hembra. El aumento del tejido adiposo blanco también se asoció con una sobreexpresión de genes lipogénicos: PPAR γ , C/EBP α , LPL, proteína de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP), sintasa de ácidos grasos y esteroil-CoA desaturasa 1 (Somm et al., 2009).

Los estudios realizados sobre los efectos obesógenos de los análogos del BFA en animales son escasos en comparación con los del BFA. En un estudio realizado por Ivry Del Moral et al. (2016) se expuso a ratones preñados a BFS en agua y las crías también recibieron BFS a través del agua desde el nacimiento hasta las 23 semanas de edad. El BFS indujo sobrepeso en los ratones, que se correlacionó con hiperleptinemia, hiperinsulinemia y masa total de grasa. Sin embargo, los resultados se limitaron solo a ratones alimentados con una dieta rica en grasas y BFS. El uso de ovejas preñadas muestra que la exposición gestacional al BFA y BFS puede afectar a los preadipocitos, pero les afecta de diferente manera en función del compuesto. El BFA causó específicamente la diferenciación adipogénica en las hembras, pero no en los machos. Mientras tanto, el BFS causó una diferenciación similar, pero solo en los machos (Pu et al., 2017). Por el contrario, un estudio realizado por Drobna et al. (2019) demostró que los ratones macho alimentados con BFF ganaron menos peso que los controles, pero sin efectos sobre los niveles de glucosa o la tolerancia a la glucosa. Un mecanismo de acción que se ha estudiado es el efecto de la exposición al BFA y sus análogos sobre las alteraciones en la síntesis y señalización de la serotonina periférica, especialmente en el intestino, que pueden contribuir a la obesidad ya que la serotonina también juega un papel importante en el balance energético de mamíferos (Barra et al., 2022). El primer estudio que describe el BFS como obesógeno a dosis bajas durante el periodo perinatal en roedores machos, mostró una alteración inducida por BFS en la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de genes marcadores implicados en la homeostasis del tejido adiposo (Ivry Del Moral et al., 2016).

Además, varios estudios realizados en peces cebra (*Danio rerio*) mostraron cómo la exposición crónica al BFA indujo una desregulación en los genes relacionados con el metabolismo lipídico, provocando esteatosis hepática (Martella et al., 2016) (Renaud et al., 2017) (Santangeli et al., 2018)

(Sun et al., 2020). La exposición crónica y aguda al BFA indujo una alteración de la expresión génica asociada con la enfermedad hepática metabólica por depósito de grasa, lo que indica una alteración del metabolismo lipídico que podría promover la acumulación de lípidos en el hígado y, por tanto, la esteatosis hepática. Asimismo, se ha demostrado que la exposición de peces cebras al BFF y BFS produce alteraciones del metabolismo entre las que se encuentran una alteración del metabolismo de los triglicéridos (Wang et al., 2018a) (Qiu et al., 2019) (Heindel et al., 2022).

Los estudios epidemiológicos sobre el BFA y análogos se centran principalmente en el BFA como obesógeno. Muy pocos estudios en humanos han analizado el efecto de los análogos (Alharbi et al., 2022). La exposición a dosis bajas de bisfenoles se ha asociado con aumento de peso, alteración de la homeostasis de carbohidratos y lípidos, y un efecto en las regiones del cerebro involucradas en la ingesta de alimentos (Boucher et al., 2016) (Verbanck et al., 2017) (Heindel y Blumberg, 2019). Kim et al. (2019), en un metaanálisis que incluyó 13 estudios que analizaban el efecto del BFA en la obesidad infantil, mostraron que los individuos altamente expuestos al BFA tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad que los que están expuestos a niveles bajos de este compuesto (*Odds Ratio* (OR): 1,566, intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %): 1,097 a 2,234, $p=0,014$). Ribeiro et al. (2020) realizaron un metaanálisis para estudiar la influencia de la exposición a disruptores endocrinos en los parámetros antropométricos, concluyendo que existe una asociación significativa entre la exposición al BFA y el sobrepeso (OR: 1,254, IC del 95 %: 1,005 a 1,564), obesidad (OR: 1,503, IC del 95 %: 1,273 a 1,774) y un incremento en la circunferencia de la cintura (CC) (OR: 1,503, IC del 95 %: 1,267 a 1,783) en adultos.

Un estudio publicado por Do et al. (2017), con 4733 adultos de entre 18 y 79 años, encontró que los niveles más altos de BFA urinario se asociaron positivamente con el riesgo de presentar obesidad (OR: 1,54, IC 95 %: 1,00 a 2,37). Estos resultados son consistentes con otros estudios transversales a gran escala realizados en los Estados Unidos y China. En un estudio derivado de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) en Estados Unidos, en una muestra de 1500 adultos ≥ 20 años, los niveles urinarios de BFA, BFS y BFF se asociaron a mayor riesgo de obesidad aunque los resultados solo fueron significativos para el BFF. En otra muestra de NHANES (2013-2014) (Liu et al., 2019a), que incluye 745 niños y adolescentes de 6 a 17 años, los resultados mostraron una asociación significativa entre la exposición al BFA y BFF con el desarrollo de obesidad general y abdominal, después de ajustar por factores demográficos, socioeconómicos y de estilo de vida, y por la eliminación urinaria de creatinina. Sin embargo, no se encontró ninguna relación con la exposición al BFS. En otra muestra de Estados Unidos, que incluye 212 niños de la cohorte de seguimiento de resultados de salud y medidas del medioambiente (HOME) (Gajjar et al., 2022), no se observó una asociación positiva entre la exposición al BFA y el Índice de Masa Corporal (IMC), el porcentaje de grasa corporal evaluado mediante bioimpedancia, antropometría y absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), la CC o las adipocitoquinas (adiponectina/leptina).

Wang et al. (2012), en un estudio realizado en China, también encontraron una asociación positiva entre las concentraciones de BFA urinario y sérico, y la obesidad en 3390 adultos de 40 años o más, junto a una asociación positiva entre el BFA urinario y la obesidad abdominal. Takeuchi et al. (2004) encontraron niveles séricos de BFA más altos en mujeres japonesas con síndrome de

ovario poliquístico, independientemente de su grado de obesidad, y en mujeres con obesidad que no presentaban este síndrome. Otro estudio mostró que las concentraciones urinarias de BFA eran más altas en mujeres con obesidad y en mujeres ≥ 40 años (Milić et al., 2015). Por último, Zhao et al. (2012) demostraron una tendencia lineal estadísticamente significativa entre la masa grasa y la exposición al BFA, así como entre niveles séricos de leptina y exposición al BFA, en 246 mujeres premenopáusicas sanas.

La exposición temprana a bisfenoles puede tener un mayor efecto y este puede ser diferente en función del sexo. Braun et al. (2019) demostraron que la exposición prenatal al BFA se asociaba a un incremento en la adiposidad central en niñas de entre 2 y 6 años y Hoepner et al. (2016) constataron un incremento en la grasa corporal en niñas de 7 años, relacionado con la exposición prenatal al BFA, pero no en niños. Sin embargo, otros estudios no confirman esta asociación (Agay-Shay et al., 2015) (Buckley et al., 2016) (Vafeiadi et al., 2016) (Yang et al., 2017). Robles-Aguilera et al. (2021) demostraron que las niñas con sobrepeso/obesidad mostraron un mayor riesgo de exposición dietética alta al BFA (OR: 3,38, IC del 95 %: 1,25 a 9,07) y bisfenoles totales (OR: 2,81, IC del 95 %: 1,03 a 7,67) en comparación con las niñas con un IMC inferior a 25 kg/m². Sin embargo, no se observó este efecto en los varones. En un estudio realizado por Liu et al. (2019a) se demostró que el BFA y el BFF estaban más asociados con desarrollar obesidad en los niños que en las niñas. Moon et al. (2022), en un trabajo realizado dentro de la encuesta de salud medioambiental nacional coreana en más de 3000 adultos de 19 años o más, demostraron que la exposición al BFS tiene una mayor asociación con el desarrollo de la obesidad en los hombres que en las mujeres.

La Tabla 1 muestra un resumen de los efectos obesogénicos del BFA y análogos demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 1. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los bisfenoles

Tipo de estudio	Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Preadipocitos 3T3-L1 murinos - Preadipocitos humanos primarios - Células madre derivadas del tejido adiposo humano (célula madre mesenquimatosa adulta) 	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Adipogénesis -↑ Acumulación lipídica <p>Ahmed y Atlas (2016); Boucher et al. (2016); Verbanck et al. (2017); Martínez et al. (2020); Cohen et al. (2021); Salehpour et al. (2021); Reina-Pérez et al. (2022)</p>

Tabla 1. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los bisfenoles

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vivo</i>	Roedores <ul style="list-style-type: none"> - Ratones CD-1 - Ratas Sprague-Dawley - Ratones C57BL/6 - Ratas derivadas de una cepa Wistar 	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Tejido adiposo -↑ Peso corporal, obesidad -↓ Secreción de adiponectinas -↑ Niveles de leptina e insulina -↓ Sensibilidad a la leptina 	Rubin et al. (2001); Somm et al. (2009); Angle et al. (2013); Marmugi et al. (2014); Ivry Del Moral et al. (2016); Martella et al. (2016); Mackay et al. (2017); Pu et al. (2017); Renaud et al. (2017); Rubin et al. (2017); Desai et al. (2018); Santangeli et al. (2018); Wang et al. (2018a); Drobna et al. (2019); Quiu et al. (2019); Stoker et al. (2020); Sun et al. (2020)
	Oveja (múltiparas cruzadas Polypay Dorsett y primíparas) Pez cebra (<i>Danio rerio</i>)	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Apetito y ↓ Saciedad -↑ Genes lipogénicos - Esteatosis hepática - Hipercolesterolemia - Hiperglucemia 	
Epidemiológicos	Humanos	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Peso corporal -↑ Grasa corporal -↑ Obesidad Abdominal - Obesidad general 	Takeuchi et al. (2004); Wang et al. (2012); Boucher et al. (2016); Hoepner et al. (2016); Verbanck et al. (2017); Do et al. (2017); Braun et al. (2019); Heindel y Blumberg (2019); Liu et al. (2019a); Zhao et al. (2021); Moon et al. (2022)

2.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

Los estudios analizados demuestran que el BFA y análogos estimulan la diferenciación de los adipocitos *in vitro*. Asimismo, el BFA tiene un efecto en el incremento del peso corporal y del tejido adiposo en modelos animales. Diversos estudios epidemiológicos disponibles en la literatura científica han mostrado una asociación entre la exposición al BFA y la obesidad en adultos y niños, así como una relación entre la exposición prenatal a estos compuestos y un efecto obesogénico en la descendencia. Sin embargo, otros trabajos en humanos no corroboran estos datos. En resumen, los resultados de los estudios demuestran que existen evidencias científicas de que el BFA actúa como obesógeno, aunque más estudios epidemiológicos son necesarios para confirmar este efecto. Asimismo, es preciso investigar el efecto obesogénico de los análogos del BFA, ya que su presencia en los alimentos se está incrementando debido a que están sustituyendo al BFA en materiales de uso alimentario.

3. Ftalatos

3.1 Descripción y usos

Los ftalatos son diésteres del ácido 1,2-benzendicarboxílico que tienen una alta producción industrial y que están en una amplia gama de productos industriales y de consumo, incluidos algunos materiales plásticos autorizados para estar en contacto con alimentos. Son líquidos incoloros, inodoros y aceitosos que no se evaporan fácilmente y no se unen químicamente al material al que se añaden. Los ftalatos de cadena larga como el dietilhexilftalato (DEHP), diisonoilftalato (DiNP),

diisodeciltalato (DiDP), dipropilfeniltalato (DPHP), butilbenciltalato (BBP) y di-n-octiltalato (DOP) son utilizados como plastificantes en cientos de productos fabricados de plástico de cloruro de polivinilo (PVC), principalmente en envases de plástico y material de uso médico. Los ftalatos de bajo peso molecular de ramificación corta, como el dimetiltalato (DMP), dietiltalato (DEP), dibutiltalato (DBP) y diisobutiltalato (DiBP) se utilizan ampliamente en muchas industrias, como las de productos de cuidado personal y la farmacéutica (Wang y Qian, 2021).

3.2 Exposición alimentaria

Una de las principales formas en que las personas pueden estar expuestas a los ftalatos es a través de la dieta. Los ftalatos pueden encontrarse en la mayoría de los productos que tienen contacto con los plásticos durante la producción, el envasado o la entrega de alimentos. Por ejemplo, se ha demostrado que estas sustancias químicas pueden filtrarse en los alimentos a través de los equipos y materiales de plástico de vinilo, los guantes de preparación de alimentos y los materiales de envasado de alimentos. Por lo tanto, y debido a la ubicuidad de los plásticos, la mayoría de las personas están expuestas a algún nivel de ftalatos en el campo de la alimentación (Wang y Qian, 2021). Por ejemplo, en China, el uso de plásticos se triplicó en 8 años desde 2003 y 2011, y alcanzó más de 50 millones de toneladas de plásticos producidos y se estima que seguirá aumentando en los años siguientes. Como resultado, la exposición relativamente más alta a ftalatos se encontró en China debido al alto uso de plásticos. En los Estados Unidos, se consumen más de 340 millones de libras de ftalatos al año, lo que supone un riesgo potencial para la salud y el medio ambiente (Wang y Qian, 2021). De hecho, se demostró que se han detectado biomarcadores de metabolitos de ocho ftalatos principales en el 89 % al 98 % de la población de Estados Unidos (Serrano et al., 2014).

Serrano et al. (2014) realizaron un estudio de revisión considerando 17 trabajos que miden las concentraciones de ftalatos en alimentos de diferentes países, describiendo grupos de alimentos con concentraciones altas (≥ 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y bajas (< 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y de ahí se estimó la ingesta dietética. Se observaron sistemáticamente altas concentraciones de DEHP en aves de corral, aceites de cocina y productos lácteos a base de crema (≥ 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en todos los estudios de seguimiento de alimentos. El DEP se encontró en concentraciones bajas en todos los grupos de alimentos. Los estudios epidemiológicos mostraron una asociación positiva entre la exposición a DEHP y el consumo de carne y productos lácteos. Sin embargo, el DEP se asoció con la ingesta de verduras. La estimación de la exposición a DEHP basada en la dieta americana fue de 5,7; 8,1 y 42,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día para mujeres en edad reproductiva, adolescentes y niños, respectivamente, siendo los productos lácteos los que mayor contribuían a esta exposición. Asimismo, se demostró que las dietas ricas en carnes y lácteos incrementaban la exposición. La exposición infantil excedía la dosis de referencia de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día propuesta por la *U.S. Environmental Protection Agency* (EPA).

En 2019, la EFSA emitió una opinión científica sobre la valoración del riesgo de los siguientes ftalatos: DBP, BBP, DEHP, DiNP y DiDP. La evaluación final actualizada establece la IDT de grupo en 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día, expresada como equivalentes de DEHP. Para el DiDP, que no está incluido en esta IDT, la exposición alimentaria estimada fue siempre inferior a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día. La exposición más alta se encontró para el DiNP, oscilando entre 0,2 y 4,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./día, para un consumidor medio.

Sin embargo, la EFSA advierte que todas estas IDT se han fijado con carácter temporal debido a las incertidumbres sobre los efectos distintos de los reproductivos y sobre la contribución de los materiales de contacto alimentario del plástico a la exposición global de los consumidores a los ftalatos (EFSA, 2019). Por lo tanto, la exposición en mayor o menor medida en la cadena alimentaria de consumo es inevitable. Las personas están expuestas a los ftalatos al comer y beber alimentos que han entrado en contacto con productos que contienen estos compuestos. Asimismo, puede producirse cierta exposición al respirar partículas de ftalatos en el aire. Además, los niños gatean y tocan muchas cosas, y luego se llevan las manos a la boca. Debido a este comportamiento de llevarse las manos a la boca, las partículas de ftalatos en el polvo pueden suponer un riesgo mayor para los niños que para los adultos.

3.3 Evidencia científica

Los datos existentes demuestran el potencial adipogénico de la exposición a ftalatos debido a la regulación al alza de PPAR γ que producen el mono-2-etilhexilftalato (MEHP), DEHP, monobencilftalato (MBzP), monosecbutilftalato, bencilbutilftalato y DiNP (Hurst y Waxman, 2003) (Feige et al., 2007) (Desvergne et al., 2009) (Yin et al., 2016) (Sakuma et al., 2017) (Zhang et al., 2019a). Otro mecanismo de promoción de la adipogénesis es mediante la regulación y la activación de la expresión de C/EBP α , como ha quedado demostrado en células estromales pluripotentes de la médula ósea (Hao et al., 2021). Asimismo, la exposición a ftalatos induce adipogénesis en células 3T3L1 mediante la activación del receptor de corticoides (Sargis et al., 2010) (Singh et al., 2020). Se ha descrito que los ftalatos interfieren en la secreción de adipocinas. El DEHP y MEHP producen una disminución en la expresión de ARNm de leptina y un descenso en la secreción de adiponectina (Schmidt et al., 2012) (Chiang et al., 2017). Por último, la exposición a ftalatos se ha asociado con alteraciones en la regulación del metabolismo de lípidos que inducen un acúmulo en los adipocitos y una disfunción e inflamación del tejido adiposo (Aaseth et al., 2022). Por lo tanto, la exposición a los ftalatos promueve la adipogénesis mediante la activación de la señalización de C/EBP α y PPAR γ , así como la acumulación de lípidos en los adipocitos debido a la activación de la biosíntesis de lípidos. Además, la desregulación de las adipocinas, la inflamación del tejido adiposo y los efectos epigenéticos inducidos por la exposición a ftalatos también pueden contribuir a la obesidad y a las alteraciones metabólicas asociadas a esta (Aaseth et al., 2022).

En una revisión sistemática que incluía 31 estudios sobre el efecto de la exposición temprana DEHP en la obesidad, los autores concluyen que la exposición está asociada con un incremento en la adiposidad de los roedores (Wassenaar y Legler, 2017). Asimismo, en roedores, la exposición prenatal a dosis bajas de DEHP (0,2 mg/kg p.c./día) resultó en síndrome metabólico, que incluye adipogénesis anormal, gasto de energía y metabolismo de la glucosa, junto con disbiosis del microbioma intestinal, en la descendencia masculina. En particular, el metabolismo hepático de la tiamina se interrumpió en estos descendientes debido a la desregulación de las enzimas transportadoras de tiamina, lo que provocó un metabolismo anormal de la glucosa (Fan et al., 2020). En un estudio reciente se ha demostrado que la exposición crónica a DEHP en ratones induce obesidad a través de la interrupción del metabolismo lipídico y una alteración de la microbiota intestinal (Su et al., 2022).

Diferentes estudios en peces cebra han demostrado un efecto obesogénico de los ftalatos a través de diferentes mecanismos como la modulación de la expresión de genes hepáticos relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos, la acumulación lipídica en los hepatocitos, induciendo estrés oxidativo y alteración de la microbiota entre otros mecanismos demostrados (Chen et al., 2016) (Zhang et al., 2017, 2019b) (Jacobs et al., 2018) (Huff et al., 2019) (Burger et al., 2019, 2020).

Respecto a los estudios epidemiológicos, en un estudio experimental de exposición a ftalatos realizado entre los años 2017 y 2020, con una cohorte de 2298 niños de entre 7 y 13 años en China, se demostró que la exposición a estos compuestos durante la infancia podría aumentar significativamente el riesgo de sobrepeso y obesidad con una relación dosis-respuesta, especialmente en las niñas (Dong et al., 2022). Otro estudio realizado con 1269 individuos expuestos a una exposición combinada de ftalatos, dos plaguicidas y dos fenoles concluyó que el 38,5 % tenía obesidad general y el 58,0 % tenía obesidad abdominal, y que el mono (carboxilo) ftalato (MCOP) fue uno de los factores asociados a ella (Zhang et al., 2019a).

Una revisión del año 2014 destacaba que en 26 estudios epidemiológicos previos a esta fecha no se encontró consistencia inter o intra-estudios para una asociación entre la presencia de metabolitos de los ftalatos en suero u orina e indicadores de sobrepeso/obesidad en niños o adultos (Goodman et al., 2014). Sin embargo, se han publicado otros estudios que relacionan la presencia de ftalatos en el cuerpo humano y el riesgo de obesidad con un amplio tamaño muestral (128-3752 sujetos) en los que se han evaluado tres tipos de ftalatos, DEP, DEHP y bencilftalato (BzBP) (Hatch et al., 2008) (Teitelbaum et al., 2012) (Kim et al., 2016) (Amin et al., 2018) (Mansouri et al., 2019) (Lim et al., 2020). Es de destacar, que en cuatro de estos trabajos se demuestra una relación positiva entre la exposición a ftalatos y la obesidad. En una revisión bibliográfica muy reciente, Lee et al. (2022) estudiaron si la exposición prenatal o postnatal a ftalatos se asocia a trastornos del crecimiento físico en los niños. Los autores concluyen que la exposición prenatal a los ftalatos se asocia con una disminución del IMC en los niños, pero no se relaciona con el porcentaje de grasa corporal. Estos hallazgos sugieren que los ftalatos pueden alterar el desarrollo muscular normal de los niños, en lugar de inducir la obesidad, como se había planteado en otros estudios (Lee et al., 2022). Por lo tanto, desde un punto de vista epidemiológico, y a pesar de que algunos estudios muestran una relación entre la exposición a ftalatos y obesidad, aún no queda claro y se necesitan más estudios prospectivos que confirmen esta tendencia (Aaseth et al., 2022).

La Tabla 2 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los ftalatos demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 2. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los ftalatos

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Células COS - Células hepáticas (PPARalfa) - Células adipocitarias (PPARgamma) sensibles a PPAR - Células estromales pluripotentes de la médula ósea - Células COS7, C2C12, HeLa y 3T3L1 - Hepatocitos BRL-3A 	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Adipogénesis -↑ Acumulación lipídica - Desregulación de las adipocinas -↓ Expresión de ARNm de leptina -↓ Secreción de adiponectina - Disfunción e inflamación del tejido adiposo 	Hurst y Waxman (2003); Feige et al. (2007); Desvergne et al. (2009); Yin et al. (2016); Sakuma et al. (2017); Zhang et al. (2019a); Sargis et al. (2010); Singh et al. (2020); Schmidt et al. (2012); Chiang et al. (2017); Aaseth et al. (2022)
<i>In vivo</i>	<p>Roedores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ratones CD-1 - Ratones C57BL/6J - Ratones ICR - Ratas Sprague-Dawley - Ratas Wistar <p>Pez cebra (<i>Danio rerio</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Adiposidad -↑ Adipogénesis - Interrupción del metabolismo lipídico - Alteración de la microbiota intestinal - Alteración del metabolismo de la glucosa - Modulación de la expresión de genes hepáticos - Acumulación lipídica en hepáticos -↑ Estrés oxidativo 	Fan et al. (2020); Su et al. (2022); Chen et al. (2016); Zhang et al. (2017); Jacobs et al. (2018); Huff et al. (2019); Buerger et al. (2019, 2020)
Epidemiológicos	Humanos	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Riesgo de sobrepeso y obesidad general -↑ Obesidad abdominal -↓ IMC y alteración del desarrollo muscular 	Dong et al. (2022); Zhang et al. (2019b); Goodman et al. (2014); Hatch et al. (2008); Teitelbaum et al. (2012); Kim et al. (2016); Amin et al. (2018); Mansouri et al. (2019); Lim et al. (2020); Lee et al. (2022); Aaseth et al. (2022)

3.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran una relación directa entre la exposición a ftalatos, especialmente DEHP, y la promoción de la adipogénesis mediante la acumulación de lípidos en los adipocitos contribuyendo, por tanto, a la obesidad y las alteraciones metabólicas asociadas a ella. Los estudios epidemiológicos exponen resultados controvertidos. Sin embargo, debido a la presencia de ftalatos en numerosos productos en contacto con los alimentos, se recomienda reducir en la medida de lo posible el uso de estas sustancias en la fabricación de estos materiales, disminuyendo además el uso de plásticos para minimizar la exposición de las personas consumidoras a las mismas.

4. Compuestos organoestánicos (OTs)

4.1 Descripción y usos

Los compuestos organoestánicos (OTs) tienen una gran variedad de usos, entre los que destacan su uso como estabilizadores en plásticos; como antiespumantes en pinturas; como conservantes de madera y plaguicidas; y como pinturas antiincrustantes en barcos (Chen et al., 2019) (He et al., 2020) (Sadighara et al., 2021). La amplia utilización de los OTs ha tenido como consecuencia que muchos de ellos hayan pasado a la cadena trófica, acumulándose en diversos ecosistemas. Es de especial interés el caso del tributilestaño (TBT), debido a sus efectos genotóxicos en las poblaciones acuáticas, incluso a dosis muy bajas (<1 ng/l) (Amodio-Cocchieri et al., 2000) (Santos et al., 2009).

4.2 Exposición alimentaria

Se han podido encontrar estos productos, en sedimentos oceánicos y agua de mar de puertos del todo el mundo, incluyendo Europa, Asia y América del Norte (Ashraf et al., 2017) (Zhan et al., 2020). Se estima que la media de TBT acumulada en mariscos de todas las costas mundiales puede llegar a 182,33 ng/g (Mattos et al., 2017) (Sadighara et al., 2021). En Italia, el 33 % del pescado del mar y el 85 % de los que venían de piscifactorías estaban contaminadas con OTs (Amodio-Cocchieri et al., 2000). El TBT y el trifenilestaño (TPHT) se han detectado también en el polvo doméstico y en los materiales de los suelos en Alemania, Países Bajos, Reino Unido y Estados Unidos (Fromme et al., 2005) (Kannan et al., 2010).

La EFSA establece que la IDT para los cuatro principales compuestos OTs, TBT, TPHT, dibutilestaño (DBT) y di-*n*-octilestaño (DOT) debe ser de un máximo de 0,25 µg/kg p.c./día (Chung et al., 2020). Sin embargo, estos productos pueden bioacumularse en tejidos, favoreciendo su toxicidad a largo plazo. Se ha visto bioacumulación de OTs en sangre de poblaciones en Estados Unidos y se ha asociado con disfunciones inmunológicas (Inadera y Shimomura, 2005). De igual modo, se ha detectado presencia de TBT en hígado en poblaciones muy distantes en el globo en el rango de 11 a 96 ng/g de peso húmedo (Rantakokko et al., 2014).

4.3 Evidencia científica

Los estudios *in vitro* muestran que los compuestos OTs promueven la diferenciación de adipocitos como agonistas de la vía del PPAR γ /receptor retinoide X (RXR) (Kanayama et al., 2005) (Grün y Blumberg, 2006) (Grün et al., 2014). El TBT activa los tres heterodímeros RXR-PPAR α , γ , Δ , principalmente a través de su interacción con RXR, TBT se une al RXR como un aducto covalente a la cisteína 432 de la hélice 11 de la proteína RXR α (Le Maire et al., 2009). Inadera y Shimomura (2005) investigaron el efecto del TBT en la diferenciación de adipocitos. Cuando las células 3T3-L1 confluentes se incubaron con TBT durante 2 días en presencia o ausencia de isobutilmetilxantina, dexametasona e insulina, la acumulación de lípidos en los adipocitos aumentó considerablemente. En otro estudio se muestra que el TBT puede activar el heterodímero RXR-PPAR γ , induciendo adipogénesis, almacenamiento de triglicéridos y la expresión de genes marcadores adipogénicos en células 3T3-L1 de manera dependiente de PPAR γ (Li et al., 2011). Asimismo, Kirchner et al. (2010) observaron que la exposición al TBT altera el compartimiento de células madre al sensibilizar a

las células madre estromales multipotentes para que se diferencien en adipocitos, un efecto que probablemente podría aumentar la masa adiposa con el tiempo. Otros resultados muestran que el TBT cambió la diferenciación de las células mesenquimales derivadas de médula ósea y del tejido adiposo preferentemente hacia el linaje adiposo y lejos del linaje óseo en ratones expuestos (Yanik et al., 2011). Además, se ha encontrado que el TBT promueve tanto el recambio de proteínas RXR α como la acumulación de lípidos, debido a que este compuesto, de una manera dependiente del tiempo y la dosis, redujo significativamente los niveles de RXR α (Stossi et al., 2019).

En modelos animales (Zhan et al., 2020), la exposición al TBT en la comida induce un aumento significativo del peso corporal y de la grasa epididimal, así como la hipertrofia de los adipocitos, directamente relacionada con la obesidad (Ouadah-Boussouf y Babin, 2016) (Murphy et al., 2017). Los altos niveles de lípidos pueden agravar la respuesta inflamatoria (Miglio et al., 2013) (Manzoni et al., 2019), lo que puede estar asociado a las elevadas citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo de animales obesos.

El TBT puede alterar las funciones de la hormona tiroidea a través de la regulación a la baja de la peroxidasa tiroidea y la supresión de los niveles de T4 (tiroxina) y T3 (triyodotironina) (Sharan et al., 2014). Las hormonas tiroideas juegan un papel crítico en la homeostasis del metabolismo de la glucosa a través de la promoción de la maduración de los islotes y el mantenimiento de la función fisiológica normal de las células α y β del páncreas (Matsuda, et al., 2017). Por lo tanto, la disminución del nivel de T4 y T3 puede promover el desarrollo de la disbiosis de la homeostasis de la glucosa y la insulina en los ratones.

Por otra parte, la exposición al TBT disminuye significativamente la concentración de testosterona en ratones. Esta hormona es capaz de reducir la acumulación de grasa, inhibir la respuesta inflamatoria y promover la oxidación de la grasa hepática en los mamíferos macho (Markle et al., 2013) (Pintana et al., 2015). Por lo tanto, la falta de T3, T4 y testosterona inducida por la exposición al TBT puede contribuir al deterioro de la homeostasis de la glucosa y la insulina y al sobrepeso en modelos animales.

Por su parte, la exposición en útero al TBT dio lugar a una acumulación aparentemente elevada de lípidos en los depósitos adiposos, el hígado y los testículos de los ratones neonatos y a un aumento de la masa adiposa epididimal en los ratones adultos (Grün et al., 2006). Además, se ha demostrado que el TBT interrumpe la señalización endocrina, interactuando con los receptores estrogénicos ER α y ER β , el RXR y el PPAR γ , que potencialmente promueven la adipogénesis en ratones (Grün et al., 2006) (Penza et al., 2011).

Los estudios epidemiológicos sobre la relación entre la exposición a OTs y obesidad son muy escasos. Hasta donde llega nuestro conocimiento, solamente hay un estudio finlandés prospectivo que relaciona la exposición a OTs con la obesidad. En este trabajo, se recogieron 110 muestras de placenta humana y se analizó la presencia de TBT, DBT y TPhT. El TBT fue detectado en el 99 % de las placentas por encima del límite de cuantificación. Sin embargo, para el resto de OTs, las concentraciones detectadas estaban por debajo del límite de cuantificación en el 90 % (DBT) y 57 % (TPhT) de las muestras. Los resultados mostraron que el TBT detectado en la placenta se asoció positivamente con el aumento de peso durante los primeros tres meses de vida (Rantakokko et al.,

2014). Sin embargo, no se encontró asociación entre la presencia de OTs en placenta y el peso de los niños a edades más tardías.

La Tabla 3 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los compuestos organoestánicos demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 3. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los OTs

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Preadipocitos 3T3-L1 murinos - Preadipocitos humanos primarios - Células madre derivadas del tejido adiposo humano (célula madre mesenquimatosa adulta) 	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Adipogénesis -↑ Acumulación lipídica 	Kanayama et al. (2005); Inadera y Shimomura (2005); Grun y Blumberg (2006); Kirchner et al. (2010); Li et al. (2011); Yanik et al. (2011); Grün et al. (2014); Stossi et al. (2019)
<i>In vivo</i>	Roedores <ul style="list-style-type: none"> - Ratones CD-1 - Ratas Sprague-Dawley - Ratones C57BL/6 - Ratas derivadas de una cepa Wistar Oveja (múltiparas cruzadas Polypay Dorsett y primíparas) Pez cebra (<i>Danio rerio</i>)	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Tejido adiposo -↑ Peso corporal, obesidad - ↑ Respuesta inflamatoria - ↓ Testosterona - Alteración de las hormonas tiroideas - Disbiosis de la homeostasis de la glucosa 	Markle et al. (2013); Pintana et al. (2015); Sharan et al. (2014); Murphy et al. (2016); Ouadah-Boussouf y Babin (2016); Matsuda et al. (2017); Zhan et al. (2020)
Epidemiológicos	Humanos	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Peso corporal a los 3 meses de vida - Presencia en las placentas 	Rantakokko et al. (2014)

4.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

La enorme toxicidad de los compuestos organoestánicos, así como la persistencia de los mismos, hace necesario que se estudien sus consecuencias en la salud humana. El efecto obesogénico del TBT ha sido demostrado ampliamente en estudios *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, los estudios epidemiológicos realizados han sido escasos.

Dado el demostrado efecto obesogénico de este compuesto en modelos celulares y animales, son necesarios más estudios epidemiológicos que analicen el efecto de la exposición a este compuesto en la obesidad y otras patologías asociadas.

5. Bifenilos Policlorados (PCBs)

5.1 Descripción y usos

Los bifenilos policlorados (PCBs) son conocidos contaminantes orgánicos persistentes que se utilizaron ampliamente como fluidos refrigerantes en una extensa gama de dispositivos eléctricos y electrónicos (Madgett et al., 2022). También se empleaban como aditivos de la pintura, en el papel de copia sin carbón y en los plásticos, además de producirse involuntariamente durante la combustión (Lee et al., 2014). Los PCBs están prohibidos en Estados Unidos desde 1979 y en Europa desde 1987 (Madgett et al., 2022). Esta prohibición adquirió un carácter internacional en la Convención de Estocolmo de Naciones Unidas en 23 de mayo de 2001, habiendo ratificado actualmente el Convenio 184 países (Mishra et al., 2022). A pesar de su prohibición, existe aún una emisión no intencionada en algunas industrias como es el caso de la producción de caucho de silicona (Hombrecher et al., 2021). Esto unido a su alta persistencia, hace que la exposición a estos compuestos siga siendo alta, sobre todo a través de la dieta (Heindel et al., 2022).

Los PCBs pueden provocar cáncer, defectos genéticos, daño en el ADN, problemas dérmicos y varias alteraciones relacionadas con el hígado, riñón y corazón (Christensen et al., 2021). Además, están clasificados como disruptores endocrinos con capacidad de producir efectos obesogénicos en humanos ya que mimetizan, antagonizan o modifican la actividad natural hormonal (Domazet et al., 2020). Existen 209 congéneres, de los que se ha observado acción disruptora endocrina tanto estrogénica (PCB-44, PCB-49, PCB-52, PCB-101, PCB-187) como antiestrogénica (PCB-64, PCB-74, PCB-77, PCB-105, PCB-118, PCB-128, PCB-138, PCB-170).

5.2 Exposición alimentaria

La principal contribución a la dieta a los PCBs son los alimentos de origen animal, principalmente aquellos con contenido graso, habiéndose encontrado los niveles más altos de PCBs en tejido adiposo, tanto animal como humano (Dewailly et al., 1999) (Kania-Korwel et al., 2005) (Covaci et al., 2008). Caben destacar alimentos como la leche y sus derivados (mantequilla y queso), pescado y carne de ganado (Yu et al., 2021).

El *Panel on Contaminants in the Food Chain* (Panel CONTAM) de la EFSA estableció una Ingesta Semanal Tolerable (IST) de 2 pg TEQ/kg p.c./semana para dioxinas y PCBs similares a las dioxinas (EFSA, 2018). En esa opinión científica se apunta que, teniendo en cuenta los datos de consumo en Europa y la presencia de estos compuestos en alimentos, en los grupos de edad de adolescentes, adultos y ancianos se excede considerablemente dicha IST.

5.3 Evidencia científica

Se ha descrito como mecanismo de actuación obesogénico de los PCBs la interacción con el receptor *aryl hydrocarbon* (AhR). Asimismo, se han descrito otros mecanismos obesogénicos como la vía del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras *kappa* de las células B activadas (NFkB) (Wu et al., 2017) y la de la proteína Fsp27 (Kim et al., 2017). El efecto obesogénico de los PCBs es específico de cada congénere y aún queda mucho por estudiar (Veiga-Lopez et al., 2018).

En general, los PCBs parecen estar implicados en la regulación de la adipogénesis; sin embargo, mientras el PCB-126 (similar a la dioxina) posee un efecto inhibitorio de la adipogénesis (Brodie et al., 1997) (Gadupudi et al., 2015), posiblemente dependiente de un mecanismo molecular que active el receptor AhR (Hanlon et al., 2003), los que no se comportan como una dioxina (PCB-153 y -138) tienen un efecto adipogénico en las células murinas diferenciadas a adipocitos 3T3-L1 y en las líneas celulares de pre-adipocitos viscerales humanos (*Human Preadipocytes-visceral*, HPA-v) (Sales et al., 2013) (Kim et al., 2017) (Yu et al., 2021). Además, este efecto adipogénico se ha demostrado también *in vivo* en ratones hembra expuestas a PCB-153 con un aumento de la grasa corporal, un incremento del tamaño de los adipocitos abdominales subcutáneos y una acumulación de lípidos en el hígado y dislipidemia (Chi et al., 2018) (Min et al., 2020). Estos estudios, relacionaron dichos efectos con la alteración de la microbiota intestinal.

Diferentes estudios epidemiológicos han revelado una relación entre la exposición a PCBs y una mayor prevalencia de obesidad (Donat-Vargas et al., 2014) (Lauritzen et al., 2018) (Leong et al., 2019) (Wolf et al., 2019). Sin embargo, no siempre se ha detectado dicha asociación entre la presencia de PCBs y los efectos adversos descritos. Se ha observado una relación positiva entre la ingesta dietética de PCBs y el aumento de la incidencia de obesidad en un estudio prospectivo en España con más de 12 000 individuos (Donat-Vargas et al., 2014). También en España, se asoció el incremento del IMC y la exposición a PCB-138 y PCB-180 (Agay-Shay et al., 2015). La exposición a niveles bajos de PCB-153 se ha asociado con bajo peso en neonatos en un estudio europeo con 7990 individuos (Govarts et al., 2012). Es de destacar que el bajo peso al nacer se asocia con un aumento del riesgo de obesidad en la adolescencia y en la edad adulta (Jornayvaz et al., 2016) (Martín-Calvo et al., 2022). Por el contrario, en un estudio realizado en 145 individuos se observó una relación negativa entre los niveles séricos de PCB-153, PCB-180 y PCB-170, y el IMC y tejido adiposo (Dirinck et al., 2011). Igualmente, estudios recientes apuntan que la carga corporal de PCBs no está relacionada con el aumento de prevalencia de obesidad en una población indígena en Canadá (Akbar et al., 2021).

Otro aspecto importante es la exposición prenatal. Hay evidencias epidemiológicas de que los PCBs pueden atravesar la barrera placentaria y alcanzar la circulación fetal en un 50 % de lo observado en la circulación materna (Soechitram et al., 2004) (Park et al., 2008). Se ha demostrado que exposiciones de los progenitores antes de la concepción a los PCBs pueden influir en el peso del neonato (Robledo et al., 2015). La exposición de bebés a través de la leche materna es importante, aunque en un estudio realizado en leche de madres con obesidad y normopeso no se observaron diferencias significativas en la presencia de PCBs entre ambos grupos (Gautam et al., 2020). También es importante resaltar que los PCBs que se acumulan en el tejido adiposo pueden ser liberados a la circulación sistémica durante la pérdida de peso (Louis et al., 2014).

La Tabla 4 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los PCBs demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 4. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los PCBs

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	- 3T3-L1 (preadipocitos) - AML-12 (hepatocitos)	- ↑ Triglicéridos - ↑ Tejido adiposo - ↓ Absorción de glucosa - Resistencia a la insulina mediada por la proteína específica de la grasa 27	Wu et al. (2017); Kim et al. (2017)
<i>In vivo</i>	Roedores - Ratones hembra C57BL/6	- ↑ Tejido adiposo abdominal - Acumulación de lípidos en el hígado - ↑ De la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , iNOS y IL-6)	Chi et al. (2018); Min et al. (2020)
Epidemiológicos	Humanos	- ↑ IMC - ↑ Tejido adiposo - ↓ Peso en neonatos - No relación con obesidad	Donat-Vargas et al. (2014); Lauritzen et al. (2018); Leong et al. (2019); Wolf et al. (2019); Agay-Shay et al. (2015); Govarts et al. (2012); Dirinck et al. (2011); Akbar et al. (2021)

5.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

Los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos disponibles indican un posible efecto obesogénico de estos compuestos. Sin embargo, hay una enorme complejidad en su estudio debido a la amplia variedad de congéneres existentes, ya que en algunos casos se ha confirmado los efectos obesogénicos opuestos, existiendo además dependencia de la dosis. Por otro lado, frecuentemente la población se expone a una mezcla de PCBs, dificultando aún más el estudio de la relación entre la exposición a estos compuestos y la obesidad. Se hacen necesarios más trabajos que estudien el efecto obesogénico de los PCBs, teniendo en cuenta el efecto combinado con otros compuestos orgánicos persistentes como las dioxinas que presentan mecanismos de acción similares.

6. Dioxinas

6.1 Descripción y usos

El término dioxinas comprende las dibenzodioxinas policloradas (PCDDs), que son una familia de 75 congéneres, y los dibenzofuranos policlorados (PCDFs), siendo 135 en este caso (Lee et al., 2014). Estos compuestos son producidos de forma no intencionada excepto para fines de investigación. Se pueden producir como subproductos indeseables de ciertos procesos como la fabricación de otros productos químicos o el blanqueo en las fábricas de papel; también se liberan de las incineradoras y se forman durante la cloración en las plantas de tratamiento de aguas residuales y potables

(Lee et al., 2014). Están incluidos en la lista de contaminantes orgánicos persistentes de la Convención de Estocolmo de Naciones Unidas. De todos ellos, destaca la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (TCDD) por ser la dioxina más tóxica y estudiada, estando clasificada por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) como carcinogénico para los humanos (Heindel et al., 2022).

6.2 Exposición alimentaria

En una revisión realizada con datos de diferentes países del mundo entre 2010 y 2021, se indicó que a pesar de poner de manifiesto la presencia de estos compuestos en distintos alimentos, las ingestas dietéticas diarias/semanales/mensuales tolerables de dibenzo-p-dioxinas polibromadas y furanos no se superan a día de hoy en la mayoría de los casos (González y Domingo, 2021). Apuntan, además, que los valores de estos contaminantes han disminuido tanto en alimentos como en humanos, y que en base a los datos que permiten la comparación a lo largo del tiempo, se ha observado una reducción muy significativa de 210 pg I-TEQ/día en 1998 a 8,54 pg WHO-TEQ/día en 2018 (González et al., 2018), siendo esta reducción paralela a los valores sanguíneos en humanos (Nadal et al., 2019). No obstante, otros estudios recientes afirman que, a pesar de esa disminución en los niveles de estos contaminantes, existen subgrupos de población, como los niños, que exceden la ingesta tolerable de 2 pg TEQ/kg p.c./semana por el consumo de alimentos contaminados en Italia (Ceci et al., 2022).

Las dibenzodioxinas y dibenzofuranos policlorados se encuentran en alimentos de origen animal como carne, pescado, leche y huevos (Rusin et al., 2019), siendo el aporte a través de los alimentos la principal ruta de exposición para la población general (González y Domingo, 2021). La OMS estableció una IDT de 10 pg/kg p.c./día para la TCDD, teniendo en cuenta sus efectos hepatotóxicos, inmunotóxicos y efectos sobre la reproducción en animales de experimentación (OMS, 1991). En 1998, la IDT fue modificada a 1-4 pg TEQ/kg p.c./día (OMS, 1998). Posteriormente, se han establecido diferentes valores guías: IST de 14 pg WHO-TEQ/kg p.c./semana (SCF, 2001) y una ingesta provisional mensual tolerable de 70 pg TEQ/kg p.c./mes (JECFA, 2001). No obstante, el valor de referencia en Estados Unidos es más conservador, habiendo propuesto una dosis de referencia (RfD) oral de 0,7 pg/kg p.c./día, tres veces más bajo que el valor de Europa (EPA, 2012). En 2018, el Panel CONTAM de la EFSA completa esta revisión exhaustiva, considerando nuevos recursos epidemiológicos para la observación de efectos en humanos y datos de pruebas en animales como evidencia de apoyo, así como técnicas de modelos farmacocinéticos más perfeccionadas. Como conclusión, el Panel estableció una nueva IST para las dioxinas y PCB similares a las dioxinas en alimentos de 2 pg/kg p.c., siete veces más bajo que el consumo tolerable anterior (EFSA, 2018).

6.3 Evidencia científica

El mecanismo de obesogénesis de estos compuestos parece ser debido a su agonismo con el receptor AhR. Se sabe que el TCDD muestra efectos antiadipogénicos con disminución de la expresión de C/EBP β , PPAR γ 2, factores adipogénicos claves (aP2) y transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4). También provoca disminución de la captación de glucosa o de la actividad LPL en células 3T3-L1, células C3H10T1/2 y adipocitos primarios de rata (Brodie et al., 1997) (Nagashima y Matsu-

mura, 2002) (Cimafranca et al., 2004). En animales de experimentación se han observado alteraciones de las concentraciones séricas de triglicéridos y daños en el hígado, siendo éstos más graves en ratones alimentados con una dieta alta en grasas (Duval et al., 2017). Resultados similares se observaron en ratones hembra expuestas a TCDD durante la lactancia y el embarazo, con una mayor susceptibilidad a la obesidad y la diabetes inducidas por la dieta alta en grasas (Hoyeck et al., 2020). De igual forma, se confirmó que la dioxina TCDD también es obesogénica en ratones adultos alimentados con una dieta alta en grasas (Brulport et al., 2017). Por todo ello, podemos decir que la TCDD influye en la obesidad *in vivo* dependiendo de las dosis utilizadas y del tipo de dieta (La Merrill et al., 2009). También mencionar que, al igual que los PCBs, se ha visto que la TCDD puede alterar tanto la composición del microbioma como las interacciones entre el huésped y la microbiota (Brawner et al., 2019).

A pesar de que no fue una exposición oral, cabe mencionar los incidentes de la guerra de Vietnam (pulverizaciones con un herbicida que contenía TCDD sobre Vietnam entre 1962 y 1971) (Longnecquer y Michalek, 2000) y la explosión de una fábrica química en Seveso, Italia, en 1976 (Eskenazi et al., 2018). Estos incidentes permitieron recabar datos epidemiológicos de cohortes con exposición accidental (veteranos de la guerra de Vietnam y residentes cerca de Seveso) o laborales (agricultores) expuestos a altas dosis de dioxina, los cuales concluyen en un mayor riesgo de diabetes y de alteración del metabolismo de la glucosa y señalización de la insulina (Taylor et al., 2013) (Goodman et al., 2015) (Eskenazi et al., 2018) en consonancia con los datos de los estudios con roedores. Sin embargo, no hay datos claros que asocien la exposición a la TCDD con un mayor riesgo de obesidad (Heindel et al., 2022).

En un estudio realizado en China, se observa que las concentraciones sanguíneas de PCDD/Fs encontradas en mujeres fueron mayores que en varones en todos los grupos de edad (Han et al., 2022). Estos estudios, también encontraron que las concentraciones de PCDD/Fs y PCBs en la sangre de las mujeres eran de 6,6 a 37 veces mayores que en la sangre del cordón umbilical, y que era más evidente en compuestos con mayor contenido de cloro, que probablemente tenga mayor dificultad para atravesar la barrera placentaria.

La Tabla 5 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de las dioxinas demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 5. Principales hallazgos de los estudios <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de las dioxinas			
Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Preadipocitos derivados de células epididimarias - Células 3T3-L1 - Células C3H10T1/2 	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ mRNA para C/EBPα - ↓ mRNA para PRARγ2 - ↓ mRNA para PRARγ - ↓ mRNA para αP2 - ↓ Captación de glucosa - ↓ Tamaño y número de vesículas lipídicas dentro de los adipocitos 	Brodie et al. (1997); Nagashima y Matsumura (2002); Cimafranca et al. (2004)

Tabla 5. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de las dioxinas

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vivo</i>	Roedores - R ratones C57BL/6J - R ratones C57BL/6 - R ratones DBA/2J	- ↑ Deterioro hepático - ↑ Cyp1a1 expresión - ↑ Peso corporal, obesidad en el sexo femenino - ↓ Leptina en el sexo femenino - ↑ Glucemia en ayunas - ↑ Tejido adiposo	Duval et al. (2017); Hoyeck et al. (2020); Brulport et al. (2017); La Merrill et al. (2009)
Epidemiológicos	Humanos	- Concentraciones sanguíneas más elevadas en el sexo femenino - ↑ Mayor riesgo de diabetes en personas con elevados niveles de dioxinas en sangre	Han et al. (2022); Longnecker y Michalek (2000)

6.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

Los estudios disponibles hasta el momento tanto en humanos, como en roedores incluso *in vitro*, no pueden establecer una relación clara entre la exposición a PCDD/Fs y el efecto obesogénico. En algunos casos sí se ha observado dicho efecto bajo determinadas circunstancias, destacando la presencia de otros compuestos que actúen posiblemente de manera sinérgica. Al igual que en el caso de los PCBs, lo que sí se ha demostrado es su participación en otras patologías relacionadas con la obesidad, como la inflamación y las alteraciones metabólicas. Se hacen necesarios más estudios que investiguen el efecto obesogénico de las dioxinas teniendo en cuenta su interacción con otros compuestos orgánicos persistentes que actúan con mecanismos de acción similares.

7. Plaguicidas organoclorados

7.1 Descripción y usos

Diferentes clases de plaguicidas organoclorados han sido estudiados por su capacidad obesogénica siendo los más ampliamente examinados el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y su metabolito diclorodifenildicloroetileno (DDE) que es altamente lipofílico y persistente en el medioambiente y en la cadena alimentaria.

En la mayoría de los países, los plaguicidas organoclorados han sido prohibidos, pero debido a su carácter residual y a su acumulación en la cadena alimentaria, al ser compuestos ubicuos y persistentes, han sido detectados en aire, agua, sedimentos marinos, así como en peces y fauna salvaje (Zumbado et al., 2004) (Keswani et al., 2022).

7.2 Exposición alimentaria

Los organoclorados presentan una elevada persistencia en el ambiente (de meses a años) (Yang et al., 2017), provocando efectos nocivos para el ser humano, tanto agudos como crónicos, en función de la cantidad y del modo de exposición. La exposición a estos productos químicos está muy extendida en todo el mundo a través de la contaminación del aire, el agua, los alimentos y muchos bienes de consumo, incluidos plásticos y cosméticos. Debido a su naturaleza semivolátil, pueden atravesar una gran distancia, transportados por el viento. Por otra parte, al ser moléculas lipofílicas, tienen gran capacidad de acumularse a través de la cadena trófica, principalmente en el tejido adiposo de los organismos (Rosenfeld y Feng, 2011). Por tanto, se detectan más comúnmente en alimentos ricos en grasa. Podemos ingerirlas a través de pescados y carnes grasas, leche y derivados (Linares et al., 2010). No obstante, los cultivos pueden estar contaminados, por lo que frutas, verduras, aceites, cereales y legumbres también pueden ser fuentes de plaguicidas organoclorados (Guo et al., 2019).

En el informe elaborado por la EFSA (*Chemicals in food*, EFSA 2016a) se indica que, para los 12 productos analizados en dicho informe, la probabilidad de que los ciudadanos europeos estén expuestos a concentraciones de residuos de plaguicidas que puedan suponer un riesgo para la salud a corto plazo es baja, y despreciable para un riesgo a largo plazo. Los Estados miembros y la Comisión Europea establecen las normas sobre la gestión del riesgo de los plaguicidas como el establecimiento de límites legales de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos (Límites Máximos de Residuos o LMR).

7.3 Evidencia científica

Estudios realizados en cultivos celulares con pre-adipocitos han puesto de manifiesto que los plaguicidas organoclorados ejercen un efecto obesogénico a través de la activación de la adipogénesis. Esto se debe a su capacidad para activar factores de transcripción que regulan este proceso, como es el caso del PPAR γ . Utilizando la línea celular murina de pre-adipocitos 3T3-L1, se ha observado que las células expuestas a DDT hacen que este factor de transcripción, así como las proteínas de unión a elementos reguladores del estero1-1c (SREBP-1c) y el C/EBP-1 α , que también son factores de transcripción que regulan la adipogénesis, se sobre-expresen (Moreno-Aliaga y Matsumura, 2002). En células mesenquimales humanas también se ha observado un incremento de la proliferación celular, con aumento de la expresión de genes como PPAR γ , el transportador de glucosa GLUT4 y la enzima LPL (Strong et al., 2015).

Trabajos realizados en roedores han demostrado que los efectos del DDT en la adiposidad también pueden estar relacionados con una reducción de la termogénesis y, por tanto, del gasto de energía (La Merrill et al., 2014). Así, en este estudio, la administración de DDT a ratones durante la gestación produjo una reducción de la temperatura corporal, de la tolerancia al frío y del gasto energético, y un aumento transitorio de la grasa corporal, en las crías hembra cuando llegaron a la etapa adulta (vonderEmbse et al., 2021), concluyéndose que la exposición a DDT y DDE produce en roedores una disminución de la termogénesis del tejido adiposo marrón. Sin embargo, en otros estudios como el de Al-Obaidi et al. (2022), realizado en ratas, se ha observado una reducción de

la marronización del tejido adiposo blanco, sin cambios en la termogénesis en el tejido adiposo marrón tras 5 semanas de tratamiento con DDT o DDE.

Hoy en día se sabe que la composición de la microbiota intestinal juega un papel importante en el desarrollo de la obesidad. En este contexto, los organoclorados ingeridos pueden modificar la composición de la misma, generando disbiosis (Popli et al., 2022). Así, se ha observado que la exposición crónica de ratones adultos a una dosis baja de DDE durante 8 semanas influye en la composición relativa y la diversidad de la microbiota intestinal, y altera el metabolismo de los ácidos biliares (Liu et al., 2017). En concreto, se encontraron niveles elevados de *Firmicutes*, especialmente *Lactobacillus*. También se produjo un aumento de *Proteobacteria* y una disminución de *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* y *Candidatus saccharibacteria*. A nivel de género, disminuyó la abundancia relativa de *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Clostridium XIVa* y *Clostridium IV*; mientras que *Barnesiella*, *Alloprevotella*, *Oscillibacter*, *Lactobacillus*, *Parasutterella* y *Akkermansia* se vieron incrementados (Liu et al., 2017). Los cambios en la composición de la microbiota originan, a su vez, cambios en la producción de ácidos grasos de cadena corta, que pueden jugar un papel clave en el desarrollo de patologías de base metabólica como la obesidad y la diabetes.

Estudios realizados en humanos ponen de manifiesto que la carga materna de organoclorados también puede influir en el desarrollo de la microbiota intestinal de los bebés, a través de la leche materna. Algunos estudios han correlacionado los niveles altos de DDT en la leche materna de madres noruegas con la abundancia del género *Streptococcus* en los bebés, lo que conduce a una alta probabilidad de desarrollar obesidad (Iszatt et al., 2019). Además, se ha demostrado que la alta carga materna de organoclorados modifica la microbiota del calostro en las madres que amamantan, lo que eventualmente afecta la colonización microbiana del intestino del bebé (Tang et al., 2019).

Numerosos estudios epidemiológicos han centrado su atención en los efectos de la exposición a organoclorados en la programación fetal. Así, Verhulst et al. (2009) describieron una asociación positiva ente la exposición perinatal a DDT y el desarrollo de sobrepeso en niños y niñas de 3 años y Warner et al. (2017) observaron una asociación similar en niños de 12 años. Otro estudio mostró que, mientras que la exposición perinatal a DDT se asociaba con el desarrollo de sobrepeso en niños, la de su metabolito DDE se asociaba con sobrepeso en niñas de 6 años (Valvi et al., 2012). En definitiva, se ha encontrado evidencia científica consistente que indica que la exposición prenatal a DDE está asociada con un aumento de peso acelerado en la infancia, y a un mayor riesgo de obesidad infantil, en más de 12 estudios prospectivos (Vrijheid et al., 2016). Solo tres estudios han encontrado asociaciones nulas o negativas entre la exposición al DDE y el crecimiento y la obesidad infantil (Vrijheid et al., 2016). La exposición materna a DDT también se ha relacionado con el desarrollo de sobrepeso en las hijas cuando llegan a la etapa adulta (45-53 años) (La Merrill et al., 2020). Recientemente, se ha publicado un meta-análisis en el que se indica que las exposiciones perinatales a DDE y hexaclorobenceno se asociaron con un mayor IMC en los niños (Stratakis et al., 2022).

Los efectos de la exposición a organoclorados pueden ir más allá de la siguiente generación. Así, un estudio llevado a cabo en ratas expuestas DDT mostró que los descendientes de la generación F1 no desarrollaron obesidad, mientras que tanto los descendientes masculinos como femeninos de la generación F3 tenían obesidad (Skinner et al., 2013). En esta misma línea, en algunos estudios

en humanos se ha asociado la exposición a DDT de las abuelas con el desarrollo de obesidad en la etapa adulta, en la segunda generación (Cirillo et al., 2021). Dado que la exposición a organoclorados puede afectar a la programación fetal e inducir cambios que se aprecian en las siguientes generaciones, hay que pensar que es probable que actúen a través de mecanismos epigenéticos, concretamente parece que pueden inducir cambios en la metilación del ADN, en zonas concretas llamadas islas 5'-C-fosfato-G-3 (CpG) (Skinner et al., 2013).

En cuanto a estudios en humanos adultos, existen numerosas evidencias de la relación entre la exposición a organoclorados y el desarrollo de obesidad. Un estudio prospectivo realizado en adultos jóvenes reveló que el DDE se asociaba con un mayor índice de masa corporal, 18 años después de la medida de la exposición (Lee et al., 2011). En el meta-análisis publicado por Cano-Sancho et al. (2017) se identificaron siete estudios epidemiológicos prospectivos en los que se encontraban asociaciones positivas entre la exposición a DDE y la adiposidad.

En el *Duke University Diet and Fitness Center* de Reino Unido llevaron a cabo un estudio destinado a investigar si la reducción de peso producía cambios en las concentraciones plasmáticas de organoclorados, o si otros factores, como la distribución de la grasa corporal y el historial de ciclos de peso, estaban asociados con los niveles basales de organoclorados, en 10 mujeres con sobrepeso en un programa estructurado de reducción de peso. Los investigadores encontraron una asociación positiva entre las concentraciones plasmáticas de DDT y los valores del índice cintura/cadera, que se mantuvo significativa incluso después de ajustar por la edad (Frugé et al., 2016).

La Tabla 6 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los plaguicidas organoclorados demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 6. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los plaguicidas organoclorados

Tipo de estudio	Efecto obesogénico	Referencias	
<i>In vitro</i>	- Preadipocitos 3T3-L1 murinos	-↑ Adipogénesis -↑ Acumulación lipídica	Moreno-Aliaga y Matsumura (2022)
	- Células madre mesenquimatosas humanas	-↑ Proliferación	Strong et al. (2015)
<i>In vivo</i>	Roedores	En las crías hembras, en su etapa adulta: -↓ Temperatura corporal -↓ Tolerancia al frío -↓ Gasto energético -↓ Termogénesis en tejido adiposo marrón	La Merrill et al. (2014; Vonder-Embse et al. (2021)
	- Ratones C57Bl/6 (exposición de las madres en el período gestacional)	-↓ Marronización del tejido adiposo blanco	Al-Obaidi et al. (2022)
	- Ratas Sprague-Dawley	- Cambios en la microbiota intestinal	Liang et al. (2019)

Tabla 6. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los plaguicidas organoclorados

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
Humanos	- Epidemiológicos - De intervención	-↑ Peso corporal (sobrepeso/obesidad) - Cambios en la microbiota del bebé (en el caso de madres en periodo de lactancia)	Verhulst et al. (2009); Lee et al. (2011); Valvi et al. (2012); Lee (2012); Skinner et al. (2013); Vrijheid et al. (2016); Warner et al. (2017); Cano-Sancho et al. (2017); Iszatt et al. (2019); Tang et al. (2019); La Merrill et al. (2020); Stratakis et al. (2022); Cirillo et al. (2021)

7.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

La evidencia científica existente avala el efecto obesogénico de los plaguicidas organoclorados. Aunque son muchas las moléculas incluidas en este grupo, la mayor parte de los estudios se han centrado en el DDT y su metabolito DDE. Si bien es cierto que su uso ya no está permitido, es posible que, debido a su elevada persistencia en el ambiente, personas que se expusieron hace mucho tiempo a estas sustancias, o incluso personas cuyas madres o abuelas se expusieron a ellas, puedan desarrollar en la actualidad un exceso de peso corporal. No obstante, hay que tener en cuenta que el estudio de los organoclorados es extremadamente complejo ya que las concentraciones plasmáticas de DDT y DDE se ven afectadas por factores que gobiernan su excreción, así como por factores relacionados con el recambio de lípidos (ciclos de pérdida y ganancia de peso corporal). Efectivamente, además de la edad, que puede servir como índice de exposición acumulada a estos compuestos excepcionalmente estables, los factores asociados con la movilización de lípidos pueden modificar la exposición de tejidos que son objetivos específicos de estos compuestos.

8. Retardantes de llama

8.1 Descripción y usos

Los éteres de difenilo polibromados (PBDEs) empezaron a comercializarse en la década de 1960 y se produjeron comercialmente como mezclas de los tres: penta-, octa- y deca-PBDE (Kajiwara et al., 2008). Existen 209 congéneres (Pietron y Malagocki, 2017). Se utilizaban ampliamente en numerosos productos comerciales y domésticos a base de polímeros, como textiles, muebles y productos electrónicos, como retardantes del fuego (Shaw y Kannan, 2009) (Chang et al., 2020). Estos compuestos están incluidos en la lista de contaminantes orgánicos persistentes de la Convención de Estocolmo de Naciones Unidas desde 2009 (UNEP, 2009). Las mezclas de octa- y penta-PBDE se prohibieron en 2004, mientras que el deca-PBDE se dejó de producir gradualmente a partir de 2013 (Madgett et al., 2022). Las principales vías de exposición a estos compuestos son los alimentos de origen animal (principalmente pescados) y el polvo doméstico (Pietron y Malagocki, 2017).

8.2 Exposición alimentaria

A pesar de que su producción masiva se realizó en el principio del siglo XXI, y de que su prohibición ha sido de las últimas dentro de los contaminantes persistentes, es interesante destacar que las concentraciones de PBDEs encontradas en alimentos son menores que, por ejemplo, en el caso de los PCBs que cesaron su producción hace más de 30 años. Esto fue apuntado en un estudio realizado por Ceci et al. (2022), en el que, a excepción del cerdo, incluso en las muestras de peces y mariscos más contaminadas, la concentración de PBDEs es de un orden de magnitud menor que la de los PCBs. Estos autores también encontraron esta menor contaminación de PBDEs en comparación con otros compuestos persistentes como los PBDD/Fs. Resultados similares se encontraron en otros estudios sobre alimentos marinos (Fernandes et al., 2009).

En otro estudio reciente, se ha revisado el contenido de PBDEs en alimentos en la última década (2012-2022) (Marques et al., 2022). Si bien la comparación es complicada debido a la gran variabilidad de los métodos analíticos empleados, parece haber una tendencia general a la disminución de los niveles de PBDEs en los alimentos y, en consecuencia, de la ingesta dietética de estos contaminantes. No obstante, no se puede llevar a cabo una completa evaluación de riesgo debido a la ausencia de IDT para estos compuestos. Sin embargo, sí existen valores de referencia para algunos congéneres. Teniendo en cuenta los efectos de los PBDEs en el neurodesarrollo como punto final crítico, la EFSA identifica la *Benchmark Dose* (BMD) y su correspondiente límite inferior de confianza del 95 % para una respuesta de referencia del 10 %, *Benchmark Dose Lower Bound* (BMDL10s), para los siguientes congéneres de PBDE: PBDE-47, 309 µg/kg p.c., PBDE-99, 12 µg/kg p.c., PBDE-153, 83 µg/kg p.c. y PBDE-209, 1700 µg/kg p.c. (EFSA, 2011). Por otra parte, la EPA, en Estados Unidos, ha establecido RfD oral para algunos PBDEs: 7, 3 y 2 µg/kg p.c./día para el deca-PBDE octa-PBDE y penta-PBDE, respectivamente (EPA, 2017).

8.3 Evidencia científica

La mayoría de los PBDEs tienen actividad antiandrogénica *in vitro* e *in vivo* (Stoker et al., 2005); los tetra- y hexa-PBDEs tienen una potente actividad estrogénica *in vitro*; el hepta-PBDE y el *6-Hydroxy-2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether* (6-OH-BDE-47), un metabolito del PBDE-47, tienen actividad antiestrogénica (Hamers et al., 2006). Los efectos obesogénicos de PBDEs se han demostrado en estudios *in vitro* (Wen et al., 2019). Recientemente, se ha comprobado que el PBDE-99 estimula la primera fase de la adipogénesis en las células madre pluripotentes C3H10T1/2 (Wen et al., 2022). En ratas se ha observado que la exposición diaria PBDE-71 indujo marcadores de resistencia a la insulina, incluyendo el aumento de la lipólisis y la reducción de la oxidación de la glucosa en los adipocitos (Hoppe y Carey, 2007). La exposición materna de roedores al PBDE-47 predispuso a las crías a un mayor peso corporal durante el desarrollo postnatal temprano y al riesgo de disfunción metabólica (Suvorov et al., 2009) (Wang et al., 2018b). También desencadenó cambios transcriptómicos significativos en el tejido adiposo gonadal, situando al tejido adiposo como un objetivo primario del PBDE-47 (Abrha y Suvorov, 2018).

Este efecto obesogénico también se ha observado en estudios epidemiológicos, en los que se relaciona la acumulación de PBDEs en tejido adiposo humano con el desarrollo de la obesidad (He-

laleh et al., 2018) (Valvi et al., 2020). En niños expuestos a PBDEs a través de la madre se apreciaron asociaciones positivas de varios congéneres de PBDEs con medidas de adiposidad, en el caso de los niños sólo con PBDE-153 y en las niñas con PBDE-100 y PBDE-153. El tiempo de lactancia fue un factor determinante, observándose que la exposición prenatal a niveles bajos de PBDE puede influir en las medidas de adiposidad en la infancia, y que los efectos potenciales de los PBDEs se atenuaron con una lactancia materna mayor a 6 meses (Chen et al., 2022).

La Tabla 7 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los retardantes de llama demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 7. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los retardantes de llama

Tipo de estudio	Efecto obesogénico	Referencias	
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> - H4IIE (hepatoma de rata) - U-2 OS (osteoblasto humano) - T47D (cáncer de mama humano) - 3T3-L1 (preadipocitos) - C3H10T1/2 células madre mesenquimales 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimulación adipogénesis - ↑ Expresión PRARγ2 	Hamers et al. (2006); Wen et al. (2019); Wen et al. (2022)
<i>In vivo</i>	Roedores <ul style="list-style-type: none"> - Ratas Wistar - Ratas Sprague-Dawley - Ratones ICR - Ratones C57BL/6 (CD-1) 	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Lipólisis - ↓ Oxidación de la glucosa - ↑ Peso corporal - Disfunción metabólica 	Stoker et al. (2005); Hoppe y Carey (2007); Suvorov et al. (2009); Wang et al. (2018b); Abrha y Suvorov (2018)
Epidemiológicos	Humanos	- ↑ Tejido adiposo	Helaleh et al. (2018); Valvi et al. (2020); Chen et al. (2022)

8.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

A pesar de que existe una tendencia a la disminución de los niveles de todos estos compuestos persistentes, aún sigue siendo preocupante su presencia en los alimentos, debido a los demostrados efectos obesogénicos en estudios *in vitro* e *in vivo*. Por este motivo, es importante que se mantenga su prohibición y se sigan realizando controles que garanticen que no se superen los niveles tolerables de estos contaminantes. Dada la escasez de estudios epidemiológicos observada, son necesarios más trabajos que analicen el efecto de la exposición humana a estos compuestos en enfermedades del metabolismo como la obesidad.

9. Compuestos perfluorados (PFAs)

9.1 Descripción y usos

Los compuestos perfluorados (PFAs) son sustancias químicas artificiales que se han utilizado en la industria y los productos de consumo desde la década de 1940. Se han identificado más de 200

categorías y subcategorías de uso para más de 1400 compuestos PFAs individuales, y algunos estudios afirman que hay más de 4000 de estos compuestos. Los PFAs se utilizan en una variedad de productos, incluyendo utensilios de cocina antiadherentes, ropa repelente al agua, tejidos y alfombras resistentes a las manchas, algunos cosméticos, espumas contra incendios y productos resistentes al agua, aceite y grasa. También se utilizan en productos menos conocidos como municiones, cuerdas de escalada, cuerdas de guitarra, césped artificial y rehabilitación de suelos (Sunderland et al., 2019) (Glüge et al., 2020).

Los compuestos PFAs más estudiados son el ácido perfluorooctanoico (APFO), ácido perfluorooctano sulfónico (APFOS), ácido perfluorohexano sulfónico (APFHxS) y ácido perfluorononanoico (APFN), estos dos últimos menos estudiados (Glüge et al., 2020).

En 2010, los sulfonatos de perfluorooctano (PFOs) se incluyeron en el Convenio de Estocolmo, cuyo objetivo es controlar los contaminantes orgánicos persistentes para proteger la salud humana y el medio ambiente, por lo que se debe restringir su uso tanto como sea posible. En 2020, se publicó el Reglamento (UE) N° 2020/784 que modifica la legislación comunitaria vigente y restringe el uso de contaminantes orgánicos persistentes. La nueva regulación limita específicamente el uso de APFO, sus sales y compuestos relacionados. Este reglamento establece una concentración máxima de 0,025 mg/kg para el APFO y cualquiera de sus sales, y una concentración máxima de 1 mg/kg para los compuestos relacionados con el APFO o una combinación de esos compuestos (UE, 2020). Esto también se tuvo en cuenta al emitir la Recomendación (UE) 2019/794 de la Comisión, que recomienda la investigación de la presencia de PFAs en material en contacto con los alimentos, específicamente su presencia en materiales a base de papel y cartón, como los que se utilizan para envolver comida rápida y productos de panadería y comida para llevar, y también bolsas de palomitas de maíz (UE, 2019) (Ramírez-Carnero et al., 2021).

9.2 Exposición alimentaria

Las sustancias perfluoradas son motivo de preocupación por su elevada persistencia (o la de sus productos de degradación) y por sus repercusiones en la salud humana y medioambiental que se conocen o pueden deducirse de algunos PFAs bien estudiados. Las personas pueden estar expuestas a estos compuestos halogenados de diferentes maneras, incluida la alimentación, donde estas sustancias se encuentran con mayor frecuencia en el agua potable, el pescado, la fruta, los huevos y los ovoproductos. Los niños menores de 12 meses son el grupo de población más expuesto, de acuerdo con la evaluación científica sobre los riesgos para la salud humana relacionados con la presencia de sustancias perfluoradas en los alimentos de la EFSA (2020). Asimismo, la exposición durante el embarazo y la lactancia es el principal factor que puede contribuir a aumentar los niveles de PFAs a nivel postnatal.

En su informe del 2020, el Panel CONTAM de la EFSA determinó una IST de 4,4 ng/kg p.c. aplicable a la suma de los cuatro PFAs con mayor vida media en el organismo (APFO, APFOS, APFHxS, APFN). Este informe muestra que la exposición media (límite de confianza inferior, LB) en diferentes rangos de edad de adolescentes y adultos oscila entre 3 y 22 ng/kg p.c./semana, con un P95 de 9 a 70 ng/kg p.c./semana, respectivamente. Es de resaltar que los niños mostraron una exposición

dos veces mayor. La exposición del límite superior (UB) fue de 4 a 49 veces más alta que los niveles de LB, siendo esta última considerada más confiable. El pescado, las frutas y productos que las incorporan, y los huevos y sus productos son los alimentos que más contribuyen a la exposición (EFSA, 2020).

9.3 Evidencia científica

Los PFAs pueden afectar a nuestro sistema biológico merced a su similitud estructural a los ácidos grasos, los componentes básicos de la grasa en nuestro cuerpo, así como a los alimentos que comemos. También actúan como sustancias químicas que alteran el sistema endocrino debido a su capacidad para interferir en los sistemas hormonales. Por lo tanto, una primera acción podría estar vinculada a la alteración del metabolismo lipídico (Heindel y Blumberg, 2019) (Chen et al., 2020) (Aaseth et al., 2022).

Concretamente, los datos de laboratorio demuestran que los PFAs son potentes inductores de la adipogénesis a través de la interferencia con la señalización del receptor gamma activado por el PPAR γ y otras vías, siendo más prominente en el caso de los ácidos perfluoroalquílicos sulfonados, mientras que los agentes carboxilados mostraron menores alteraciones de la expresión génica de las células 3T3-L1 de ratón (Watkins et al., 2015). Un mecanismo similar fue el responsable de la inhibición de la diferenciación osteogénica y la estimulación de la adipogénesis de las hMSCs inducida por los APFO (Liu et al, 2019b). Además de la unión de PPAR γ y el aumento asociado de la adipogénesis (Yamamoto et al., 2015), se vió que el APFO aumenta la transcripción de PPAR γ y la desmetilación de los promotores de PPAR γ durante la diferenciación de preadipocitos 3T3-L1 (Ma et al., 2018). Un estudio en el nematodo *Caenorhabditis elegans* también demostró una implicación de la PPAR, la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF β) en el efecto obesogénico del APFO (Li et al., 2020). Al mismo tiempo, un estudio *in vivo* de exposición perinatal al APFO demostró una respuesta específica por sexo con alteraciones metabólicas más profundas en ratones hembra C57BL/6JxFVB (Van-Esterik et al., 2016). Los efectos adipogénicos observados iban acompañados de un aumento de la captación de glucosa estimulada por la insulina a través de la regulación al alza de la expresión del transportador GLUT4 y del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) en los preadipocitos 3T3-L1 murinos (Xu et al., 2016). Sin embargo, esta observación contrasta con los resultados de un estudio *in vivo* que demuestra la resistencia a la insulina inducida por el APFO en ratones Balb/c expuestos. Se ha propuesto que estos efectos pueden estar mediados por la regulación a la baja de la expresión del ARNm de la proteína quinasa B (Akt) y su fosforilación, así como por el aumento de la expresión del ARNm y los niveles de proteína de la fosfatasa y la tensina homóloga (Du et al., 2018).

Del mismo modo, se demostró que el APFO y los APFOS disminuyeron la expresión de osteopontina, osteonectina, osteocalcina y β -catenina en células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea humana (hBMSC), lo que es indicativo de una reducción de la osteogénesis, mientras que la expresión de los genes marcadores específicos de la adipogénesis PPAR γ , C/EBP α , la LPL y la leptina fueron regulados al alza (Liu et al., 2019b). También se vió que, paralelamente a la inducción de la expresión de PPAR γ y C/EBP α , la adipogénesis inducida por APFOS se asoció con la

activación de la vía del factor nuclear relacionado con el factor 2 eritroide (Nrf2) en preadipocitos 3T3-L1 murinos (Xu et al., 2016). Además de PPAR γ , los efectos proadipogénicos de los APFOS pueden implicar la inducción de la proteína ap2 (Gao et al., 2020). Por otro lado, la expresión de ARNm de PPAR α y PPAR β , lo que puede afectar a la diferenciación de las células madre en las hBMSC (Zheng et al., 2021). La modulación de la metilación del ADN también puede considerarse un mecanismo potencial del impacto de los APFOS en la adipogénesis (Van den Dungen et al., 2017).

Se ha demostrado un potencial efecto adipogénico para otros PFAs. Concretamente, el ácido perfluorobutanosulfónico (APFBS) utilizado como sustituto del APFO puede ser un agente proadipogénico, promoviendo la diferenciación de los preadipocitos 3T3-L1 a adipocitos, mediante la regulación al alza de los factores de transcripción PPAR γ y C/EBP α y de la acetil-CoA carboxilasa y la sintasa de ácidos grasos lipogénica (Qi et al., 2018). En comparación con los APFOS, los sulfonatos de éteres polifluorados clorados (Cl-PFAES) manifestaron un gran potencial estimulador de la adipogénesis en 3T3-L1 a través de la vía de PPAR γ (Li et al., 2018). Los ácidos alquílicos perfluorados (PFAAs) también mostraron la capacidad de inducir la adipogénesis en las células 3T3-L1 a niveles de exposición en sangre humana (Xie et al., 2023).

Otros estudios en roedores y peces cebra confirman el efecto obesogénico de los PFAs (Kudo y Kawashima, 1997) (Du et al., 2009) (Marques et al., 2020) (Sant et al., 2021). Se ha demostrado en estudios en roedores que los PFAs intervienen en la regulación de los genes PPAR relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos, glucosa y glucógeno en los peroxisomas, y en la biosíntesis de colesterol y ácidos biliares (Rosen et al., 2008, 2009). Además, en ratones la exposición prenatal a PFAs incrementa los niveles de leptina e insulina en suero y el peso en la adultez media (Hines et al., 2009).

La exposición a APFO se podría asociar a seis categorías de enfermedades: hipercolesterolemia, enfermedad tiroidea, colitis ulcerosa, cáncer testicular, cáncer de riñón e hipertensión inducida por el embarazo (Steenland et al., 2020). Asimismo, la exposición prenatal a los compuestos PFAs se podría relacionar con la obesidad, los trastornos metabólicos y las alteraciones del crecimiento en población infantil (Halldorsson et al., 2012) (Braun, 2017) (Lauritzen et al., 2018). Estudios recientes sobre las asociaciones entre las concentraciones gestacionales de los PFAs y la adiposidad infantil en una cohorte diversa de madres e hijos evidencian que ciertos PFAs (APFOS (5,3 ng/ml), APFO (2,0 ng/ml) y ácido fluoroundecanoico (APFUnD)) pueden definirse como potenciales compuestos obesógenos en población infantil debido a la capacidad de atravesar la placenta y afectar al feto con efectos postnatales en la adiposidad, modificándose dicha condición según raza y/o etnia materna (Bloom et al., 2022).

En una reciente revisión bibliográfica (Qi et al., 2021) se identificaron 22 estudios que relacionan la exposición a estos compuestos con la obesidad. Aproximadamente, 2/3 de los estudios mostraron asociaciones positivas entre la exposición a las sustancias perfluoroalquiladas y polifluoradas, y la prevalencia de la obesidad y/o la diabetes *mellitus* tipo 2. En un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, el *European Youth Heart Study*, realizado en participantes jóvenes (n= 369), los científicos afirmaron que la exposición a APFOS y APFO predecía la adiposidad a los 15 y 21 años (Domazet et al., 2016). Un estudio transversal publicado recientemente en niños estadounidenses de 12 a 18 años (n= 2473) mostró una asociación dependiente de la dosis entre la obesidad y la exposición a PFAs (Geiger et al., 2021). No obstante, la EFSA informó en la publicación del 2020 de que

no se disponían de datos suficientes para respaldar una relación entre la exposición a los PFAs y la obesidad, por lo que la afirmación a esta asociación (PFAs vs Obesidad) requiere más investigación y un mayor número de estudios epidemiológicos para dar una mayor evidencia científica (EFSA, 2020) (Aaseth et al., 2022).

La Tabla 8 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los PFAs demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 8. Principales hallazgos de los estudios <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los PFAs			
Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Células 3T3-L1 - Células madre mesenquimales de médula ósea humana (hBMSCs) 	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Adipogénesis - Inhibición de la diferenciación osteogénica -↑ Transcripción de PPARγ -↑ Desmetilación de los promotores de PPARγ -↓ Expresión de osteopontina, osteonectina, osteocalcina y β-catenina -↓ Osteogénesis -↑ Proteína ap2 	<p>Watkins et al. (2015); Liu et al. (2019b); Yamamoto et al. (2015); Ma et al. (2018); Xu et al. (2016); Gao et al. (2020); Zheng et al. (2021); Van den Dungen et al. (2017); Qi et al. (2018); Li et al. (2018); Xie et al. (2023)</p>
<i>In vivo</i>	<p>Roedores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ratones Balb/c - Ratones C57BL/6J - Ratones Std:ddY - Ratones CD-1 - Ratas sin PPARα <p>Nematodo (<i>Caenorhabditis elegans</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -↑ Adipogénesis -↑ Leptina e insulina -↑ Peso -↑ Captación de glucosa - Resistencia a la insulina -↓ Expresión del ARNm de la proteína quinasa B (Akt) y su fosforilación -↑ Expresión del ARNm -↑ Proteína de la fosfatasa y la tensina homóloga 	<p>Li et al. (2020); Van-Esterik et al. (2016); Du et al. (2018); Kudo y Kawashima (1997); Marques et al. (2020); Hines et al. (2009); Rosen et al. (2008, 2009)</p>
Epidemiológicos	Humanos	<ul style="list-style-type: none"> - Hipercolesterolemia - Enfermedad tiroidea - Colitis ulcerosa - Cáncer testicular - Cáncer de riñón - Hipertensión inducida por el embarazo - Obesidad - Trastornos de crecimiento - Alteraciones metabólicas -↑ Adiposidad - Diabetes mellitus tipo 2 	<p>Steenland et al. (2020); Halldorsson et al. (2012); Braun et al. (2017); Lauritzen et al. (2018); Bloom et al. (2022); Qui et al. (2020); Domazet et al. (2016); Geiger et al. (2021); Aaseth et al. (2022)</p>

9.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

En conjunto, los datos existentes *in vitro* e *in vivo* demuestran que la exposición a APFOS y/o APFO puede promover la adipogénesis a través de la regulación al alza de la señalización de PPAR γ y C/EBP α , contribuyendo así a un mayor riesgo de obesidad, aunque los datos epidemiológicos parecen apoyar este efecto se necesitan mas trabajos que confirmen esta asociación.

10. Metales

10.1 Descripción y usos

Los metales pueden aparecer como contaminantes de los alimentos debido a su presencia como componentes de la corteza terrestre o por fenómenos naturales como las erupciones volcánicas o como resultado de actividades humanas como la agricultura, o por la contaminación durante el procesamiento y el almacenamiento de los alimentos (EFSA, 2023).

10.2 Exposición alimentaria

La exposición no ocupacional de la población a metales pesados se produce por diferentes vías, siendo los alimentos y las aguas contaminadas las principales fuentes (Yilmaz et al., 2020).

Los niveles de metales consumidos a través de la dieta dependen de distintos factores, tales como la composición mineral del suelo donde se cultivan los alimentos, las condiciones climáticas, la composición del agua para riego y las prácticas agrícolas (por ejemplo, tipos y cantidades de fertilizantes utilizados, como en el caso del cadmio (Cd)). También el procesamiento y envasado pueden influir en determinados casos como el aluminio (Al) y el estaño (Sn) de los alimentos enlatados (Freire et al., 2020). Los alimentos más comunes en la dieta que contienen metales son: pescados y mariscos, vegetales y granos, chocolate y café, frutas, setas y champiñones (Dedoussis, 2015).

10.3 Evidencia científica

La exposición humana a ciertos metales como el arsénico (As), el cadmio (Cd) y el plomo (Pb) se ha asociado con alteraciones metabólicas: mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y obesidad (González-Casanova et al., 2020). Parece ser que el tejido adiposo es el objetivo potencial para los contaminantes obesogénicos, incluidos los metales tóxicos, de forma que se podrían asociar diversas alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad con la presencia de estos metales en este tejido (Tinkov et al., 2015). Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que los metales pesados pueden afectar la masa y la función del tejido adiposo mediante la modulación de la adipogénesis a través del PPAR γ y la expresión C/EBP (Egusquiza y Blumberg, 2020). Si la exposición se produce a bajos niveles, los individuos pueden regular al alza factores adipogénicos clave, como PPAR γ , promoviendo así una adipogénesis excesiva y contribuyendo a la obesidad. Se ha observado que, con exposiciones más altas a metales, la adipogénesis puede inhibirse a través de la regulación negativa de C/EBP y PPAR γ (Tinkov et al., 2021). Por tanto, los efectos de los metales pesados sobre la adipogénesis pueden ser dependientes de la dosis. Así, se ha observado que, cuando la exposición se lleva a cabo a dosis bajas, se produce un aumento de la

adipogénesis (Park et al., 2017) (Lee, 2018), mientras que a dosis más altas tiene lugar una inhibición de la diferenciación del tejido adiposo, efecto calificado como “anti-obesogénico” (Rizzetti et al., 2019). Este efecto anti-obesogénico se ha demostrado especialmente para el mercurio (Hg) mediante la reducción del tamaño de los adipocitos (Rizzetti et al., 2019), la secreción de adipocinas y la activación de la apoptosis a través de la inducción de estrés oxidativo (Chauhan et al., 2019) y la regulación de genes relacionados con la adipogénesis.

Se conocen los efectos del As, especialmente el As (III) en sus formas inorgánicas, sobre los diversos procesos metabólicos y fisiológicos que tienen lugar en el tejido adiposo blanco y que se alteran en la obesidad, tales como el crecimiento de los adipocitos, secreción de adipocinas, metabolismo lipídico y metabolismo de la glucosa. De ahí que, dado que el As puede afectar negativamente al metabolismo del tejido adiposo blanco, se puede apuntar que este metaloide sea un obesógeno potencial (Ceja-Galicia et al., 2017). Distintos estudios *in vitro* o mecanísticos sugieren varias vías por las cuales el As podría ejercer estos efectos adversos, según la concentración, en la función de las células β pancreáticas y la sensibilidad a la insulina, el estrés oxidativo y los efectos sobre la captación y el transporte de glucosa, la gluconeogénesis, la diferenciación de adipocitos y la señalización de calcio (Ca^{2+}) (Thayer et al., 2012). Hou et al. (2013) expusieron células 3T3 L1 a este metal y descubrieron que es capaz de inhibir la adipogénesis mediante la activación de CHOP10, una molécula inhibidora de la actividad transcripcional de C/EBP β , provocando así la supresión de la adipogénesis. CHOP10 es una proteína que aumenta su expresión en respuesta al estrés del retículo endoplásmico producido por el plegamiento incorrecto de las proteínas. Del mismo modo, Beezhold et al. (2017) demostraron que el As puede aumentar la expresión del microARN, microRNA 29b-1 (miR-29b), implicado en la regulación del ciclo celular y en el aumento de la expresión de ciclina D1, lo que resulta en la inhibición de la diferenciación hacia la célula grasa (González-Casanova et al., 2020). Su mecanismo de acción podría ser la promoción del aumento de peso mediante la hipertrofia de los adipocitos de manera directa o primaria.

El Pb ha sido considerado obesogénico por sus efectos adipotrópicos en el tejido adiposo (Tinkov et al., 2021). Los estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el Pb se acumula en el tejido adiposo humano provocando un aumento significativo en la adiposidad de la médula ósea caracterizada por un mayor tamaño y número de adipocitos a través de la regulación positiva de la expresión del gen PPAR γ (Betanzos-Robledo, 2022). Por otra parte, en ratas expuestas a bajas concentraciones de Pb antes de la concepción y durante 18 meses, se observó que este metal pesado podría estimular la diferenciación en células mesenquimales a adipocitos maduros con un detrimento concomitante de la osteoblastogénesis. Este proceso se caracterizó además por una inhibición de la vía de señalización celular de Wnt/ β -catenina. Más recientemente, el efecto proadipogénico del Pb se demostró en cultivos de 3T3-L1, lo que implicó la activación de las vías C/EBP β y PPAR γ (Martini et al., 2018).

Entre las diferentes formas de Hg, el alquil Hg es más soluble en lípidos y atraviesa las membranas biológicas, siendo el metilmercurio (MeHg) la forma dominante en la sangre humana (Jung et al., 2013), ya que la principal fuente de exposición para la población general es el consumo de pescado. A dosis bajas, la exposición al Hg modifica la secreción de adipocinas, aumenta los

niveles de resistina, adiponectina y el producto de peroxidación lipídica 4-hydroxynonenal (4-HNE), disminuye el número de adipocitos y de gotas lipídicas agrupados, y produce una activación de la apoptosis a través de la inducción del estrés oxidativo y la inflamación sistémica (Chauhan et al., 2019). Además, la exposición al mercurio provoca alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Estos efectos, podrían conducir a un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas relacionados con la obesidad (Shin et al., 2018). La exposición al MeHg inhibe la paraoxonasa-1, que previene el proceso aterosclerótico al metabolizar los lípidos oxidados tóxicos asociados con las LDL y las HDL (Ayotte et al., 2011). Por lo tanto, el Hg induce estrés oxidativo e interrumpe la gluconeogénesis, lo que resulta en una inflamación sistémica que promueve la acumulación de adipocitos anormales (Maqbool et al., 2016).

Aunque el Cd se considera principalmente un nefrotóxico, existe una gran cantidad de modelos de exposición a Cd *in vivo* a corto y largo plazo que demuestran correlaciones significativas entre la exposición a Cd y la prevalencia de prediabetes y/o diabetes mellitus tipo 2 (Schwartz et al., 2003). Si bien se desconoce el mecanismo exacto de acción de la alteración de la homeostasis de la glucosa inducida por Cd, probablemente esté relacionado con una disfunción general de las células β del páncreas y una alteración de la liberación de insulina estimulada por la glucosa en modelos animales (Nguyen et al., 2022).

Existen diferentes estudios epidemiológicos que relacionan la exposición a metales con la obesidad y sus complicaciones. En base a estudios epidemiológicos de mediados de los 90, el As se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en humanos, sobre todo en aquellas áreas donde los niveles de exposición eran más altos (Kile y Christiani, 2008) (Wang et al., 2014). En particular, un estudio prospectivo llevado a cabo en Taiwán en personas con y sin exposición al As a través del agua potable, mostró que el riesgo relativo multivariable de diabetes fue de 2,3 (1,2-4,3) para un IMC ≥ 25 frente a <25 kg/m² (Tseng et al., 2000). Aunque estos estudios no han evaluado de manera específica el efecto obesogénico, la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2.

Los efectos transgeneracionales del As incluyen alteraciones en el peso al nacer, mayor aumento de peso posnatal con un contenido elevado de grasa corporal, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y aumento de los triglicéridos séricos. Se ha observado una elevación de la leptina en la sangre del cordón umbilical, en la placenta y en los niveles séricos posnatales (Heindel et al., 2017). Asimismo, hay evidencia de que el As puede interactuar con otros factores ambientales, como las dietas ricas en grasas (Paul et al., 2011) o con nutrientes relacionados con el folato (Heck et al., 2007) para modular positiva o negativamente sus efectos obesogénicos u otras enfermedades relacionadas con este metaloide. Además, el metabolismo del As también juega un papel importante en sus efectos biológicos, al estar influenciado tanto por polimorfismos en las enzimas involucradas, particularmente la metiltransferasa (conocida como AS3MT) (Douillet et al., 2013), como por el IMC, aunque existe controversia en este último punto. Por lo tanto, según todos los hallazgos presentados, el arsénico es un obesógeno potencial, aunque se necesitan más estudios para abordar este problema con precisión (Ceja-Galicia et al., 2017). En otro orden de cosas, Kuo et al. (2015) sugieren que la conversión a un perfil lipídico aterogénico en adolescentes puede

estar asociada con la exposición temprana al As ambiental, particularmente durante el período preadolescente y recomiendan un enfoque de modificación ambiental temprana para prevenir la enfermedad cardiovascular relacionada con el As. No obstante, no se conoce si los lípidos aterogénicos relacionados con la exposición a As se continúa en la edad adulta.

Exposiciones a Cd, Pb y As se asocian con un tamaño más pequeño al nacer (Erkin-Cakmak et al., 2015), lo que constituye un factor de riesgo para el aumento de peso posterior y una mayor adiposidad. La exposición prenatal a metales tóxicos también está relacionada con niveles más altos de leptina al nacer (Gossai et al., 2015). Por otra parte, existe evidencia de que las primeras etapas de la vida, como la vida fetal, la infancia, la niñez y la adolescencia, son períodos críticos en los que las exposiciones ambientales pueden tener un efecto fenotípico a largo plazo (Rauschert et al., 2017).

Huang et al. (2022) investigaron la asociación entre la exposición conjunta en el útero a Hg, Pb, Cd y la niñez con sobrepeso u obesidad, y la posible protección de micronutrientes maternos adecuados (selenio y folato) en 1442 parejas de madres e hijos de la población urbana de Estados Unidos, de bajos ingresos, negra e hispana, y se realizó un seguimiento prospectivo hasta los 15 años. Los resultados obtenidos demostraron que, en esta cohorte de niños estadounidenses con alto riesgo de exposición a metales tóxicos y obesidad, existían asociaciones positivas individuales de la exposición materna a Hg y Pb con la obesidad de la descendencia, así como una asociación positiva dosis-respuesta entre la coexposición en el útero a los tres metales tóxicos y la obesidad infantil. En particular, la asociación mezcla de metales-obesidad fue más pronunciada en niños nacidos de madres con obesidad. No obstante, niveles maternos adecuados de selenio y folato mitigaron el riesgo de obesidad infantil.

Por su parte, Betanzos-Robledo et al. (2022) valoraron la posible modificación de la acumulación de la grasa en la adolescencia tras la exposición a Pb y Hg, y concluyeron que dicha exposición puede alterar la adiposidad en etapas posteriores de la vida. En adolescentes con obesidad la exposición al Pb aumenta la acumulación de grasa subcutánea y visceral, efectos que no se observaron en individuos con un IMC normal. Estos resultados coinciden con otros estudios epidemiológicos previos. Así, un estudio transversal en 5558 adultos mostró una asociación positiva entre los niveles de Pb en sangre con el IMC y la obesidad en mujeres (Wang et al., 2015). Sin embargo, en otro estudio de cohortes con 299 niños evaluados desde el nacimiento, los niveles de Pb en la sangre se asociaron con un IMC más bajo a las edades de 2 a 3 años (Cassidy-Bushrow et al., 2016).

La exposición a Hg afecta a la grasa abdominal y subcutánea en adolescentes con obesidad. Un estudio transversal realizado en ancianos coreanos que vivían en áreas costeras reveló una asociación positiva entre el Hg en sangre y la relación cintura/cadera (You et al., 2011). Sin embargo, en el estudio KNHANES (*Korean National Health and Nutrition Examination Survey*), el Hg en sangre se asoció positivamente con la adiposidad visceral pero negativamente con el porcentaje de grasa corporal (Park y Lee, 2012). Según los datos de la OMS, los niveles de Hg de fondo en la población general son $<5 \mu\text{g/l}$ (Basu et al., 2018). Actualmente el impacto en la salud de la exposición al Hg se centra más en la exposición crónica, de bajo o moderado nivel, que en el peligro y los efectos de la exposición al Hg de bajo grado (Ye et al., 2016). Los estudios en este sentido mostraron que, en los adolescentes con sobrepeso, a medida que aumenta la exposición a Hg, disminuía todo tipo

de depósito de grasa, si bien las diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas. Este patrón no implica que el Hg proteja contra la acumulación de grasa entre los adolescentes con sobrepeso ni tenga un carácter antiobesogénico.

Lee (2018) mostró que la exposición al Hg está significativamente asociada con hiperlipidemia y aumento de las enzimas hepáticas; los niveles de Hg en sangre fueron significativamente más altos ($p < 0,0001$) en el grupo de hiperlipidemia (hombre: 4,03 $\mu\text{g/l}$, mujer: 2,83 $\mu\text{g/l}$) que en el grupo sin hiperlipidemia (hombre: 3,48 $\mu\text{g/l}$, mujer: 2,69 $\mu\text{g/l}$). Un aumento de 1 $\mu\text{g/l}$ de Hg en sangre se asoció con un incremento del 11 % en las probabilidades de hiperlipidemia, incluso después del ajuste por el tratamiento farmacológico.

La relación entre la exposición a Cd y la obesidad no está tan bien estudiada y parece ser más compleja. Se observó una correlación negativa entre los niveles de Cd en sangre y el IMC en una población de China (Nie et al., 2016). Sin embargo, otros trabajos han demostrado que la exposición a Cd a niveles que reflejan la exposición humana durante toda la vida da lugar a efectos diabéticos y obesogénicos. De gran interés es determinar cómo el Cd altera el peso corporal y, específicamente, el tejido adiposo blanco semanas después de la última dosis de Cd (Nguyen et al., 2022). Green et al. (2018) determinaron los niveles de Cd en muestras de sangre materna del primer trimestre y analizaron los resultados de forma cruzada con la trayectoria de aumento de peso de los niños hasta los 5 años. A continuación, se analizó el papel del Cd como obesógeno potencial en un modelo de pez cebra *in vivo*. Los resultados mostraron que se podía asociar la presencia de Cd en la sangre materna durante el embarazo con un mayor riesgo de obesidad juvenil en la descendencia, independientemente de otras variables, incluido el Pb y el tabaquismo. Estos resultados son coherentes con un estudio paralelo en un modelo de pez cebra donde se encontró una asociación positiva de este metal con la acumulación de adiposidad (Beier et al., 2013), demostrando que el Cd puede ser un obesógeno en humanos, y que la exposición humana prenatal a Cd probablemente inicia una cascada de eventos moleculares que conducen a un aumento de la adiposidad.

Los estudios epidemiológicos y en animales durante los últimos 15 años han demostrado que las exposiciones a Cd en el útero y neonatal alteran la programación de los sistemas endocrinos involucrados en el crecimiento, el metabolismo energético, la adipogénesis, el apetito y la homeostasis de la glucosa-insulina del feto en desarrollo (Tomar et al., 2015) (Lin et al., 2017). La exposición a Cd se ha asociado con un menor peso al nacer (Vidal et al., 2015) (Everson et al., 2016), un fenómeno que se sabe que es un factor de riesgo persistente para el aumento acelerado de la adiposidad en los niños pequeños, que se ha relacionado con el deterioro cardiometabólico en la edad adulta (De Kroon et al., 2010).

La Tabla 9 muestra un resumen de los efectos obesogénicos de los metales demostrados en los estudios analizados en este informe.

Tabla 9. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los metales

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
<i>In vitro</i>	As células 3T3 L1	* Efectos adversos en: - Función células β pancreáticas - Sensibilidad a la insulina - Estrés oxidativo - Captación y transporte de glucosa - Gluconeogénesis - Diferenciación adipocitos - Señalización de calcio * Inhibe adipogénesis por activación de CHOP10 * \uparrow Expresión microRNA 29b-1	Thayer et al. (2012); Hou et al. (2013); Beezhold et al. (2017)
	Pb cultivos de 3T3-L1	- Efecto proadipogénico: activación vías C/EBP β y PPAR γ	Martini et al. (2018)
	Hg Adipocitos 3T3-L1 Islotes de Langerhans	- \uparrow Niveles de resistina, adiponectina y 4-hidroxinonenal - \downarrow N° adipocitos y gotas lipídicas agrupadas - Activación apoptosis por inducción del estrés oxidativo e inflamación sistémica - Interrupción de gluconeogénesis: acumulación de adipocitos anormales	Chauhan et al. (2019); Maqbool et al. (2016)
<i>In vivo</i>	Pb Rata	- \uparrow Diferenciación en células mesenquimales a adipocitos maduros - \downarrow La osteoblastogénesis	Martini et al. (2018)
	Hg Ratas Wistar	- Dosis altas inhiben la diferenciación del tejido adiposo: "anti-obesogénico"	Rizzetti et al. (2019)
	Cd Db/Db <i>Mice and Rats</i> Pez cebra	- Disfunción de células β pancreáticas - Alteración de liberación de insulina estimulada por glucosa - Asociación positiva con la acumulación de adiposidad	Nguyen et al. (2022); Beier et al. (2013)

Tabla 9. Principales hallazgos de los estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos sobre los efectos obesogénicos de los metales

Tipo de estudio		Efecto obesogénico	Referencias
Epidemiológicos	As humanos	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ De peso por hipertrofia de adipocitos - Mayor riesgo desarrollo diabetes mellitus tipo 2 en zonas con ↑ niveles exposición (aguas) - Alteraciones en el peso al nacer, ↑ de peso posnatal con ↑ grasa corporal, intolerancia a glucosa, resistencia a insulina, ↑ triglicéridos séricos, ↑ niveles leptina 	González-Casanova et al. (2020); Wang et al. (2014); Heindel et al. (2017)
	Pb humanos	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Adiposidad de médula ósea: mayor tamaño y n° adipocitos → regulación positiva de la expresión PPARγ - Menor peso al nacer - ↑ Niveles de leptina - Asociación positiva de exposición materna y obesidad descendencia - ↑ Acumulación de grasa subcutánea y visceral en adolescentes obesos - Asociación positiva entre los niveles sanguíneos de Pb e IMC y la obesidad en mujeres 	Betanzos-Robledo et al. (2022); Erkin-Cakmak et al. (2015); Huang et al. (2022); Wang et al. (2015)
	Hg humanos	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones en metabolismo de carbohidratos y lípidos - MeHg inhibe la paraoxonasa-1 - Asociación positiva de exposición materna y obesidad descendencia - A dosis bajas: ↑ adipogénesis - A dosis altas: inhibe la diferenciación del tejido adiposo 	Shin et al. (2018); Ayotte et al. (2011); Huang et al. (2022); Rizzetti et al. (2019)
	Cd humanos	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ Prevalencia de prediabetes y/o diabetes mellitus tipo 2 - Menor peso al nacer - ↑ Niveles leptina - Alteración sistemas endocrinos de crecimiento, metabolismo energético, adipogénesis, apetito y homeostasis de la glucosa-insulina del feto en desarrollo 	Schwartz et al. (2003); Gossai et al. (2015); Lin et al. (2017)

10.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

El potencial obesogénico de los metales pesados parece estar relacionado con su acumulación y efectos sobre el tejido adiposo, produciendo alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad. Los metales pesados pueden afectar a la masa y la función del tejido adiposo mediante la modulación de la adipogénesis. No obstante, estos efectos pueden ser dependientes de la dosis.

El mecanismo de acción obesogénico del As podría ser la promoción del aumento de peso mediante la hipertrofia de los adipocitos de manera directa o primaria. Por su parte, el Pb se acumula en el tejido adiposo humano provocando un aumento significativo en la adiposidad de la médula ósea caracterizada por un mayor tamaño y número de adipocitos, mientras que el Hg induce estrés oxidativo e interrumpe la gluconeogénesis, lo que resulta en una inflamación sistémica que afecta a la acumulación de adipocitos anormales. Finalmente, se han demostrado correlaciones significativas entre la exposición a Cd y la prevalencia de prediabetes y/o diabetes mellitus tipo 2.

Las primeras etapas de la vida, como la vida fetal, la infancia, la niñez y la adolescencia, son períodos críticos en los que las exposiciones ambientales pueden tener un efecto fenotípico a largo plazo. Así, se podría asociar la presencia de Cd en la sangre materna durante el embarazo con un mayor riesgo de obesidad juvenil en la descendencia.

Las exposiciones a Cd, Pb y As se asocian con un tamaño más pequeño al nacer lo que constituye un factor de riesgo para el aumento de peso posterior y una mayor adiposidad.

Los datos contradictorios facilitados en los diferentes estudios invitan a realizar más trabajos para dilucidar el papel de los metales pesados como obesógenos.

11. Triclosán

11.1 Descripción y usos

El triclosán (TCS) es un agente antimicrobiano sintético de amplio espectro, autorizado en la década de los 60 y empleado en entornos hospitalarios desde 1972. Forma parte de la formulación de productos domésticos, de cuidado personal e industriales como pasta y enjuagues dentales, jabones líquidos, detergentes para la ropa, tablas de cortar de cocina y plásticos en muebles, juguetes y artículos deportivos (Ley et al., 2017) (González-Casonova et al., 2020). Además, se encuentra con frecuencia en alimentos y ambiente acuático (Bedoux et al., 2012) (Pérez et al., 2013).

11.2 Exposición alimentaria

La población puede estar expuesta al TCS tanto por contacto directo con los productos de higiene personal, como a través de los alimentos, agua potable y el polvo (Chen et al., 2019). De hecho, se ha detectado con frecuencia en muestras biológicas comunes, como orina, sangre, uñas y tejido graso, leche y sangre de mujeres lactantes (Pycke et al., 2014) (Li et al., 2015). Debido a la capacidad del TCS para penetrar y permanecer en los tejidos (vida media de 21 horas), su concentración en estos es lo suficientemente alta como para inducir efectos nocivos para los humanos (Weatherly y Gosse, 2017).

Su eficacia como antibacteriano se ha puesto en entredicho en 2016 por la FDA (*Food and Drug Administration*), quien estableció reglas que prohíben el uso de triclosán en productos antibacte-

rianos para manos y cuerpo, citando la falta de evidencia que respalde su efectividad como anti-séptico. La Unión Europea prohibió el TCS en todos los productos biocidas para la higiene humana a partir de enero de 2017 (Juncker, 2016). No obstante, se utiliza ampliamente en la pasta de dientes ya que este agente ayuda a combatir la gingivitis (Al Habashneh et al., 2017). Por otra parte, se ha descubierto que el TCS es capaz de producir resistencia bacteriana, disminuyendo su efecto inhibidor (Drury et al., 2013) (Nietch et al., 2013), tanto para sí mismo como a otros antimicrobianos, incluidos los antibióticos en entornos clínicos (Suller y Russell, 2000).

Las mujeres tienden a exhibir concentraciones más altas de TCS que los hombres, y el grupo de edad con las concentraciones más altas de TCS es el de 20 años (Yin et al., 2016). Las cargas corporales de TCS difieren mucho según el sitio donde se determine (piel, sangre u orina), la concentración de exposición y el tipo de exposición. Después del uso de enjuagues bucales o dentífricos que contienen TCS, los niveles plasmáticos de TCS aumentan rápidamente (Sandborgh-Englund et al., 2006).

Una fuente potencial de exposición ambiental a TCS es la aplicación de biosólidos en agricultura. Debido a la eliminación de los productos que contienen TCS por los desagües, éste se acumula en los lodos derivados del tratamiento en las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR). Otra parte se transforma en productos como mTCS (triclosán-metilo) (Heidler y Halden, 2007). El triclosán-metilo es más lipofílico que el TCS y exhibe un mayor potencial de bioacumulación en organismos acuáticos (Rüdel et al., 2013) (Macherius et al., 2014). Se ha detectado triclosán-metilo en muestras de pescado de ríos en Alemania (Rüdel et al., 2013) con niveles medios en tejido muscular de pescado que oscilaban entre 70,8 y 378 ng/g (peso de lípidos). Por su parte, Wu et al. (2013) demostraron que el TCS se acumula en raíces de vegetales comunes (lechuga, espinaca, pepino y pimiento). Hay que considerar que, debido a la fotodegradación abiótica de la forma disociada de TCS, existen múltiples productos de descomposición adicionales de TCS, incluidas las dioxinas (Fang et al., 2014).

11.3 Evidencia científica

Los estudios de laboratorio han sugerido que el TCS puede influir en el metabolismo energético por múltiples mecanismos, siendo un obesógeno potencial, aunque el efecto sobre el riesgo de obesidad no ha sido bien investigado en humanos (Han et al., 2021).

En cuanto a su influencia en la diferenciación de los adipocitos, se ha demostrado que el TCS tiene un efecto inhibidor de la adipogénesis en un modelo con hMSCs, y este efecto antiadipogénico fue dependiente de la concentración, disminuyendo la producción de marcadores típicos de la grasa celular, como la adiponectina y la lipoproteína lipasa (Guo et al., 2012).

Los estudios *in vivo* e *in vitro* han sugerido que es probable que el TCS afecte al metabolismo energético y, posteriormente, a la adipogénesis, ya que puede producir alteración endocrina (Huang et al., 2014) (Ley et al., 2017). Así, en ratas, el TCS reduce los niveles tanto de triyodotironina (T3) como de tiroxina (T4) (Ley et al., 2017). El descenso de la producción de las hormonas tiroideas endógenas se ha asociado con un exceso de adiposidad en adultos (Kalloo et al., 2018). Además, se ha observado que presentan actividad estrogénica (Huang et al., 2014), que se encuentra ligada al desarrollo de obesidad (Leeners et al., 2017).

Como biocida, el TCS tiene la capacidad de alterar el microbioma humano. Ma et al. (2020) demostraron que la exposición perinatal al TCS podría causar una reducción de la diversidad y una alteración en la composición de la microbiota intestinal en ratas adultas. En un estudio de intervención aleatorizado, los lactantes con niveles más altos de TCS mostraron un enriquecimiento de especies de *Proteobacteria* (Ribado et al., 2017). La interrupción del microbioma intestinal y la disbiosis pueden estar asociadas con un mayor riesgo de obesidad infantil (Parekh et al., 2015).

Se han realizado diversos estudios para establecer la relación del TCS con la obesidad, que han proporcionado resultados discrepantes. Un estudio que utilizó datos de NHANES de 2007 a 2010 no mostró asociación entre el TCS y el *z-score* del IMC, la circunferencia cintura/cadera y el riesgo de obesidad en 1298 niños y adolescentes (Buser et al., 2014). Un estudio transversal no encontró una asociación significativa entre las concentraciones urinarias de TCS y el riesgo de adiposidad entre 76 niños indios (Xue et al., 2015). No hubo diferencias significativas en las concentraciones urinarias de TCS entre los grupos obesos y normales entre 151 adultos belgas (Geens et al., 2015). Tres estudios de cohortes prospectivos no encontraron asociaciones entre las concentraciones urinarias de TCS durante el embarazo y el riesgo de sobrepeso u obesidad infantil (Philippat et al., 2014) (Buckley et al., 2016) (Kalloo et al., 2018). Sin embargo, dos estudios que utilizaron datos de NHANES encontraron asociaciones contradictorias entre el TCS urinario y la obesidad entre la población general de Estados Unidos (Lankester et al., 2013) (Li et al., 2015). Uno encontró valores de IMC más altos entre sujetos con presencia de TCS urinario (Lankester et al., 2013), mientras que otro encontró valores más bajos de IMC y CC entre sujetos con TCS detectable (Li et al., 2015). Los resultados discrepantes pueden estar relacionados con diferentes tamaños de muestra, población de estudio (niños, adultos, ancianos o mujeres embarazadas), diseño del estudio (diseño transversal *versus* diseño prospectivo) y tipo de orina (orina de la mañana *versus* orina puntual).

Más recientemente, Han et al. (2021) determinaron los niveles de TCS en la primera orina de la mañana de 458 niños en edad escolar de 7 a 11 años que ingresaron en una cohorte dinámica de niños establecida en Shanghái en 2019 y 2020, utilizando el IMC y la circunferencia de la cintura para identificar el sobrepeso/obesidad general y la obesidad central, respectivamente. Los resultados indicaron que la exposición a TCS se asoció con un mayor riesgo de obesidad infantil. Concretamente, el TCS mostró una tendencia de asociación positiva con la obesidad central.

11.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

La exposición al antimicrobiano TCS tiene lugar a través de los productos de higiene personal que lo contienen, así como alimentos y agua. Su presencia en las aguas residuales favorece su incorporación a los alimentos y medio ambiente.

Sobre su papel como obésogeno, los estudios realizados han dado lugar a resultados contradictorios. Dada la presencia omnipresente del TCS en el medioambiente y sus posibles implicaciones para la salud pública, se necesitan más estudios interdisciplinarios para documentar las consecuencias para la salud de la exposición al TCS e identificar los mecanismos subyacentes.

12. Microplásticos

12.1 Descripción y usos

Tradicionalmente, los plásticos se han considerado inertes debido a su gran tamaño molecular, y la preocupación por sus posibles efectos nocivos se centraba en su participación como vectores de contaminantes químicos, que pueden actuar como obesógenos, como se discute en otras secciones de este informe, así como la capacidad de adsorber diferentes contaminantes y compuestos tóxicos. Sin embargo, la exposición de los plásticos a condiciones biológicas, químicas y físicas conduce a su fragmentación en pequeños trozos/partículas, denominados microplásticos (MPs, refiriéndose a las partículas de plástico <5 mm) o nanoplásticos (NPs, partículas de 1 a 1000 nm) (EFSA, 2016b) (Hartmann et al., 2019). Teniendo en cuenta su origen, las partículas pueden clasificarse en micro(nano)plásticos (MNPs) primarios, cuando se fabrican intencionadamente (productos de consumo); o MNPs secundarios, cuando se liberan en el medio ambiente a partir de la fragmentación/degradación lenta de plásticos más grandes (Hartmann et al., 2019) (SAPEA, 2019). En la actualidad, todavía se discute el solapamiento de los rangos de tamaño entre los NPs y los MPs, por lo que el término combinado MNPs se utiliza cada vez más en la bibliografía científica para referirse a su potencial impacto en el cuerpo humano y la salud. La fragmentación del plástico también facilita la liberación de moléculas químicas adheridas a su superficie, como contaminantes químicos y aditivos asociados. Desde el punto de vista químico, estos MNPs son mezclas complejas que contienen múltiples aditivos, como plastificantes, retardantes de llama, estabilizantes y pigmentos. También otras sustancias químicas pueden estar presentes en los MNPs, como monómeros que no han reaccionado, o sustancias añadidas de forma no intencionada. Por último, los MNPs pueden haber adsorbido contaminantes ambientales y microorganismos patógenos.

La mayoría de las partículas de plástico son derivadas del petróleo, como el polipropileno (PP), el polietileno (PE), el PVC, el tereftalato de polietileno (PET) y el poliestireno (PS). Actualmente, los tipos de polímeros dominantes son plásticos basados en combustibles fósiles y menos del 1 % son biodegradables; y de los casi 370 millones de toneladas de plástico que se producen anualmente, solo una pequeña fracción (≈1 %) es de base biológica (European Bioplastics, 2021).

12.2 Exposición alimentaria

Se han propuesto tres vías principales de exposición a los MNPs: inhalación, ingestión y absorción dérmica. Las concentraciones notificadas de MNPs en diversas fuentes de exposición humana (aire, polvo de interiores, cosméticos, agua potable y otras bebidas, pescado, moluscos o crustáceos, miel, sal, azúcar y otras fuentes dietéticas) de acuerdo con la bibliografía reciente, sugieren que los alimentos y bebidas son una de las principales fuentes de exposición a estos contaminantes. El reciente informe publicado por la AESAN recoge una amplia revisión sobre la presencia de MPs en alimentos y bebidas, y la exposición dietética a los plásticos que acceden a la cadena trófica tras contaminar el medio ambiente (AESAN, 2019). Las partículas de plástico que contaminan la cadena alimentaria pueden tener distintos orígenes, por lo que se han sugerido varias fuentes de contaminación: i) los MNPs pueden ser ingeridos directamente por organismos marinos y terrestres, y también ser absorbidos por las plantas debido a su pequeño tamaño, entrando así en la

cadena alimentaria; ii) las materias primas podrían estar contaminadas, como el agua; iii) debido a que se ha demostrado la presencia de MNPs en el aire, parte de estas partículas podrían depositarse en los alimentos durante su procesamiento, almacenamiento, transporte o envasado (Wen et al., 2022). De hecho, estas vías de contaminación no son excluyentes entre ellas y podrían acumularse condicionando las cantidades de MNPs ingeridas a través de la dieta.

12.3 Evidencia científica

Una de las principales dificultades para determinar los riesgos de los MNPs para la salud humana es la falta de información precisa sobre las dosis de exposición, debido principalmente al hecho de que todavía están en desarrollo métodos estandarizados para la determinación cuantitativa de MNPs en el aire, el agua, los alimentos y los cosméticos (Ramsperger et al., 2022). Cuando se inhalan o se ingieren los MNPs <20 μm de tamaño pueden penetrar las membranas biológicas, acumularse en los tejidos y provocar respuestas citotóxicas e inmunitarias. La mayoría de los estudios disponibles proceden de estudios *in vitro* empleando modelos celulares, así como de modelos animales, pero también se han publicado estudios en muestras humanas que muestran la biodistribución de MNPs a través de la sangre (Leslie et al., 2022), su acumulación en el hígado, el riñón, la placenta y el cerebro (Prüst et al., 2020) (Grodzicki et al., 2021) (Ragusa et al., 2021), así como la excreción a través de las heces humanas (Yan et al., 2022a).

Varios estudios recientes han descrito los riesgos para la salud de la exposición a los MNPs en los seres humanos relacionados con la obesidad (revisado recientemente por Kannan y Vimalkumar (2021), y Auguet et al. (2022)). No existen hasta la fecha estudios *in vitro* sobre el efecto de los microplásticos en la obesidad, aunque sí de las sustancias que los componen como los que se describen este informe. Entre los diversos efectos biológicos notificados en animales de laboratorio por la exposición a los MNPs, la adipogénesis y el metabolismo de los lípidos a través de la activación de los PPAR γ sugiere que la exposición a los MNPs podría tener un efecto en la obesidad. La mayoría de los estudios proceden de modelos murinos, y se han enfocado especialmente sobre MNPs de PS, seguido de PE, mientras que faltan estudios empleando otros tipos de polímeros de uso alimentario, como el PET. De forma general, indican efectos sobre la diferenciación de adipocitos tras su acumulación en el hígado y el riñón, y alteraciones en el equilibrio energético y el de los lípidos (Deng et al., 2017), o como se ha demostrado en estudios *in vivo* en ratones tras la exposición a las MNPs de PS, acompañados de algunos cambios en los niveles de genes clave implicados en la lipogénesis y la síntesis de triglicéridos en el hígado (Lu et al., 2018) (Auguet et al., 2022). Los aditivos asociados a MNPs también han demostrado reacciones adversas. Existen pruebas de que los MNP y sus aditivos podrían participar en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que se ha convertido en la causa predominante de lesiones hepáticas crónicas (Auguet et al., 2022) (Li et al., 2022). Otros autores también han descrito alteraciones a nivel transcripcional de proteínas implicadas en la síntesis y transporte de los ácidos biliares en el hígado de ratones expuestos a MNPs de PS (Jin et al., 2019), lo que se asocia con cambios epigenéticos y efectos transgeneracionales de la exposición a MNPs (López de las Hazas et al., 2022), cuyas potenciales consecuencias en las primeras etapas de la vida, así como una relación causal con la obesidad de los seres huma-

nos todavía no se ha evaluado. Recientemente, se ha descrito por primera vez la distribución de NPs de PE en el tejido adiposo blanco de ratones, y se ha sugerido que la exposición oral crónica a NPs en concentraciones relevantes para la exposición dietética (3 y 223 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}$) altera la movilización de lípidos inducida por el ayuno en ratones obesos y, posteriormente, contribuye a un mayor tamaño de los adipocitos y a la acumulación de lípidos en el hígado (Shiu et al., 2022).

Otros trastornos metabólicos registrados tras la exposición a MNPs se asocian con alteraciones de la microbiota intestinal (Jiménez-Arroyo et al., 2023). Es bien conocido que la pérdida de diversidad de la microbiota del intestino, conocida como disbiosis intestinal, está relacionada con efectos a nivel local (digestivo) como a nivel sistémico (en otros órganos y tejidos), debido a la alteración de la homeostasis fisiológica, provocando enfermedades metabólicas. La disbiosis de la microbiota intestinal es un efecto común de los MNPs demostrado en numerosos estudios tanto en vertebrados como en invertebrados, incluidos los mamíferos (Jin et al., 2019) (Zhao et al., 2021), así como en estudios epidemiológicos en sujetos expuestos a MNPs durante largos periodos (Liu et al., 2022). La microbiota intestinal se considera un órgano indispensable que interactúa con las células del huésped durante los procesos metabólicos. La exposición a distintos tipos de polímeros, formas y tamaños (fundamentalmente, PS, PE y PET), provoca cambios en el equilibrio de las poblaciones comensales, permitiendo así el crecimiento excesivo de patógenos. Específicamente, se ha evidenciado un cambio en la relación Firmicutes/Bacteroidetes, cuyo aumento se asocia con la obesidad (Turnbaugh et al., 2006). Empleando sistemas gastrointestinales *in vitro* representativos de las condiciones fisiológicas del intestino humano, se ha demostrado que MPs de PET a dosis diarias realistas de la ingesta humana, además de provocar una disfunción de la composición de la microbiota intestinal, también pueden sufrir biotransformaciones por parte de las bacterias del intestino, dando lugar a partículas más pequeñas y, por tanto, más biodisponibles (Tamargo et al., 2022), y que las bacterias de la microbiota pueden liberar a nivel colónico algunos aditivos asociados a los MPs, como los ftalatos (Yan et al., 2022b), sobre los que se han descrito diferentes efectos inductores de la obesidad. Hasta la fecha no existen estudios epidemiológicos que hayan investigado la relación entre la exposición a microplásticos y la obesidad, aunque sí de sus aditivos o contaminantes químicos asociados como los bisfenoles, ftalatos y compuestos organoestañicos.

12.4 Resumen de la evidencia científica y comentarios

El estudio de los efectos de las partículas de MNPs sobre la salud humana es un tema de investigación emergente. Si bien hasta el momento los resultados recientes no permiten identificar una asociación entre la ingesta de MNPs y la obesidad, distintas pruebas acumuladas en roedores sobre los efectos de los MNPs en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, y la evidencia de la acumulación de estas partículas en el cuerpo humano, sugieren la necesidad de una investigación profunda en este campo que permita evaluar tanto los potenciales efectos obesogénicos derivados de las exposiciones a corto y largo plazo de los MNPs como de las sustancias que los componen. Especialmente, es importante señalar que algunos de los obesógenos mejor conocidos que se discuten en otras secciones de este informe, contaminan diferentes MNPs. Por otro lado, hay varias

líneas de evidencia que sugieren la posible implicación de los MNPs que los humanos ingieren y/o inhalan, en la patogénesis de enfermedades metabólicas como la NAFLD, y probablemente también mediante un efecto en la modulación de la microbiota intestinal y su función metabólica, y el eje intestino-hígado, aunque faltan estudios en humanos.

13. Otros compuestos con potencial actividad obesogénica

Existen otros compuestos cuya actividad obesogénica está en estudio y de los que se posee menos evidencia científica como son los insecticidas neonicotinoides, clorpirifos, la permetrina, el fungicida tolitfluanida y los parabenos, entre otros (Hu et al., 2013) (Heindel et al., 2022). De estos compuestos se han realizado estudios *in vitro*, *in vivo* y en algunos casos epidemiológicos que apuntan a un posible efecto obesogénico (Park et al., 2013) (Sun et al., 2016) (Chen et al., 2018) (Kim et al., 2018) (Xiao et al., 2018) (Ruiz et al., 2019) (Blanco et al., 2020) (Guardia-Escote et al., 2020) (Monteagudo et al., 2021). Se necesitan más trabajos que investiguen el efecto de estos compuestos y de otros con posible actividad obesogénica en diferentes modelos y sistemas.

Conclusiones del Comité Científico

Los resultados de los estudios *in vivo* e *in vitro* considerados demuestran que el BFA y análogos, los ftalatos, el TBT, los PCBs, las dioxinas, el plaguicida organoclorado DDT y su metabolito DDE, los retardantes de llama y los PFAs actúan como obesógenos, aunque en algunos casos la evidencia es débil. Algunos estudios epidemiológicos evaluados refuerzan la hipótesis de una relación entre la exposición a estos compuestos y la obesidad, especialmente cuando dicha exposición tiene lugar durante la vida intrauterina y la infancia temprana. Sin embargo, es necesario realizar un mayor número de estudios en humanos, estandarizando biomarcadores de exposición y efecto con objeto de predecir y evaluar su capacidad obesogénica, y la posible transmisión del efecto a otras generaciones mediante mecanismos epigenéticos.

En el caso de los metales y el triclosán, los datos contradictorios mostrados en diferentes estudios invitan a realizar más trabajos para dilucidar su papel como obesógenos. Asimismo, existen muy pocos estudios que investiguen el papel de los MNPs como obesógenos, sin embargo, los resultados de los ensayos en animales sugieren la necesidad de una investigación más profunda en este campo. Además, se necesitan más trabajos que investiguen el efecto en diferentes modelos y sistemas de compuestos de sospechada actividad obesogénica como algunos insecticidas, fungicidas y parabenos, entre otros.

A pesar de que hay evidencias en las cuales apoyar las conclusiones sobre la actividad obesogénica de algunas sustancias, es necesario llegar en un futuro próximo a un consenso en la comunidad científica acerca del efecto que debe tener un compuesto para considerarlo obesógeno, realizar una lista de sustancias con posible actividad obesogénica y desarrollar una batería de ensayos que las estudien.

Por otro lado, teniendo en cuenta la evidencia científica analizada en el presente informe, existen importantes lagunas de conocimiento en relación a los efectos de la exposición alimentaria a obesógenos.

En resumen, los efectos biológicos y mecanismos de acción de los obesógenos deben ser estudiados en profundidad. También es necesario investigar el efecto de la exposición a la mezcla de sustancias obesógenas que se encuentran en los alimentos junto con las que provienen de otras fuentes de exposición. Asimismo, son necesarios estudios que consideren la interacción de la exposición a múltiples obesógenos y a otros factores de riesgo en obesidad, tales como la dieta, el ejercicio, la inflamación, la disrupción de los ritmos circadianos, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la hora de la comida, y la regulación del apetito y la saciedad. Estas interacciones pueden ser críticas en la comprensión de los obesógenos en humanos. Además, son indispensables más trabajos científicos que tengan en cuenta el dimorfismo sexual en el efecto que pueden presentar algunos obesógenos.

Una vez que se cuente con todas las evidencias necesarias debe existir una coordinación y comunicación entre los científicos, los clínicos y los organismos reguladores nacionales e internacionales con objeto de desarrollar una estrategia global y eficiente en la aplicación de medidas de gestión del riesgo para reducir lo máximo posible la exposición a estas sustancias.

Referencias

- Aaseth, J., Javorac, D., Djordjevic, A.B., Bulat, Z., Skalny, A.V., Zaitseva, I.P., Aschner, M. y Tinkov, A.A. (2022). The Role of Persistent Organic Pollutants in Obesity: A Review of Laboratory and Epidemiological Studies. *Toxics*, 10 (2), pp: 65-93.
- Abraha, A. y Suvorov, A. (2018). Transcriptomic Analysis of Gonadal Adipose Tissue in Male Mice Exposed Perinatally to 2,2',4,4' -Tetrabromodiphenyl Ether (BDE-47). *Toxics*, 6 (2), pp: 21.
- AESAN (2019). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del comité científico de la agencia española de seguridad alimentaria y nutrición (AESAN) sobre la presencia y la seguridad de los plásticos como contaminantes en los alimentos. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 30, pp: 49-84.
- Agay-Shay, K., Martinez, D., Valvi, D., Garcia-Esteban, R., Basagaña, X., Robinson, O., Casas, M., Sunyer, J. y Vrijheid, M. (2015). Exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and weight at 7 years of age: a multi-pollutant approach. *Environmental Health Perspectives*, 123 (10), pp: 1030-1037.
- Ahmed, S. y Atlas, E. (2016). Bisphenol S-and bisphenol A-induced adipogenesis of murine preadipocytes occurs through direct peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. *International Journal of Obesity*, 40 (10), pp: 1566-1573.
- Akbar, L., Zuk, A.M., Martin, I.D., Liberda, E.N. y Tsuji, L.J. (2021). Potential obesogenic effect of a complex contaminant mixture on Cree First Nations adults of Northern Québec, Canada. *Environmental Research*, 192, pp: 110478-110487.
- Al Habashneh, R., Farasin, R. y Khader, Y. (2017). The effect of a triclosan/copolymer/fluoride toothpaste on plaque formation, gingivitis, and dentin hypersensitivity: A single-blinded randomized clinical study. *Quintessence International*, 48 (2), pp: 123-130.
- Alharbi, H.F., Algonaiman, R., Alduwayghiri, R., Aljutaily, T., Algheshairy, R.M., Almutairi, A.S., Alharbi, R.M., Alfurayh, L.A., Alshahwan, A.A., Alsadun, A.F. y Barakat, H. (2022). Exposure to Bisphenol A Substitutes, Bisphenol S and Bisphenol F, and Its Association with Developing Obesity and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (23), pp: 15918-15933.
- Al-Obaidi, Z.A.F., Erdogan, C.S., Sümer, E., Özgün, H.B., Gemici, B., Sandal, S. y Yilmaz, B. (2022). Investigation of obesogenic effects of hexachlorobenzene, DDT and DDE in male rats. *General and Comparative Endocrinology*, 327, pp: 114098-114104.

- Amin, M.M., Ebrahimpour, K., Parastar, S., Shoshtari-Yeganeh, B., Hashemi, M., Mansourian, M., Poursafa, M., Fallah, Z., Rafiei, N. y Kelishadi, R. (2018). Association of urinary concentrations of phthalate metabolites with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Chemosphere*, 211, pp: 547-556.
- Amodio-Cocchieri, R., Cirillo, T., Amorena, M., Cavaliere, M., Lucisano, A. y Del Prete, U. (2000). Alkyltins in farmed fish and shellfish. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 51 (3), pp: 147-151.
- Andújar, N., Gálvez-Ontiveros, Y., Zafra-Gómez, A., Rodrigo, L., Álvarez-Cubero, M.J., Aguilera, M., Monteaguado, C. y Rivas, A. (2019). Bisphenol A analogues in food and their hormonal and obesogenic effects: a review. *Nutrients*, 11 (9): 2136, pp: 1-18.
- Angle, B.M., Do, R.P., Ponzi, D., Stahlhut, R.W., Drury, B.E., Nagel, S.C., Welshons, W.V., Besch-Williford, C.L., Palanza, P., Parmigiani, S., vom Saal, F.S. y Taylor, J.A. (2013). Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reproductive Toxicology*, 42, pp: 256-268.
- Apau, J., Acheampong, A. y Adua, E. (2018). Exposure to bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol S can result in obesity in human body. *Cogent Chemistry*, 4 (1), pp: 1-7.
- Ashraf, M.W., Salam, A. y Mian, A. (2017). Lethal and sublethal effects of lead on freshwater fish, *Labeo rohita* (Hamilton): Biochemical and histological evidences. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 98 (6), pp: 811-816.
- Atlas, E., Pope, L., Wade, M.G., Kawata, A., Boudreau, A. y Boucher, J.G. (2014). Bisphenol A increases aP2 expression in 3T3L1 by enhancing the transcriptional activity of nuclear receptors at the promoter. *Adipocyte*, 3 (3), pp: 170-179.
- Auguet, T., Bertran, L., Barrientos-Riosalido, A., Fabregat, B., Villar, B., Aguilar, C. y Sabench, F. (2022). Are Ingested or Inhaled Microplastics Involved in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (20): 13495, pp: 1-14.
- Ayotte, P., Carrier, A., Ouellet, N., Boiteau, V., Abdous, B., Sidi, E.A., Chateau-Degat, M.L. y Dewailly, E. (2011). Relation between methylmercury exposure and plasma paraoxonase activity in Inuit adults from Nunavik. *Environmental Health Perspectives*, 119, pp: 1077-1083.
- Barboza, L.G.A., Cunha, S.C., Monteiro, C., Fernandes, J.O. y Guilhermino, L. (2020). Bisphenol A and its analogs in muscle and liver of fish from the North East Atlantic Ocean in relation to microplastic contamination. Exposure and risk to human consumers. *Journal of Hazardous Materials*, 393, pp: 122419-122433.
- Barra, N.G., Kwon, Y.H., Morrison, K.M., Steinberg, G.R., Wade, M.G., Khan, W.I., Vijayan, M.M., Schertzer, J.D. y Holloway, A.C. (2022). Increased gut serotonin production in response to bisphenol A structural analogues may contribute to their obesogenic effects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 323 (1), pp: e80-e091.
- Basu, N., Horvat, M., Evers, D.C., Zastenskaya, I., Weihe, P. y Tempowski, J. (2018). A state-of-the-science review of mercury biomarkers in human populations worldwide between 2000 and 2018. *Environmental Health Perspectives*, 126 (10), pp: 106001-106015.
- Bedoux, G., Roig, B., Thomas, O., Dupont, V. y Le Bot, B. (2012). Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 19 (4), pp: 1044-1065.
- Beezhold, K., Klei, L.R. y Barchowsky, A. (2017). Regulation of cyclin D1 by arsenic and microRNAs inhibits adipogenesis. *Toxicology Letters*, 265, pp: 147-155.
- Beier, E.E., Maher, J.R., Sheu, T.J., Cory-Slechta, D.A., Berger, A.J., Zuscik, M.J. y Puzas, J.E. (2013). Heavy metal lead exposure, osteoporotic-like phenotype in an animal model, and depression of Wnt signaling. *Environmental Health Perspectives*, 121 (1), pp: 97-104.
- Betanzos-Robledo, L., Téllez-Rojo, M.M., Lamadrid-Figueroa, H., Roldan-Valadez, E., Peterson, K.E., Jansen, E.C., Basul, N. y Cantoral, A. (2022). Differential fat accumulation in early adulthood according to adolescent-BMI and heavy metal exposure. *New Directions for Child and Adolescent Development*, 181-182, pp: 37-51.

- Blanco, J., Guardia-Escote, L., Mulero, M., Basaure, P., Biosca-Brull, J., Cabré, M., Colomina, M.T., Domingo J.L. y Sánchez, D.J. (2020). Obesogenic effects of chlorpyrifos and its metabolites during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 137, pp: 111171-111178.
- Bloom, M.S., Commodore, S., Ferguson, P.L., Neelon, B., Pearce, J.L., Baumer, A., Newman, R.B., Grobman, W., Tita, A., Roberts, J., Skupski, D., Palomares, K., Nageotte, M., Kannan, K., Zhang, C., Wapner, R., Vena, J.E. y Hunt, K.J. (2022). Association between gestational PFAS exposure and Children's adiposity in a diverse population. *Environmental Research*, 203, pp: 111820-111832.
- Boucher, J.G., Boudreau, A. y Atlas, E. (2014). Bisphenol A induces differentiation of human preadipocytes in the absence of glucocorticoid and is inhibited by an estrogen-receptor antagonist. *Nutrition & Diabetes*, 4 (1): e102, pp: 1-8.
- Boucher, J.G., Ahmed, S. y Atlas, E. (2016). Bisphenol S induces adipogenesis in primary human preadipocytes from female donors. *Endocrinology*, 157 (4), pp: 1397-1407.
- Braun, J.M. (2017). Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature Reviews Endocrinology*, 13 (3), pp: 161-173.
- Braun, J.M., Li, N., Arbuckle, T.E., Dodds, L., Massarelli, I., Fraser, W.D., Lanphear, B.P. y Muckle, G. (2019). Association between gestational urinary bisphenol a concentrations and adiposity in young children: The MIREC study. *Environmental Research*, 172, pp: 454-461.
- Brawner, K.M., Yeramilli, V.A., Duck, L.W., Van Der Pol, W., Smythies, L.E., Morrow, C.D., Elson, C.O. y Martin, C.A. (2019). Depletion of dietary aryl hydrocarbon receptor ligands alters microbiota composition and function. *Scientific Reports*, 9 (1), pp: 1-12.
- Brodie, A.E., Azarenko, V.A. y Hu, C.Y. (1997). Inhibition of increases of transcription factor mRNAs during differentiation of primary rat adipocytes by in vivo 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) treatment. *Toxicology Letters*, 90 (2-3), pp: 91-95.
- Brulport, A., Le Corre, L. y Chagnon, M.C. (2017). Chronic exposure of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces an obesogenic effect in C57BL/6J mice fed a high fat diet. *Toxicology*, 390, pp: 43-52.
- Buckley, J.P., Herring, A.H., Wolff, M.S., Calafat, A.M. y Engel, S.M. (2016). Prenatal exposure to environmental phenols and childhood fat mass in the Mount Sinai Children's Environmental Health Study. *Environment International*, 91, pp: 350-356.
- Buerger, A.N., Schmidt, J., Chase, A., Paixao, C., Patel, T.N., Brumback, B.A., Kane, A.S., Martyniuk, C.J. y Bisesi Jr., J.H. (2019). Examining the responses of the zebrafish (*Danio rerio*) gastrointestinal system to the suspected obesogen diethylhexyl phthalate. *Environmental Pollution*, 245, pp: 1086-1094.
- Buerger, A.N., Dillon, D.T., Schmidt, J., Yang, T., Zubcevic, J., Martyniuk, C.J. y Bisesi Jr., J.H. (2020). Gastrointestinal dysbiosis following diethylhexyl phthalate exposure in zebrafish (*Danio rerio*): Altered microbial diversity, functionality, and network connectivity. *Environmental Pollution*, 265, pp: 114496-114515.
- Buser, M.C., Murray, H.E. y Scinicariello, F. (2014). Association of urinary phenols with increased body weight measures and obesity in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 165 (4), pp: 744-749.
- Cacho, J.I., Campillo, N., Viñas, P. y Hernández-Córdoba, M. (2012). Stir bar sorptive extraction coupled to gas chromatography-mass spectrometry for the determination of bisphenols in canned beverages and filling liquids of canned vegetables. *Journal of Chromatography A*, 1247, pp: 146-153.
- Cano-Sancho, G., Salmon, A.G. y La Merrill, M.A. (2017). Association between exposure to p, p'-DDT and its metabolite p, p'-DDE with obesity: integrated systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, 125 (9), pp: 96002-96017.
- Cassidy-Bushrow, A.E., Havstad, S., Basu, N., Ownby, D.R., Park, S.K., Ownby, D.R., Johnson, C.C. y Wegienka, G. (2016). Detectable blood lead level and body size in early childhood. *Biological Trace Element Research*, 171 (1), pp: 41-47.

- Ceci, R., Diletti, G., Bellocci, M., Chiumiento, F., D'Antonio, S., De Benedictis, A., Leva, M., Pirito, L., Scortichini, G. y Fernandes, A.R. (2022). Brominated and chlorinated contaminants in food (PCDD/Fs, PCBs, PBDD/Fs PBDEs): Simultaneous determination and occurrence in Italian produce. *Chemosphere*, 288, pp: 132445-132454.
- Ceja-Galicia, Z.A., Daniel, A., Salazar, A.M., Pánico, P., Ostrosky-Wegman, P. y Díaz-Villaseñor, A. (2017). Effects of arsenic on adipocyte metabolism: Is arsenic an obesogen? *Molecular Cell Endocrinology*, 452, pp: 25-32.
- Česen, M., Lambropoulou, D., Laimou-Geraniou, M., Kosjek, T., Blaznik, U., Heath, D. y Heath, E. (2016). Determination of Bisphenols and Related Compounds in Honey and Their Migration from Selected Food Contact Materials. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64 (46), pp: 8866-8875.
- Chang, C.J., Terrell, M.L., Marcus, M., Marder, M.E., Panuwet, P., Ryan, P.B., Pearson, M., Barton, H. y Barr, D.B. (2020). Serum concentrations of polybrominated biphenyls (PBBs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the Michigan PBB Registry 40 years after the PBB contamination incident. *Environment International*, 137, pp: 105526-105538.
- Chauhan, S., Dunlap, K. y Duffy, L.K. (2019). Effects of methylmercury and theaflavin digallate on adipokines in mature 3T3-L1 adipocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (11), pp: 2755-2772.
- Chen, H., Zhang, W., Rui, B.B., Yang, S.M., Xu, W.P. y Wei, W. (2016). Di (2-ethylhexyl) phthalate exacerbates non-alcoholic fatty liver in rats and its potential mechanisms. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 42, pp: 38-44.
- Chen, Y., McCommis, K.S., Ferguson, D., Hall, A.M., Harris, C.A. y Finck, B.N. (2018). Inhibition of the Mitochondrial Pyruvate Carrier by Tolyfluanid. *Endocrinology*, 159 (2), pp: 609-621.
- Chen, J., Meng, X.Z., Bergman, A. y Halden, R.U. (2019). Nationwide reconnaissance of five parabens, triclosan, triclocarban and its transformation products in sewage sludge from China. *Journal of Hazardous Materials*, 365, pp: 502-510.
- Chen, Z., Yang, T., Walker, D.I., Thomas, D.C., Qiu, C., Chatzi, L., Alderete, T.L., Kim, J.S., Conti, D.V., Breton, C.V., Liang, D., Hauser, E.R., Jones, D.P. y Gilliland, F.D. (2020). Dysregulated lipid and fatty acid metabolism link perfluoroalkyl substances exposure and impaired glucose metabolism in young adults. *Environment International*, 145, pp: 106091-106103.
- Chen, Y., Wang, Z., Fang, G., Miao, M., Liang, H., Chen, Y., Luan, M., Liu, X., Wen, S., Chen, A. y Yuan, W. (2022). Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers at low levels with adiposity measures in children up to 6 years. *Chemosphere*, 303, pp: 134867-134879.
- Chi, Y., Lin, Y., Zhu, H., Huang, Q., Ye, G. y Dong, S. (2018). PCBs–high-fat diet interactions as mediators of gut microbiota dysbiosis and abdominal fat accumulation in female mice. *Environmental Pollution*, 239, pp: 332-341.
- Chiang, H.C., Wang, C.H., Yeh, S.C., Lin, Y.H., Kuo, Y.T., Liao, C.W., Tsai, F.Y., Lin, W.Y., Chuang, W.H. y Tsou, T.C. (2017). Comparative microarray analyses of mono (2-ethylhexyl) phthalate impacts on fat cell bioenergetics and adipokine network. *Cell Biology and Toxicology*, 33 (6), pp: 511-526.
- Christensen, K., Carlson, L.M. y Lehmann, G.M. (2021). The role of epidemiology studies in human health risk assessment of polychlorinated biphenyls. *Environmental Research*, 194, pp: 110662-110670.
- Chung, S.W., Lau, J.S. y Lau, J.P. (2020). Occurrence of organotin compounds in seafood from Hong Kong market. *Marine Pollution Bulletin*, 154, pp: 111116-111121.
- Cimafranca, M.A., Hanlon, P.R. y Jefcoate, C.R. (2004). TCDD administration after the pro-adipogenic differentiation stimulus inhibits PPAR γ through a MEK-dependent process but less effectively suppresses adipogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196 (1), pp: 156-168.
- Cirillo, P.M., La Merrill, M.A., Krigbaum, N.Y. y Cohn, B.A. (2021). Grandmaternal perinatal serum ddt in relation to granddaughter early menarche and adult obesity: three generations in the child health and development studies cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30 (8), pp: 1480-1488.
- Cohen, I.C., Cohenour, E.R., Harnett, K.G. y Schuh, S.M. (2021). BPA, BPAF and TMBPF Alter Adipogenesis and Fat Accumulation in Human Mesenchymal Stem Cells, with Implications for Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (10): 5363, pp: 1-17.

- Covaci, A., Voorspoels, S., Roosens, L., Jacobs, W., Blust, R. y Neels, H. (2008). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human liver and adipose tissue samples from Belgium. *Chemosphere*, 73, pp: 170-175.
- Cunha, S.C., Cunha, C., Ferreira, A.R. y Fernandes, J.O. (2012). Determination of bisphenol A and bisphenol B in canned seafood combining QuEChERS extraction with dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 404 (8), pp: 2453-2463.
- Darbre, P.D. (2017). Endocrine Disruptors and Obesity. *Current Obesity Reports*, 6 (1), pp: 18-27.
- De Kroon, M.L., Renders, C.M., Van Wouwe, J.P., Van Buuren, S. y Hirasings, R.A. (2010). The Terneuzen Birth Cohort: BMI change between 2 and 6 years is most predictive of adult cardiometabolic risk. *PLoS ONE*, 5 (11): e13966, pp: 1-6.
- Dedoussis, J.V. (2015). Impact of lifestyle on metal exposure, homeostasis and associated diseases. En libro: *Trace Metals and Infectious Diseases*. Nriagu, J.O. y Skaar, E.P., editors. Cambridge. MIT Press, pp: 173-184.
- Deng, Y., Zhang, Y., Lemos, B. y Ren, H. (2017). Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure. *Scientific Reports*, 7 (1), pp: 1-10.
- Desai, M., Ferrini, M.G., Han, G., Jellyman, J.K. y Ross, M.G. (2018). *In vivo* maternal and *in vitro* BPA exposure effects on hypothalamic neurogenesis and appetite regulators. *Environmental Research*, 164, pp: 45-52.
- Desvergne, B., Feige, J.N. y Casals-Casas, C. (2009). PPAR-mediated activity of phthalates: a link to the obesity epidemic? *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304 (1-2), pp: 43-48.
- Dewailly, É., Mulvad, G., Pedersen, H.S., Ayotte, P., Demers, A., Weber, J.P. y Hansen, J.C. (1999). Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland. *Environmental Health Perspectives*, 107 (10), pp: 823-828.
- Dirinck, E., Jorens, P.G., Covaci, A., Geens, T., Roosens, L., Neels, H., Mertens, I. y Van Gaal, L. (2011). Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity*, 19 (4), pp: 709-714.
- Do, T., Chang, C. y Mendez, A. (2017). Urinary bisphenol A and obesity in adults: results from the Canadian Health Measures Survey. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy and Practice*, 37 (12), pp: 403-412.
- Domazet, S.L., Grøntved, A., Timmermann, A.G., Nielsen, F. y Jensen, T.K. (2016). Longitudinal associations of exposure to perfluoroalkylated substances in childhood and adolescence and indicators of adiposity and glucose metabolism 6 and 12 years later: the European Youth Heart Study. *Diabetes Care*, 39 (10), pp: 1745-1751.
- Domazet, S.L., Grøntved, A., Jensen, T.K., Wedderkopp, N. y Andersene, L.B. (2020). Higher circulating plasma polychlorinated biphenyls (PCBs) in fit and lean children: The European youth heart study. *Environment International*, 136, pp: 105481-105489.
- Donat-Vargas, C., Gea, A., Sayon-Orea, C., Carlos, S., Martínez-González, M.A. y Bes-Rastrollo, M. (2014). Association between dietary intakes of PCBs and the risk of obesity: the SUN project. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 68 (9), pp: 834-841.
- Dong, Y., Gao, D., Li, Y., Yang, Z., Wang, X., Chen, M., Wang, Z., Song, Y., Zou, Z. y Ma, J. (2022). Effect of childhood phthalates exposure on the risk of overweight and obesity: A nested case-control study in China. *Environment International*, 158, pp: 106886-106898.
- Douillet, C., Currier, J., Saunders, J., Bodnar, W.M., Matousek, T. y Styblo, M. (2013). Methylated trivalent arsenicals are potent inhibitors of glucose stimulated insulin secretion by murine pancreatic islets. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 267, pp: 11-15.
- Drobna, Z., Talarovicova, A., Schrader, H.E., Fennell, T.R., Snyder, R.W. y Rissman, E.F. (2019). Bisphenol F has different effects on preadipocytes differentiation and weight gain in adult mice as compared with Bisphenol A and S. *Toxicology*, 420, pp: 66-72.

- Drury, B., Scott, J., Rosi-Marshall, E.J. y Kelly, J.J. (2013). Triclosan exposure increases triclosan resistance and influences taxonomic composition of benthic bacterial communities. *Environmental Science & Technology*, 47 (15), pp: 8923-8930.
- Du, Y., Shi, X., Liu, C., Yu, K. y Zhou, B. (2009). Chronic effects of water-borne PFOS exposure on growth, survival and hepatotoxicity in zebrafish: a partial life-cycle test. *Chemosphere*, 74 (5), pp: 723-729.
- Du, G., Sun, J. y Zhang, Y. (2018). Perfluorooctanoic acid impaired glucose homeostasis through affecting adipose AKT pathway. *Cytotechnology*, 70 (1), pp: 479-487.
- Duval, C., Teixeira-Clerc, F., Leblanc, A.F., Touch, S., Emond, C., Guerre-Millo, M., Lotersztajn, S., Barouki, R., Aggerbeck, M. y Coumoul, X. (2017). Chronic exposure to low doses of dioxin promotes liver fibrosis development in the C57BL/6J diet-induced obesity mouse model. *Environmental Health Perspectives*, 125 (3), pp: 428-436.
- EFSA (2011). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific opinion on polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in food. *EFSA Journal*, 9 (5): 2156, pp: 1-274.
- EFSA (2015). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal*, 13 (1): 3978, pp: 1-1040.
- EFSA (2016a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Chemicals in food 2016. Overview of selected data collection. Disponible en: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/161215chemicalsinfoodreport.pdf [acceso:15-01-23].
- EFSA (2016b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Presence of microplastics and nanoplastics in food, with particular focus on seafood. *EFSA Journal*, 14 (6): 4501, pp: 1-30.
- EFSA (2018). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. *EFSA Journal*, 16 (11): 5333, pp: 1-331.
- EFSA (2019). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DiNP) and di-isodecylphthalate (DiDP) for use in food contact materials. *EFSA Journal*, 17 (12): 5838, pp: 1-85.
- EFSA (2020). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, 18 (9): 6223, pp: 1-391.
- EFSA (2021). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Bisfenol A: El proyecto de dictamen de la EFSA propone reducir la ingesta diaria tolerable. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/news/bisphenol-efsa-draft-opinion-proposes-lowering-tolerable-daily-intake> [acceso: 9-02-23].
- EFSA (2023). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Metales como contaminantes en los alimentos. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/metals-contaminants-food> [acceso: 9-02-23].
- Egusquiza, R.J. y Blumberg, B. (2020). Environmental obesogens and their impact on susceptibility to obesity: New mechanisms and chemicals. *Endocrinology*, 161 (3), pp: bqaa024-bqaa038.
- EPA (2012). U.S. Environmental Protection Agency. EPA's reanalysis of key issues related to dioxin toxicity and response to NAS comments. Volume 1. EPA/600/R-10/038F. Disponible en: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/supdocs/dioxinv1sup.pdf [acceso: 19-02-23].
- EPA (2017). U.S. Environmental Protection Agency. Technical fact sheet. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). Disponible en: https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-03/documents/ffrrofactsheet_contaminant_perchlorate_january2014_final_0.pdf [acceso: 9-02-23].
- Erkin-Cakmak, A., Harley, K.G., Chevrier, J., Bradman, A., Kogut, K., Huen, K. y Eskenazi, B. (2015). In utero and childhood polybrominated diphenyl ether exposures and body mass at age 7 years: the CHAMACOS study. *Environmental Health Perspectives*, 123 (6), pp: 636-642.
- Eskenazi, B., Warner, M., Brambilla, P., Signorini, S., Ames, J. y Mocarelli, P. (2018). The Seveso accident: A look at 40 years of health research and beyond. *Environment International*, 121, pp: 71-84.
- European Bioplastics (2021). European Bioplastics Conference. Bioplastics market development update 2021. Disponible en: https://docs.european-bioplastics.org/publications/market_data/Report_Bioplastics_Market_Data_2021_short_version.pdf [acceso: 23-01-23].

- Everson, T.M., Armstrong, D.A., Jackson, B.P., Green, B.B., Karagas, M.R. y Marsit, C.J. (2016). Maternal cadmium, placental PCDHAC1, and fetal development. *Reproductive Toxicology*, 65, pp: 263-271.
- Fan, Y., Qin, Y., Chen, M., Li, X., Wang, R., Huang, Z., Xu, Q., Yu, M., Zhang, Y., Han, X., Du, G., Xia, Y., Wang, X. y Lu, C. (2020). Prenatal low-dose DEHP exposure induces metabolic adaptation and obesity: Role of hepatic thiamine metabolism. *Journal of Hazardous Materials*, 385, pp: 121534-121547.
- Fang, Y., Gao, X., Zhao, F., Zhang, H., Zhang, W., Yang, H., Lin, B. y Xi, Z. (2014). Comparative proteomic analysis of ovary for Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to chlorophenol chemicals. *Journal of Proteomics*, 110, pp: 172-182.
- Fattore, M., Russo, G., Barbato, F., Grumetto, L. y Albrizio, S. (2015). Monitoring of bisphenols in canned tuna from Italian markets. *Food and Chemical Toxicology*, 83, pp: 68-75.
- Feige, J.N., Gelman, L., Rossi, D., Zoete, V., Métivier, R., Tudor, C., Anghel, S.I., Grosdidier, A., Lathion, C., Engelborghs, Y., Michielin, O., Wahli, W. y Desvergne, B. (2007). The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator that promotes adipogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 282 (26), pp: 19152-19166.
- Fernandes, A., Mortimer, D., Gem, M., Dicks, P., Smith, F., White, S. y Rose, M. (2009). Brominated dioxins (PBDD/Fs) and PBDEs in marine shellfish in the UK. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 26, pp: 918-927.
- Freire, C., Vrhovnik, P., Fiket, Ž., Salcedo-Bellido, I., Echeverría, R., Martín-Olmedo, P., Kniewald, G., Fernández, M.F. y Arrebola, J.P. (2020). Adipose tissue concentrations of arsenic, nickel, lead, tin, and titanium in adults from GraMo cohort in Southern Spain: An exploratory study. *Science of the Total Environment*, 719 (137458), pp: 137458-137467.
- Fromme, H., Mattulat, A., Lahrz, T. y Rüden, H. (2005). Occurrence of organotin compounds in house dust in Berlin (Germany). *Chemosphere*, 58 (10), pp: 1377-1383.
- Frugé, A.D., Cases, M.G., Schildkraut, J.M. y Demark-Wahnefried, W. (2016). Associations between obesity, body fat distribution, weight loss and weight cycling on serum pesticide concentrations. *Journal of Food & Nutritional Disorders*, 5 (3), pp: 1-10.
- Gadupudi, G., Gourronc, F.A., Ludewig, G., Robertson, L.W. y Klingelutz, A.J. (2015). PCB126 inhibits adipogenesis of human preadipocytes. *Toxicology In Vitro*, 29, pp: 132-141.
- Gajjar, P., Liu, Y., Li, N., Buckley, J.P., Chen, A., Lanphear, B.P., Kalkwarf, H.J., Cecil, K.M., Yolton, K. y Braun, J.M. (2022). Associations of mid-childhood bisphenol A and bisphenol S exposure with mid-childhood and adolescent obesity. *Environmental Epidemiology*, 6 (1), pp: e187-e195.
- Gálvez-Ontiveros, Y., Moscoso-Ruiz, I., Rodrigo, L., Aguilera, M., Rivas, A. y Zafra-Gómez, A. (2021). Presence of parabens and bisphenols in food commonly consumed in Spain. *Foods*, 10 (1), pp: 92-113.
- Gao, Y., Guo, X., Wang, S., Chen, F., Ren, X., Xiao, H. y Wang, L. (2020). Perfluorooctane sulfonate enhances mRNA expression of PPAR γ and ap2 in human mesenchymal stem cells monitored by long-retained intracellular nanosensor. *Environmental Pollution*, 263, pp: 114571-114582.
- Gautam, B., Rogge, M.M., Acharya, N., Keesari, R. y Almekdash, M.H (2020). Obesogenic Toxicants in Breast Milk of Lactating Women: Investigation of a Risk Factor for Childhood Obesity. *Biological Research for Nursing*, 22 (2), pp: 295-301.
- Geens, T., Neels, H. y Covaci, A. (2012). Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere*, 87 (7), pp: 796-802.
- Geens, T., Dirtu, A.C., Dirinck, E., Malarvannan, G., Van Gaal, L., Jorens, P.G. y Covaci, A. (2015). Daily intake of bisphenol A and triclosan and their association with anthropometric data, thyroid hormones and weight loss in overweight and obese individuals. *Environmental International*, 76, pp: 98-105.
- Geiger, S.D., Yao, P., Vaughn, M.G. y Qian, Z. (2021). PFAS exposure and overweight/obesity among children in a nationally representative sample. *Chemosphere*, 268, pp: 128852-128857.

- Glüge, J., Scheringer, M., Cousins, I.T., DeWitt, J.C., Goldenman, G., Herzke, D., Lohmann, R., Ng, C.A., Trier, X. y Wang, Z. (2020). An overview of the uses of per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environmental Science: Processes & Impacts*, 22 (12), pp: 2345-2373.
- González, N., Marques, M., Nadal, M. y Domingo, J.L. (2018). Levels of PCDD/Fs in foodstuffs in Tarragona County (Catalonia, Spain): spectacular decrease in the dietary intake of PCDD/Fs in the last 20 years. *Food and Chemical Toxicology*, 121, pp: 109-114.
- González, N., Cunha, S.C., Ferreira, R., Fernandes, J.O., Marques, M., Nadal, M. y Domingo, J.L. (2020). Concentrations of nine bisphenol analogues in food purchased from Catalonia (Spain): Comparison of canned and non-canned foodstuffs. *Food and Chemical Toxicology*, 136, pp: 110992-110999.
- González, N. y Domingo, J.L. (2021). Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDD/Fs) in food and human dietary intake: An update of the scientific literature. *Food and Chemical Toxicology*, 157: 112585, pp: 1-10.
- González-Casanova, J.E., Pertuz-Cruz, S.L., Caicedo-Ortega, N.H. y Rojas-Gomez, D.M. (2020). Adipogenesis regulation and endocrine disruptors: emerging insights in obesity. *BioMed Research International*, 2020, pp: 1-13.
- Goodman, M., LaKind, J.S. y Mattison, D.R. (2014). Do phthalates act as obesogens in humans? A systematic review of the epidemiological literature. *Critical Reviews in Toxicology*, 44 (2), pp: 151-175.
- Goodman, M., Narayan, K.M., Flanders, D., Chang, E.T., Adami, H.O., Boffetta, P. y Mandel, J.S. (2015). Dose-response relationship between serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioxin and diabetes mellitus: a meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 181 (6), pp: 374-384.
- Gossai, A., Lesseur, C., Farzan, S., Marsit, C., Karagas, M.R. y Gilbert-Diamond, D. (2015). Association between maternal urinary arsenic species and infant cord blood leptin levels in a New Hampshire pregnancy cohort. *Environmental Research*, 136, pp: 180-186.
- Govarts, E., Nieuwenhuijsen, M., Schoeters, G., Ballester, F., Bloemen, K., De Boer, M., Chevrier, C., Eggesbo, M., Guxens, M., Krämer, U., Legler, J., Martínez, D., Palkovicova, L., Patelarou, E., Ranft, U., Skaalum Petersen, M., Slama, R., Stigum, H., Toft, G., Trnovec, T., Vandentorren, S., Weihe, P., Kuperus, N.W., Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Jens Peter Bonde, J.P. y OBELIX/ENRIECO (2012). Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environmental Health Perspectives*, 120 (2), pp: 162-170.
- Green, A.J., Hoyo, C., Mattingly, C.J., Luo, Y., Tzeng, J.Y., Murphy, S.K., Buchwalter, D.B. y Planchar, A. (2018). Cadmium exposure increases the risk of juvenile obesity: a human and zebrafish comparative study. *International Journal of Obesity*, 42 (7), pp: 1285-1295.
- Grodzicki, W., Dziendzikowska, K., Gromadzka-Ostrowska, J. y Kruszewski, M. (2021). Nanoplastic Impact on the Gut-Brain Axis: Current Knowledge and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (23), pp: 12795-12811.
- Grün, F. y Blumberg, B. (2006). Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*, 147 (6), pp: s50-s55.
- Grün, F., Watanabe, H., Zamanian, Z., Maeda, L., Arima, K., Cubacha, R., Gardiner, D.M., Kanno, J., Iguchi, T. y Blumberg, B. (2006). Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Molecular Endocrinology*, 20 (9), pp: 2141-2155.
- Grün, F. (2014). The obesogen tributyltin. *Vitamins and Hormones*, 94, pp: 277-325.
- Guardia-Escote, L., Blanco, J., Basaure, P., Biosca-Brull, J., Verkaik-Schakel, R.N., Cabré, M. y Colomina, M.T. (2020). Sex and Exposure to Postnatal Chlorpyrifos Influence the Epigenetics of Feeding-Related Genes in a Transgenic APOE Mouse Model: Long-Term Implications on Body Weight after a High-Fat Diet. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (1): 184, pp: 1-17.

- Guo, L.W., Wu, Q., Green, B., Nolen, G., Shi, L., LoSurdo, J., Deng, H., Bauer, S. y Ning, B. (2012). Cytotoxicity and inhibitory effects of low-concentration triclosan on adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 262 (2), pp: 117-123.
- Guo, W., Pan, B., Sakkiah, S., Yavas, G., Ge, W., Zou, W., Tong, W. y Hong, H. (2019). Persistent organic pollutants in food: contamination sources, health effects and detection methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16 (22), pp: 4361-4390.
- Halldorsson, T.I., Rytter, D., Haug, L.S., Bech, B.H., Danielsen, I., Becher, G., Brink, T. y Olsen, S.F. (2012). Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 120 (5), pp: 668-673.
- Hamers, T., Kamstra, J.H., Sonneveld, E., Murk, A.J., Kester, M.H., Andersson, P.L., Legler, J. y Brouwer, A. (2006). *In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicological Sciences*, 92 (1), pp: 157-173.
- Han, M., Wang, Y., Tang, C., Fang, H., Yang, D., Wu, J., Wang, H., Chen, Y. y Jiang, Q. (2021). Association of triclosan and triclocarban in urine with obesity risk in Chinese school children. *Environmental International*, 157: 106846, pp: 1-8.
- Han, Y., Liu, W., Lei, R., Wang, M. y Xue, Y. (2022). Exposure levels of PCDD/Fs and PCBs in human blood and the transplacental transfer characteristics in cord blood of newborns near the industrialized area. *Chemosphere*, 303, pp: 134995-135005.
- Hanlon, P.R., Ganem, L.G., Cho, Y.C., Yamamoto, M. y Jefcoate, C.R. (2003). AhR- and ERK-dependent pathways function synergistically to mediate 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin suppression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma1 expression and subsequent adipocyte differentiation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 189, pp: 11-27.
- Hao, X., Guan, X., Zhao, X., Ji, M., Wen, X., Chen, P., Chen, F., Yang, J., Lian, Q., Ye, L. y Chen, H. (2021). Phthalate inhibits Leydig cell differentiation and promotes adipocyte differentiation. *Chemosphere*, 262, pp: 127855-127865.
- Hartmann, N.B., Huffer, T., Thompson, R.C., Hassellöv, M., Verschoor, A., Daugaard, A.E. y Wagner, M. (2019). Are we speaking the same language? Recommendations for a definition and categorization framework for plastic debris. *Environmental Science & Technology*, 53 (3), pp: 1039-1047.
- Hatch, E.E., Nelson, J.W., Qureshi, M.M., Weinberg, J., Moore, L.L., Singer, M. y Webster, T.F. (2008). Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environmental Health*, 7 (1), pp: 1-15.
- He, H., Tian, M., Hu, L. y Yang, L. (2020). Ultrasensitive determination of organotin compounds in plastic food packaging and edible oils by sheathless capillary electrophoresis-electrospray ionization-mass spectrometry. *Analyst*, 145 (6), pp: 2286-2296.
- Heck, J.E., Gamble, M.V., Chen, Y., Graziano, J.H., Slavkovich, V., Parvez, F., Baron, J.A., Howe, G.R. y Ahsan, H. (2007). Consumption of folate-related nutrients and metabolism of arsenic in Bangladesh. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85 (5), pp: 1367-1374.
- Heidler, J. y Halden, R.U. (2007). Mass balance assessment of triclosan removal during conventional sewage treatment. *Chemosphere*, 66 (2), pp: 362-369.
- Heindel, J.J., Blumberg, B., Cave, M., Machtinger, R., Mantovani, A., Mendez, M.A., Nadal, A., Palanza, P., Panzica, G., Sargis, R., Vandenberg, L.N. y Vom Saal, F. (2017). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive Toxicology*, 68, pp: 3-33.
- Heindel, J.J. y Blumberg, B. (2019). Environmental obesogens: mechanisms and controversies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59, pp: 89-106.
- Heindel, J.J., Howard, S., Agay-Shay, K., Arrebola, J.P., Audouze, K., Babin, P.J., Barouki, R., Bansal, A., Blanc, E., Cave, M.C., Chatterjee, S., Chevalier, N., Choudhury, M., Collier, D., Connolly, L., Coumoul, X., Garruti, G., Gil-

- bertson, M., Hoepner, L.A., Holloway, A.C., Howell 3rd, G., Kassotis, C.D., Kay, M.K., Kim, M.J., Lagadic-Gossman, D., Langouet, S., Legrand, A., Li, Z., Le Mentec, H., Lind, L., Lind, P.M., Lustig, R.H., Martin-Chouly, C., Kos, V.M., Podechard, N., Roepke, T.A., Sargis, R.M., Starling, A., Tomlinson, C.R., Touma, C., Vondracek, J., Vom Saal, F. y Blumberg, B. (2022). Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity. *Biochemical Pharmacology*, 199, pp: 115015 -115064.
- Helaleh, M., Diboun, I., Al-Tamimi, N., Al-Sulaiti, H., Al-Emadi, M., Madani, A., Mazloun, N.A., Latiff, A. y Elrayess, M.A. (2018). Association of polybrominated diphenyl ethers in two fat compartments with increased risk of insulin resistance in obese individuals. *Chemosphere*, 209, pp: 268-276.
- Hines, E.P., White, S.S., Stanko, J.P., Gibbs-Flournoy, E.A., Lau, C. y Fenton, S.E. (2009). Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304 (1-2), pp: 97-105.
- Hoepner, L.A., Whyatt, R.M., Widen, E.M., Hassoun, A., Oberfield, S.E., Mueller, N.T., Diaz, D., Calafat, A.M., Perera, F.P. y Rundle, A.G. (2016). Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 124 (10), pp: 1644-1650.
- Hombrecher, K., Quass, U., Leisner, J. y Wichert, M. (2021). Significant release of unintentionally produced non-Aroclor polychlorinated biphenyl (PCB) congeners PCB 47, PCB 51 and PCB 68 from a silicone rubber production site in North Rhine-Westphalia, Germany. *Chemosphere*, 285, pp: 131449-131456.
- Hoppe, A.A. y Carey, G.B. (2007). Polybrominated diphenyl ethers as endocrine disruptors of adipocyte metabolism. *Obesity*, 15, pp: 2942-2950.
- Hou, Y., Xue, P., Woods, C.G., Wang, X., Fu, J., Yarborough, K., Qu, W., Zhang, Q., Andersen, M.E. y Pi, J. (2013). Association between arsenic suppression of adipogenesis and CHOP10 induction via the endoplasmic reticulum stress response. *Environmental Health Perspectives*, 121 (2), pp: 237-243.
- Hoyeck, M.P., Merhi, R.C., Blair, H.L., Spencer, C.D., Payant, M.A., Alfonso, D.I.M., Zhang, M., Matteo, G., Chee, M.J. y Bruin, J.E. (2020). Female mice exposed to low doses of dioxin during pregnancy and lactation have increased susceptibility to diet-induced obesity and diabetes. *Molecular Metabolism*, 42, pp: 101104-101118.
- Huang, H., Du, G., Zhang, W., Hu, J., Wu, D.I., Song, L., Xia, Y. y Wang, X. (2014). The in vitro estrogenic activities of triclosan and triclocarban. *Journal of Applied Toxicology*, 34 (9), pp: 1060-1067.
- Huang, W., Igusa, T., Wang, G., Buckley, J.P., Hong, X., Bind, E., Steffens, A., Mukherjee, J., Haltmeier, D., Ji, Y., Xu, R., Hou, W., Tina Fan, Z. y Wang, X. (2022). In-utero co-exposure to toxic metals and micronutrients on childhood risk of overweight or obesity: new insight on micronutrients counteracting toxic metals. *International Journal of Obesity*, 46 (8), pp: 1435-1445.
- Huff, M., da Silveira, W., Hazard, E.S., Courtney, S.M., Renaud, L. y Hardiman, G. (2019). Systems analysis of the liver transcriptome in adult male zebrafish exposed to the non-ionic surfactant nonylphenol. *General and Comparative Endocrinology*, 271, pp: 1-14.
- Hugo, R., Brandebourg, T.D., Woo, J.G., Loftus, J., Alexander, J.W. y Ben-Jonathan, N. (2008). Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives*, 116 (12), pp: 1642-1649.
- Hurst, C.H. y Waxman, D.J. (2003). Activation of PPAR α and PPAR γ by environmental phthalate monoesters. *Toxicological Sciences*, 74 (2), pp: 297-308.
- Inadera, H. y Shimomura, A. (2005). Environmental chemical tributyltin augments adipocyte differentiation. *Toxicology Letters*, 159 (3), pp: 226-234.
- Izsatt, N., Janssen, S., Lenters, V., Dahl, C., Stigum, H., Knight, R., Mandal, S., Peddada, S., González, A., Midtvedt, T. y Eggesbø, M. (2019). Environmental toxicants in breast milk of Norwegian mothers and gut bacteria composition and metabolites in their infants at 1 month. *Microbiome*, 7 (1), pp: 1-14.

- Ivry Del Moral, L., Le Corre, L., Poirier, H., Niot, I., Truntzer, T., Merlin, J.F., Rouimi, P., Besnard, P., Rahmani, R. y Chagnon, M.C. (2016). Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (Bisphenol S) in C57BL/6 mice. *Toxicology*, 357-358, pp: 11-20.
- Jacobs, H.M., Sant, K.E., Basnet, A., Williams, L.M., Moss, J.B. y Timme-Laragy, A.R. (2018). Embryonic exposure to Mono (2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) disrupts pancreatic organogenesis in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 195, pp: 498-507.
- Janesick, A.S., Shioda, T. y Blumberg, B. (2014). Transgenerational inheritance of prenatal obesogen exposure. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 398 (1-2), pp: 31-35.
- JECFA (2001). Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 909. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42578/WHO_TRS_909.pdf;jsessionid=60C6EDEBABB4962F386ED66D2DD319B1?sequence=1 [acceso: 9-02-23].
- Jiménez-Arroyo, C., Tamargo, A., Molinero, N. y Moreno-Arribas, M.V. (2023). The gut microbiota, a key to understanding the health implications of micro(nano)plastics and their biodegradation. *Microbial Biotechnology*, 16 (1), pp: 34-53.
- Jin, Y., Lu, L., Tu, W., Luo, T. y Fu, Z. (2019). Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice. *Science of the Total Environment*, 649, pp: 308-317.
- Jornayvaz, F.R., Vollenweider, P., Bochud, M., Mooser, V., Waeber, G. y Marques-Vidal, P. (2016). Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovascular Diabetology*, 15 (1), pp: 1-10.
- Juncker, J.C. (2016). Commission impementing decision not approving triclosan as an existing active substance for use in biocidal products for product-type 1. In 528/2012, edited by Union European. Brussels: Jean-Claude Juncker.
- Jung, S.A., Chung, D., On, J., Moon, M.H., Lee, J. y Pyo, H. (2013). Correlation between total mercury and methyl mercury in whole blood of South Korean bull. *Korean Chemical Society*, 34, pp: 1101-1107.
- Kajiwara, N., Kamikawa, S., Amano, M., Hayano, A., Yamada, T.K., Miyazaki, N. y Tanabe, S. (2008). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and organochlorines in melon-headed whales, *Peponocephala electra*, mass stranded along the Japanese coasts: maternal transfer and temporal trend. *Environmental Pollution*, 156 (1), pp: 106-114.
- Kaloo, G., Calafat, A.M., Chen, A., Yolton, K., Lanphear, B.P. y Braun, J.M. (2018). Early life Triclosan exposure and child adiposity at 8 Years of age: a prospective cohort study. *Environmental Health*, 17 (1), pp: 1-10.
- Kanayama, T., Kobayashi, N., Mamiya, S., Nakanishi, T. y Nishikawa, J. (2005). Organotin compounds promote adipocyte differentiation as agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor pathway. *Molecular Pharmacology*, 67 (3), pp: 766-774.
- Kania-Korwel, I., Hornbuckle, K.C., Peck, A., Ludewig, G., Robertson, L.W., Sulkowski, W.W., Espandiani, P., Gairola, C.G. y Lehmler, H.J. (2005). Congenerspecific tissue distribution of aroclor 1254 and a highly chlorinated environmental PCB mixture in rats. *Environmental Science & Technology*, 39, pp: 3513-3520.
- Kannan, K., Takahashi, S., Fujiwara, N., Mizukawa, H. y Tanabe, S. (2010). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 58 (4), pp: 901-907.
- Kannan, K. y Vimalkumar, K. (2021). A review of human exposure to microplastics and insights into microplastics as obesogens. *Frontiers in Endocrinology*, 12, pp: 978-997.
- Keswani, C., Dilynashin, H., Birla, H., Roy, P., Tyagi, R.K., Singh, D., Rajput, V.D., Minkina, T. y Singh, S.P. (2022). Global footprints of organochlorine pesticides: a pan-global survey. *Environmental Geochemistry and Health*, 44 (1), pp: 149-177.
- Kile, M.L. y Christiani, D.C. (2008). Environmental arsenic exposure and diabetes. *JAMA*, 300 (7), pp: 845-846.

- Kim, J.H., Park, H., Lee, J., Cho, G., Choi, S., Choi, G., Kim, S.Y., Eun, S.H., Suh, E., Kim, S.K., Kim, H.J., Kim, G.H., Lee, J.J., Kim, Y.D., Eom, S., Kim, S., Moon, H.B., Park, J., Choi, K. y Kim, S. (2016). Association of diethylhexyl phthalate with obesity-related markers and body mass change from birth to 3 months of age. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 70 (5), pp: 466-472.
- Kim, H.Y., Kwon, W.Y., Kim, Y.A., Oh, Y.J., Yoo, S.H., Lee, M.H., Bae, J.Y., Kim, J.M. y Yoo, Y.H. (2017). Polychlorinated biphenyls exposure-induced insulin resistance is mediated by lipid droplet enlargement through Fsp27. *Archives of Toxicology*, 91 (6), pp: 2353-2363.
- Kim, H., Kim, Y.G., Choi, W., Moon, J.H., Hwang, I., Kim, K., Yadav, V.K., Karsenty, G., Jeong, J.S. y Kim, H. (2018). Generation of a highly efficient and tissue-specific tryptophan hydroxylase 1 knockout mouse model. *Scientific Reports*, 8 (1), pp: 1-9.
- Kim, K.Y., Lee, E. y Kim, Y. (2019). The association between bisphenol A exposure and obesity in children- a systematic review with meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16 (14), pp: 2521-2530.
- Kirchner, S., Kieu, T., Chow, C., Casey, S. y Blumberg, B. (2010). Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Molecular Endocrinology*, 24 (3), pp: 526-539.
- Kladnicka, I., Bludovska, M., Plavinova, I., Muller, L. y Mullerova, D. (2022). Obesogens in Foods. *Biomolecules*, 12 (5), pp: 680-698.
- Kudo, N. y Kawashima, Y. (1997). Fish oil-feeding prevents perfluorooctanoic acid-induced fatty liver in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 145 (2), pp: 285-293.
- Kuo, C.C., Howard, B.V., Umans, J.G., Gribble, M.O., Best, L.G., Francesconi, K.A., Goessler, W., Lee, E., Guallar, E. y Navas-Acien, A. (2015). Arsenic exposure, arsenic metabolism, and incident diabetes in the strong heart study. *Diabetes Care*, 38 (4), pp: 620-627.
- La Merrill, M.L., Kuruvilla, B.S., Pomp, D., Birnbaum, L.S. y Threadgill, D.W. (2009). Dietary Fat Alters Body Composition, Mammary Development, and Cytochrome P450 Induction after Maternal TCDD Exposure in DBA/2J Mice with Low-Responsive Aryl Hydrocarbon Receptors. *Environmental Health Perspectives*, 117 (9), pp: 1414-1419.
- La Merrill, M., Karey, E., Moshier, E., Lindtner, C., La Frano, M.R., Newman, J.W. y Buettner, C. (2014). Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS ONE*, 9 (7): e103337, pp: 1-11.
- La Merrill, M.A., Krigbaum, N.Y., Cirillo, P.M. y Cohn, B.A. (2020). Association between maternal exposure to the pesticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and risk of obesity in middle age. *International Journal of Obesity*, 44 (8), pp: 1723-1732.
- Lankester, J., Patel, C., Cullen, M.R., Ley, C. y Parsonnet, J. (2013). Urinary triclosan is associated with elevated body mass index in NHANES. *PLoS ONE*, 8 (11): e80057, pp: 1-7.
- Lauritzen, H.B., Larose, T.L., Øien, T., Sandanger, T.M., Odland, J.Ø., Van De Bor, M. y Jacobsen, G.W. (2018). Prenatal exposure to persistent organic pollutants and child overweight/obesity at 5-year follow-up: a prospective cohort study. *Environmental Health*, 17 (1), pp: 1-12.
- Le Maire, A., Grimaldi, M., Roecklin, D., Dagnino, S., Vivat-Hannah, V., Balaguer, P. y Bourguet, W. (2009). Activation of RXR-PPAR heterodimers by organotin environmental endocrine disruptors. *EMBO Reports*, 10 (4), pp: 367-373.
- Lee, D.H., Steffes, M.W., Sjödin, A., Jones, R.S., Needham, L.L. y Jacobs Jr., D.R. (2011). Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS ONE*, 6 (1): e15977, pp: 1-9.
- Lee, D.H. (2012). Persistent organic pollutants and obesity-related metabolic dysfunction: focusing on type 2 diabetes. *Epidemiology and Health*, 34: e2012002, pp: 1-3.

- Lee, D.H., Porta, M., Jacobs Jr., D.R. y Vandenberg, L.N. (2014). Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*, 35 (4), pp: 557-601.
- Lee, K. (2018). Blood mercury concentration in relation to metabolic and weight phenotypes using the KNHANES 2011-2013 data. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 91, pp: 185-193.
- Lee, M.K. y Blumberg, B. (2019). Transgenerational effects of obesogens. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 125, pp: 44-57.
- Lee, D.W., Lim, H.M., Lee, J.Y., Min, K.B., Shin, C.H., Lee, Y.A. y Hong, Y.C. (2022). Prenatal exposure to phthalate and decreased body mass index of children: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 12 (1), pp: 1-18.
- Leeners, B., Geary, N., Tobler, P.N. y Asarian, L. (2017). Ovarian hormones and obesity. *Human Reproduction Update*, 23 (3), pp: 300-321.
- Leong, J.Y., Blachman-Braun, R., Patel, A.S., Patel, P. y Ramasamy, R. (2019). Association between polychlorinated biphenyl 153 exposure and serum testosterone levels: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Translational Andrology and Urology*, 8 (6), pp: 666-672.
- Leslie, H.A., Van Velzen, M.J., Brandsma, S.H., Vethaak, A.D., Garcia-Vallejo, J.J. y Lamoree, M.H. (2022). Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environment International*, 163, pp: 107199-107207.
- Ley, C., Pischel, L. y Parsonnet, J. (2017). Triclosan and triclocarban exposure and thyroid function during pregnancy-A randomized intervention. *Reproductive Toxicology*, 74, pp: 143-149.
- Li, X., Ycaza, J. y Blumberg, B. (2011). The environmental obesogen tributyltin chloride acts via peroxisome proliferator activated receptor gamma to induce adipogenesis in murine 3T3-L1 preadipocytes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127 (1-2), pp: 9-15.
- Li, S., Zhao, J., Wang, G., Zhu, Y., Rabito, F., Krousel-Wood, M., Chen, W. y Whelton, P.K. (2015). Urinary triclosan concentrations are inversely associated with body mass index and waist circumference in the US general population: experience in NHANES 2003-2010. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218 (4), pp: 401-406.
- Li, C.H., Ren, X.M., Ruan, T., Cao, L.Y., Xin, Y., Guo, L.H. y Jiang, G. (2018). Chlorinated polyfluorinated ether sulfonates exhibit higher activity toward peroxisome proliferator-activated receptors signaling pathways than perfluorooctanesulfonate. *Environmental Science & Technology*, 52 (5), pp: 3232-3239.
- Li, Z., Yu, Z., Gao, P. y Yin, D. (2020). Multigenerational effects of perfluorooctanoic acid on lipid metabolism of *Caenorhabditis elegans* and its potential mechanism. *Science of the Total Environment*, 703, pp: 134762-134780.
- Li, L., Xu, M., He, C., Wang, H. y Hu, Q. (2022). Polystyrene nanoplastics potentiate the development of hepatic fibrosis in high fat diet fed mice. *Environmental Toxicology*, 37 (2), pp: 362-372.
- Liang, Y., Liu, D., Zhan, J., Luo, M., Han, J., Wang, P. y Zhou, Z. (2019). New insight into the mechanism of POP-induced obesity: Evidence from DDE-altered microbiota. *Chemosphere*, 244: 125123.
- Liao, C. y Kannan, K. (2013). Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61 (19), pp: 4655-4662.
- Lim, J.E., Choi, B. y Jee, S.H. (2020). Urinary bisphenol A, phthalate metabolites, and obesity: do gender and menopausal status matter. *Environmental Science and Pollution Research*, 27 (27), pp: 34300-34310.
- Lin, X., Lim, I.Y., Wu, Y., Teh, A.L., Chen, L., Aris, I.M., Soh, S.E., Tint, M.T., MacIsaac, J.L., Morin, A.M., Yap, F., Tan, K.H., Saw, S.M., Kobor, M.S., Meaney, M.J., Godfrey, K.M., Chong, Y.S., Holbrook, J.D., Lee, Y.S., Gluckman, P.D. y Karnani, N. (2017). Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome. *BMC Medicine*, 15 (1), pp: 1-18.

- Linares, V., Perelló, G., Nadal, M., Gómez-Catalán, J., Llobet, J.M. y Domingo, J.L. (2010). Environmental versus dietary exposure to POPs and metals: a probabilistic assessment of human health risks. *Journal of Environmental Monitoring*, 12 (3), pp: 681-688.
- Liu, Q., Shao, W., Zhang, C., Xu, C., Wang, Q., Liu, H., Sun, H., Jiang, Z. y Gu, A. (2017). Organochloride pesticides modulated gut microbiota and influenced bile acid metabolism in mice. *Environmental Pollution*, 226, pp: 268-276.
- Liu, J., Wattar, N., Field, C.J., Dinu, I., Dewey, D., Martin, J.W. y APRON Study Team (2018). Exposure and dietary sources of bisphenol A (BPA) and BPA-alternatives among mothers in the APRON cohort study. *Environment International*, 119, pp: 319-326.
- Liu, B., Lehmler, H.J., Sun, Y., Xu, G., Sun, Q., Snetselaar, L.G., Wallace, R.B. y Bao, W. (2019a). Association of bisphenol A and its substitutes, bisphenol F and bisphenol S, with obesity in United States children and adolescents. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43 (1), pp: 59-75.
- Liu, W., Qin, H., Pan, Y., Luo, F. y Zhang, Z. (2019b). Low concentrations of perfluorooctane sulfonate repress osteogenic and enhance adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 367, pp: 82-91.
- Liu, J., Lv, M., Sun, A., Ding, J., Wang, Y., Chang, X. y Chen, L. (2022). Exposure to microplastics reduces the bioaccumulation of sulfamethoxazole but enhances its effects on gut microbiota and the antibiotic resistome of mice. *Chemosphere*, 294: 133810.
- Longnecker, M.P. y Michalek, J.E. (2000). Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among Air Force veterans with background levels of exposure. *Epidemiology*, 11 (1), pp: 44-48.
- López de las Hazas, M.C., Boughanem, H. y Dávalos, A. (2022). Untoward effects of micro-and nanoplastics: an expert review of their biological impact and epigenetic effects. *Advances in Nutrition*, 13 (4), pp: 1310-1323.
- Louis, C., Tinant, G., Mignolet, E., Thome, J.P. y Debier, C. (2014). PCB-153 Shows Different Dynamics of Mobilisation from Differentiated Rat Adipocytes during Lipolysis in Comparison with PCB-28 and PCB-118. *PLoS ONE*, 9 (9): 106495, pp: 1-10.
- Lu, L., Wan, Z., Luo, T., Fu, Z. y Jin, Y. (2018). Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice. *Science of the Total Environment*, 631, pp: 449-458.
- Ma, Y., Yang, J., Wan, Y., Peng, Y., Ding, S., Li, Y., Xu, B., Chen, Xi., Ke, Y. y Xu, S. (2018). Low-level perfluorooctanoic acid enhances 3T3-L1 preadipocyte differentiation via altering peroxisome proliferator activated receptor gamma expression and its promoter DNA methylation. *Journal of Applied Toxicology*, 38 (3), pp: 398-407.
- Ma, Y., Guo, Y., Ye, H., Zhang, J. y Ke, Y. (2020). Perinatal Triclosan exposure in the rat induces long-term disturbances in metabolism and gut microbiota in adulthood and old age. *Environmental Research*, 182, pp: 109004-109015.
- Macherius, A., Lapen, D.R., Reemtsma, T., Römbke, J., Topp, E. y Coors, A. (2014). Triclocarban, triclosan and its transformation product methyl triclosan in native earthworm species four years after a commercial-scale biosolids application. *Science of the Total Environment*, 472, pp: 235-238.
- Mackay, H., Patterson, Z.R. y Abizaid, A. (2017). Perinatal Exposure to Low-Dose Bisphenol-A Disrupts the Structural and Functional Development of the Hypothalamic Feeding Circuitry. *Endocrinology*, 158 (4), pp: 768-777.
- Madgett, A.S., Yates, K., Webster, L., McKenzie, C., Brownlow, A. y Moffat, C.F. (2022). The concentration and biomagnification of PCBs and PBDEs across four trophic levels in a marine food web. *Environmental Pollution*, 309: 119752, pp: 1-18.
- Mansouri, V., Ebrahimpour, K., Poursafa, P., Riahi, R., Shoshtari-Yeganeh, B., Hystad, P. y Kelishadi, R. (2019). Exposure to phthalates and bisphenol A is associated with higher risk of cardiometabolic impairment in normal weight children. *Environmental Science and Pollution Research*, 26 (18), pp: 18604-18614.
- Manzoni, A.G., Passos, D.F., da Silva, J.L., Bernardes, V.M., Bremm, J.M., Jantsch, M.H., de Oliveira, J.S., Mann, T.R., de Andrade, C.M. y Leal, D.B.R. (2019). Rutin and curcumin reduce inflammation, triglyceride levels and

- ADA activity in serum and immune cells in a model of hyperlipidemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 76, pp: 13-21.
- Maqbool, F., Bahadar, H., Niaz, K., Baeeri, M., Rahimifard, M., Navaei-Nigjeh, M., Ghasemi-Niri, S.F. y Abdollahi, M. (2016). Effects of methyl mercury on the activity and gene expression of mouse Langerhans islets and glucose metabolism. *Food and Chemical Toxicology*, 93, pp: 119-128.
- Markle, J.G., Frank, D.N., Mortin-Toth, S., Robertson, C.E., Feazel, L.M., Rolle-Kampczyk, U., von Bergen, M., McCoy, K.D., Macpherson, A.J. y Danska, J.S. (2013). Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*, 339 (6123), pp: 1084-1088.
- Marmugi, A., Lasserre, F., Beuzelin, D., Ducheix, S., Huc, L., Polizzi, A., Chetivau, M., Pineau, T., Guillou, H. y Mselli-Lakhal, L. (2014). Adverse effects of long-term exposure to bisphenol A during adulthood leading to hyperglycaemia and hypercholesterolemia in mice. *Toxicology*, 325, pp: 133-143.
- Marques, E., Pfohl, M., Auclair, A., Jamwal, R., Barlock, B.J., Sammoura, F.M., Goedken, M., Akhlaghi, F. y Slitt, A.L. (2020). Perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) administration shifts the hepatic proteome and augments dietary outcomes related to hepatic steatosis in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 408, pp: 115250-115268.
- Marques, M., Nadal, M. y Domingo, J.L. (2022). Human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) through the diet: An update of the scientific literature. *Food and Chemical Toxicology*, 167: 113322, pp: 1-11.
- Martella, A., Silvestri, C., Maradonna, F., Gioacchini, G., Allarà, M., Radaelli, G., Overby, D.R., Di Marzo, V. y Carnevali, O. (2016). Bisphenol A Induces Fatty Liver by an Endocannabinoid-Mediated Positive Feedback Loop. *Endocrinology*, 157 (5), pp: 1751-1763.
- Martín-Calvo, N., Goni, L., Tur, J.A. y Martínez, J.A. (2022). Low birth weight and small for gestational age are associated with complications of childhood and adolescence obesity: Systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 23 (1): e13380, pp: 1-12.
- Martínez, M.Á., Blanco, J., Rovira, J., Kumar, V., Domingo, J.L. y Schuhmacher, M. (2020). Bisphenol A analogues (BPS and BPF) present a greater obesogenic capacity in 3T3-L1 cell line. *Food and Chemical Toxicology*, 140: 111298.
- Martini, C.N., Gabrielli, M., Bonifacino, G., Codesido, M.M. y Vila, MdC. (2018). The increased lead of 3T3-L1 fibroblast differentiation to adipocytes involves activation of ERK, C/EBP β and PPAR γ . *Molecular and Cellular Biochemistry*, 437 (1-2), pp: 37-44.
- Matsuda, H., Mullanpudi, S.T., Zhang, Y., Hesselson, D. y Stainier, D.Y. (2017). Thyroid hormone coordinates pancreatic islet maturation during the zebrafish larval-to-juvenile transition to maintain glucose homeostasis. *Diabetes*, 66 (10), pp: 2623-2635.
- Mattos, Y., Stotz, W.B., Romero, M.S., Bravo, M., Fillmann, G. y Castro, Í.B. (2017). Butyltin contamination in Northern Chilean coast: Is there a potential risk for consumers? *Science of the Total Environment*, 595, pp: 209-217.
- Miglio, C., Peluso, I., Raguzzini, A., Villano, D.V., Cesqui, E., Catasta, G., Toti, E. y Serafini, M. (2013). Fruit juice drinks prevent endogenous antioxidant response to high-fat meal ingestion. *British Journal of Nutrition*, 111, pp: 294-300.
- Milić, N., Četojević-Simin, D., Milanović, M., Sudji, J., Milošević, N., Čurić, N., Abenavoli, L. y Medić-Stojanoska, M. (2015). Estimation of *in vivo* and *in vitro* exposure to bisphenol A as food contaminant. *Food and Chemical Toxicology*, 83, pp: 268-274.
- Min, L., Chi, Y. y Dong, S. (2020). Gut microbiota health closely associates with PCB153-derived risk of host diseases. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 203, pp: 111041-111051.
- Mishra, A., Kumari, M., Swati Kumar, R., Iqbal, K. y Thakur, I.S. (2022). Persistent organic pollutants in the environment: Risk assessment, hazards, and mitigation strategies. *Bioresource Technology Reports*, 19, pp: 101143-101159.

- Monteagudo, C., Robles-Aguilera, V., Salcedo-Bellido, I., Gálvez-Ontiveros, Y., Samaniego-Sánchez, C., Aguilera, M., Zafra-Gómez, A., Martínez Burgos, M.A. y Rivas, A. (2021). Dietary exposure to parabens and body mass index in an adolescent Spanish population. *Environmental Research*, 201, pp: 111548-111558.
- Moon, M.K., Kim, M.J., Lee, I., Kim, S., Choi, S., Park, J., Hee, C., Hong, S., Yoo, J., Park, H., Cheon, G.J., Park Y.J. y Choi, K. (2022). Exposure to Bisphenol A, S, and F and its Association with Obesity and Diabetes Mellitus in General Adults of Korea: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017. *Exposure and Health*, pp: 1-15.
- Moreno-Aliaga, M.J. y Matsumura, F. (2002). Effects of 1, 1, 1-trichloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl)-ethane (p, p'-DDT) on 3T3-L1 and 3T3-F442A adipocyte differentiation. *Biochemical Pharmacology*, 63 (5), pp: 997-1007.
- Murphy, J., Moullec, G. y Santosa, S. (2017). Factors associated with adipocyte size reduction after weight loss interventions for overweight and obesity: a systematic review and meta-regression. *Metabolism*, 67, pp: 31-40.
- Nadal, M., Mari, M., Schuhmacher, M. y Domingo, J.L. (2019). Monitoring dioxins and furans in plasma of individuals living near a hazardous waste incinerator: Temporal trend after 20 years. *Environmental Research*, 173, pp: 207-211.
- Nagashima, H. y Matsumura, F. (2002). 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced down-regulation of glucose transporting activities in mouse 3T3-L1 preadipocyte. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 37 (1), pp: 1-14.
- Naomi, R., Yazid M.D., Bahari, H., Keong, Y.Y., Rajandram, R., Embong, H., Teoh, S.H., Halim, S. y Othman, F. (2022). Bisphenol A (BPA) Leading to Obesity and Cardiovascular Complications: A Compilation of Current *In Vivo* Study. *International Journal of Molecular Science*, 23 (6), pp: 2969-2994.
- Nguyen, J., Patel, A., Gensburg, A., Bokhari, R., Lamar, P. y Edwards, J. (2022). Diabetogenic and Obesogenic Effects of Cadmium in Db/Db Mice and Rats at a Clinically Relevant Level of Exposure. *Toxicology*, 10 (3), pp: 107-119.
- Nie, X., Wang, N., Chen, Y., Chen, C., Han, B., Zhu, C., Chen, Y., Xia, F., Cang, Z., Lu, M., Meng, Y., Jiang, B., Jensen, M.D. y Lu, Y. (2016). Blood cadmium in Chinese adults and its relationship to diabetes and obesity. *Reign Science Pollute Research*, 23, pp: 18714-18723.
- Nietch, C.T., Quinlan, E.L., Lazorchak, J.M., Impellitteri, C.A., Raikow, D. y Walters, D. (2013). Effects of a chronic lower range of triclosan exposure on a stream mesocosm community. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32 (12), pp: 2874-2887.
- OCDE (2019). Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/the-heavy-burden-of-obesity-67450d67-en.htm> [acceso: 9-02-23].
- Ohlstein, J.F., Strong, A.L., McLachlan, J.A., Gimble, J.M., Burow, M.E. y Bunnell, B.A. (2014). Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 53 (3), pp: 345-353.
- OMS (1991). Organización Mundial de la Salud. Consultation on Tolerable Daily Intake from Food of PCDDs and PCDFs. EUR/ICP/PCS 030. Ginebra.
- OMS (1998). Organización Mundial de la Salud. Executive Summary: Assessment of the Health Risk of Dioxins: Reevaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). Ginebra, pp: 25-29. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/chemical-safety/exe-sum-final_may1998.pdf?sfvrsn=bbb9e913_1&download=true [acceso: 9-02-23].
- OMS (2022). Organización Mundial de la Salud. WHO European regional obesity report 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf> [acceso: 9-02-23].
- Quadah-Boussouf, K. y Babin, R. (2016). Identification and characterization of the first polychlorinated biphenyl-degrading Sphingomonas strain isolated from a contaminated freshwater ecosystem. *Science of the Total Environment*, 543, pp: 773-782.

- Parekh, P.J., Balart, L.A. y Johnson, D.A. (2015). The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 6 (6), pp: e91-e103.
- Park, J.S., Bergman, Å., Linderholm, L., Athanasiadou, M., Kocan, A., Petrik, J., Drobna, B., Trnovec, T., Charles, M.J. y Hertz-Picciotto, I. (2008). Placental transfer of polychlorinated biphenyls, their hydroxylated metabolites and pentachlorophenol in pregnant women from eastern Slovakia. *Chemosphere*, 70 (9), pp: 1676-1684.
- Park, S. y Lee, B.K. (2012). Body fat percentage and hemoglobin levels are related to blood lead, cadmium, and mercury concentrations in a Korean adult population (KNHANES 2008-2010). *Biological Trace Element Research*, 151 (3), pp: 315-323.
- Park, Y., Kim, Y., Kim, J., Yoon, K.S., Clark, J., Lee, J. y Park, Y. (2013). Imidacloprid, a neonicotinoid insecticide, potentiates adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61 (1), pp: 255-259.
- Park, J.S., Ha, K.H., He, K. y Kim, D.J. (2017). Association between blood mercury level and visceral adiposity in adults. *Diabetes & Metabolism Journal*, 41, pp: 113-120.
- Paul, D.S., Walton, F.S., Saunders, R.J. y Stýblo, M. (2011). Characterization of the impaired glucose homeostasis produced in C57BL/6 mice by chronic exposure to arsenic and high-fat diet. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), pp: 1104-1109.
- Penza, M., Jeremic, M., Marrazzo, E., Maggi, A., Ciana, P., Rando, G., Grigolato, P.G. y Di Lorenzo, D. (2011). The environmental chemical tributyltin chloride (TBT) shows both estrogenic and adipogenic activities in mice which might depend on the exposure dose. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 255 (1), pp: 65-75.
- Pérez, A.L., De Saylor, M.A., Slocombe, A.J., Lew, M.G., Unice, K.M. y Donovan, E.P. (2013). Triclosan occurrence in freshwater systems in the United States (1999-2012): A meta-analysis. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32 (7), pp: 1479-1487.
- Philippat, C., Botton, J., Calafat, A.M., Ye, X., Charles, M.A., Slama, R. y EDEN Study Group (2014). Prenatal exposure to phenols and growth in boys. *Epidemiology*, 25 (5), pp: 625-635.
- Pietron, W.J. y Malagocki, P. (2017). Quantification of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in food. A review. *Talanta*, 167, pp: 411-427.
- Pintana, H., Chattipakorn, N. y Chattipakorn, S. (2015). Testosterone deficiency, insulin-resistant obesity and cognitive function. *Metabolic Brain Disease*, 30 (4), pp: 853-876.
- Popli, S., Badgujar, P.C., Agarwal, T., Bhushan, B. y Mishra, V. (2022). Persistent organic pollutants in foods, their interplay with gut microbiota and resultant toxicity. *Science of the Total Environment*, 832, pp: 155084-155098.
- Prüst, M., Meijer, J. y Westerink, R.H. (2020). The plastic brain: neurotoxicity of micro- and nanoplastics. *Particle and Fibre Toxicology*, 17 (1), pp: 1-16.
- Pu, Y., Gingrich, J.D., Steibel, J.P. y Veiga-Lopez, A. (2017). Sex-Specific Modulation of Fetal Adipogenesis by Gestational Bisphenol A and Bisphenol S Exposure. *Endocrinology*, 158, pp: 3844-3858.
- Pycke, B.F., Geer, L.A., Dalloul, M., Abulafia, O., Jenck, A.M. y Halden, R.U. (2014). Human fetal exposure to triclosan and triclocarban in an urban population from Brooklyn, New York. *Environmental Science & Technology*, 48 (15), pp: 8831-8838.
- Qi, W., Clark, J.M., Timme-Laragy, A.R. y Park, Y. (2018). Perfluorobutanesulfonic acid (PFBS) potentiates adipogenesis of 3T3-L1 adipocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 120, pp: 340-345.
- Qi, W., Clar, J.M., Timme-Laragy, A.R. y Park, Y. (2020). Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Obesity, Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Epidemiologic Findings. *Toxicology & Environmental Chemistry*, 102 (1-4), pp: 1-36.
- Qiu, W., Fang, M., Liu, J., Fu, C., Zheng, C., Chen, B. y Wang, K.J. (2019). *In vivo* actions of Bisphenol F on the reproductive neuroendocrine system after long-term exposure in zebrafish. *The Science of the Total Environment*, 665, pp: 995-1002.
- Ragusa, A., Svelato, A., Santacroce, C., Catalano, P., Notarstefano, V., Carnevali, O., Papa, F., Rongioletti, M.C.A., Baiocco, F., Draghi, S., D'Amore, E., Rinaldo, D., Matta, M. y Giorgini, E. (2021). Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environment International*, 146, pp: 106274-106282.

- Ramírez-Carnero, A., Lestido-Cardama, A., Vazquez Loureiro, P., Barbosa-Pereira, L., Rodríguez Bernaldo de Quirós, A. y Sendón, R. (2021). Presence of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in food contact materials (FCM) and its migration to food. *Foods*, 10 (7), pp: 1443-1459.
- Ramsperger, A.F.M., Bergamaschi, E., Panizzolo, M., Fenoglio, I., Barbero, F., Peters, R., Undas, A., Purker, S., Giese, B., Lalyer, C.R., Tamargo, A., Moreno-Arribas, M.V., Grossart, H.P., Kühnel, D., Dietrich, J., Paulsen, F., Afanou, A., Zienolddiny-Narui, S., Hammer, S.E., Kringlen Ervik, T., Graff, P., Brinchmann, B.C., Nordby, K.C., Wallin, H., Nassi, M., Benetti, F., Zanella, M., Brehm, J., Kress, H., Löder, M.G.J. y Laforsch, C. (2022). Nano-and microplastics: a comprehensive review on their exposure routes, translocation, and fate in humans. *NanoImpact*, 29, pp: 100441-100461.
- Rantakokko, P., Main, K.M., Wohlfart-Veje, C., Kiviranta, H., Airaksinen, R., Vartiainen, T., Skakkebaek, N.E., Toppari, J. y Virtanen, H.E. (2014). Association of placenta organotin concentrations with growth and ponderal index in 110 newborn boys from Finland during the first 18 months of life: a cohort study. *Environmental Health*, 13 (1), pp: 45-54.
- Rauschert, S., Kirchberg, F.F., Marchioro, L., Koletzko, B. y Hellmuth, C.O. (2017). Early programming of obesity throughout the life course: a metabolomics perspective. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 70, pp: 201-209.
- Reina-Pérez, I., Olivás-Martínez, A., Mustieles, V., Salamanca-Fernández, E., Molina-Molina, J.M., Olea, N. y Fernández, M.F. (2022). The Mixture of Bisphenol-A and Its Substitutes Bisphenol-S and Bisphenol-F Exerts Obesogenic Activity on Human Adipose-Derived Stem Cells. *Toxics*, 10 (6), pp: 287-302.
- Renaud, L., Silveira, W.A.D., Hazard, E.S., Simpson, J., Falcinelli, S., Chung, D., Carnevali, O. y Hardiman, G. (2017). The Plasticizer Bisphenol A Perturbs the Hepatic Epigenome: A Systems Level Analysis of the miRNome. *Genes*, 8 (10), pp: 269-304.
- Ribado, J.V., Ley, C., Haggerty, T.D., Tkachenko, E., Bhatt, A.S. y Parsonnet, J. (2017). Household triclosan and triclocarban effects on the infant and maternal microbiome. *EMBO Molecular Medicine*, 9 (12), pp: 1732-1741.
- Ribeiro, C.M., Beserra, B.T.S., Silva, N.G., Lima, C.L., Rocha, P.R.S., Coelho, M.S., Neves, F.A.R. y Amato, A.A. (2020). Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Open*, 10 (6), pp: e033509-e033539.
- Rizzetti, D.A., Corrales, P., Piagette, J.T., Uranga-Ocio, J.A., Medina-Gomez, G., Peçanha, F.M., Vassallo, D.V., Miguel, M. y Wiggers, G.A. (2019). Chronic mercury at low doses impairs white adipose tissue plasticity. *Toxicology*, 418, pp: 41-50.
- Robledo, C.A., Yeung, E., Mendola, P., Sundaram, R., Maisog, J., Sweeney, A.M., Boyd Barr, D. y Louis, G.M.B. (2015). Preconception maternal and paternal exposure to persistent organic pollutants and birth size: the LIFE study. *Environmental Health Perspectives*, 123 (1), pp: 88-94.
- Robles-Aguilera, V., Gálvez-Ontiveros, Y., Rodrigo, L., Salcedo-Bellido, I., Aguilera, M., Zafrá-Gómez, A., Monteaquado, C. y Rivas, A. (2021). Factors associated with exposure to dietary bisphenols in adolescents. *Nutrients*, 13 (5), pp: 1553-1566.
- Rochester, J.R. y Bolden, A.L. (2015). Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environmental Health Perspectives*, 123 (7), pp: 643-650.
- Rosen, M.B., Abbott, B.D., Wolf, D.C., Corton, J.C., Wood, C.R., Schmid, J.E., Das, K.P., Zehr, R.D., Blair, E.T. y Lau, C. (2008). Gene profiling in the livers of wild-type and PPAR α -null mice exposed to perfluorooctanoic acid. *Toxicologic Pathology*, 36 (4), pp: 592-607.
- Rosen, M.B., Schmid, J.E., Das, K.P., Wood, C.R., Zehr, R.D. y Lau, C. (2009). Gene expression profiling in the liver and lung of perfluorooctane sulfonate-exposed mouse fetuses: comparison to changes induced by exposure to perfluorooctanoic acid. *Reproductive Toxicology*, 27 (3-4), pp: 278-288.
- Rosenfeld, P.E. y Feng, L.G.H. (2011). Bioaccumulation of dioxins, PCBs, and PAHs. En libro: *Risks of Hazardous Wastes*. Oxford. Elsevier, pp: 201-213.

- Rubin, B.S., Murray, M.K., Damassa, D.A., King, J.C. y Soto, A.M. (2001). Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environmental Health Perspectives*, 109 (7), pp: 675-680.
- Rubin, B.S., Paranjpe, M., DaFonte, T., Schaeberle, C., Soto, A.M., Obin, M. y Greenberg, A.S. (2017). Perinatal BPA exposure alters body weight and composition in a dose specific and sex specific manner: The addition of peripubertal exposure exacerbates adverse effects in female mice. *Reproductive Toxicology*, 68, pp: 130-144.
- Rüdel, H., Böhmer, W., Müller, M., Fliedner, A., Ricking, M., Teubner, D. y Schröter-Kermani, C. (2013). Retrospective study of triclosan and methyl-triclosan residues in fish and suspended particulate matter: results from the German Environmental Specimen Bank. *Chemosphere*, 91 (11), pp: 1517-1524.
- Ruiz, D., Regnier, S.M., Kirkley, A.G., Hara, M., Haro, F., Aldirawi, H., Dybala, M.P. y Sargis, R.M. (2019). Developmental exposure to the endocrine disruptor tolylfluanid induces sex-specific later-life metabolic dysfunction. *Reproductive Toxicology*, 89, pp: 74-82.
- Rusin, M., Dziubanek, G., Marchwińska-Wyrwal, E., Cwielag-Drabek, M., Razzaghi, M. y Piekut, A. (2019). PCDDs, PCDFs and PCBs in locally produced foods as health risk factors in Silesia Province, Poland. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 172, pp: 128-135.
- Russo, G., Barbato, F., Mita, D.G. y Grumetto, L. (2019). Occurrence of Bisphenol A and its analogues in some foodstuff marketed in Europe. *Food and Chemical Toxicology*, 131, pp: 110575-110589.
- Sadighara, P., Jahanbakhsh, M., Nazari, Z. y Mostashari, P. (2021). The organotin contaminants in food: Sources and methods for detection: A systematic review and meta-analysis. *Food Chemistry*, 12, pp:100154-100159.
- Sakuma, S., Sumida, M., Endoh, Y., Kurita, A., Yamaguchi, A., Watanabe, T., Kohda, T., Tsukiyama, Y. y Fujimoto, Y. (2017). Curcumin inhibits adipogenesis induced by benzyl butyl phthalate in 3T3-L1 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 329, pp: 158-164.
- Salehpour, A., Shidfar, F., Hedayati, M., Farshad, A.A., Tehrani, A.N. y Mohammadi, S. (2021). Molecular mechanisms of vitamin D plus Bisphenol A effects on adipogenesis in human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13, pp: 1-9.
- Sales, L.B., Kamstra, J.H., Ceniñ, P.H., Rijt, L.S., Hamers, T. y Legler, J. (2013). Effects of endocrine disrupting chemicals on in vitro global DNA methylation and adipocyte differentiation. *Toxicology In Vitro*, 27, pp: 1634-1643.
- Sandborgh-Englund, G., Adolffson-Erici, M., Odham, G. y Ekstrand, J. (2006). Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 69 (20), pp: 1861-1873.
- Sant, K.E., Annunziato, K., Conlin, S., Teicher, G., Chen, P., Venezia, O., Downes, G.B., Park, Y. y Timme-Laragy, A.R. (2021). Developmental exposures to perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) impact embryonic nutrition, pancreatic morphology, and adiposity in the zebrafish, *Danio rerio*. *Environmental Pollutant*, 275: 116644, pp: 1-27.
- Santangeli, S., Notarstefano, V., Maradonna, F., Giorgini, E., Gioacchini, G., Forner-Piquer, I., Habibi, H.R. y Carnevali, O. (2018). Effects of diethylene glycol dibenzoate and Bisphenol A on the lipid metabolism of *Danio rerio*. *Science of the Total Environment*, 636, pp: 641-655.
- Santonicola, S., Ferrante, M.C., Murru, N., Gallo, P. y Mercogliano, R. (2019). Hot topic: Bisphenol A in cow milk and dietary exposure at the farm level. *Journal of Dairy Science*, 102 (2), pp: 1007-1013.
- Santos, M.M., Enes, P., Reis-Henriques, M.A., Kuballa, J., Castro, L.F.C. y Vieira, M.N. (2009). Organotin levels in seafood from Portuguese markets and the risk for consumers. *Chemosphere*, 75 (5), pp: 661-666.
- SAPEA (2019). Science Advice for Policy by European Academies. A scientific perspective on microplastics in nature and society. Disponible en: <https://www.sapea.info/wp-content/uploads/report.pdf> [acceso: 9-02-23].
- Sargis, R.M., Johnson, D.N., Choudhury, R.A. y Brady, M.J. (2010). Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity*, 18 (7), pp: 1283-1288.
- SCF (2001). Scientific Committee on Food. Opinion on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out90_en.pdf [acceso: 9-02-23].

- Schmidt, J.S., Schaedlich, K., Fiandanese, N., Pocar, P. y Fischer, B. (2012). Effects of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on female fertility and adipogenesis in C3H/N mice. *Environmental Health Perspectives*, 120 (8), pp: 1123-1129.
- Schwartz, G.G., Il'yasova, D. y Ivanova, A. (2003). Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*, 26 (2), pp: 468-470.
- Serrano, S.E., Braun, J., Trasande, L., Dills, R. y Sathyanarayana, S. (2014). Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environmental Health*, 13 (1), pp: 1-14.
- Shahnazaryan, U., Wójcik, M., Bednarczuk, T. y Kuryłowicz, A. (2019). Role of Obesogens in the Pathogenesis of Obesity. *Medicina*, 55 (9): 515, pp: 1-11.
- Sharan, S., Nikhil, K. y Roy, P. (2014). Disruption of thyroid hormone functions by low dose exposure of tributyltin: an in vitro and in vivo approach. *General and Comparative Endocrinology*, 206, pp: 155-165.
- Shaw, S.D. y Kannan, K. (2009). Polybrominated diphenyl ethers in marine ecosystems of the American continents: foresight from current knowledge. *Reviews on Environmental Health*, 24 (3), pp: 157-229.
- Shin, Yi-Y., Ryu, In-K., Park, Mi-J. y Kim, S.H. (2018). The association of total blood mercury levels and overweight among Korean adolescents; analysis of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010-2013. *Korean Journal of Pediatrics*, 61, pp: 121-128.
- Shiu, H.T., Pan, X., Liu, Q., Long, K., Cheng, K.K.Y., Ko, B.C.B., Fang, J.K.H. y Zhu, Y. (2022). Dietary exposure to polystyrene nanoplastics impairs fasting-induced lipolysis in adipose tissue from high-fat diet fed mice. *Journal of Hazardous Materials*, 440, pp: 129698-129711.
- Singh, N., Dalal, V. y Kumar, P. (2020). Molecular docking and simulation analysis for elucidation of toxic effects of dicyclohexyl phthalate (DCHP) in glucocorticoid receptor-mediated adipogenesis. *Molecular Simulation*, 46 (1), pp: 9-21.
- Skinner, M.K., Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., Haque, M. y Nilsson, E.E. (2013). Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC medicine*, 11 (1), pp: 1-16.
- Soechitram, S.D., Athanasiadou, M., Hovander, L., Bergman, Å. y Sauer, P.J.J. (2004). Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112 (11), pp: 1208-1212.
- Somm, E., Schwitzgebel, V.M., Toulotte, A., Cederroth, C.R., Combescore, C., Nef, S., Aubert, M.L. y Hüppi, P.S. (2009). Perinatal exposure to bisphenol A alters early adipogenesis in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 117 (10), pp: 1549-1555.
- Steenland, K., Fletcher, T., Stein, C.R., Bartell, S.M., Darrow, L., Lopez-Espinosa, M.J., Ryan, P.B. y Savitz, D.A. (2020). Evolution of evidence on PFOA and health following the assessments of the C8 Science Panel. *Environment International*, 145, pp: 106125-106137.
- Stoker, T.E., Cooper, R.L., Lambright, C.S., Wilson, V.S., Furr, J. y Gray, L.E. (2005). *In vivo* and *in vitro* anti-androgenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207, pp: 78-88.
- Stoker, C., Andreoli, M.F., Kass, L., Bosquiazzo, V.L., Rossetti, M.F., Canesini, G., Luque, E.H. y Ramos, J.G. (2020). Perinatal exposure to bisphenol A (BPA) impairs neuroendocrine mechanisms regulating food intake and kisspeptin system in adult male rats. Evidences of metabolic disruptor hypothesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 499, pp: 110614-110625.
- Stossi, F., Dandekar, R.D., Johnson, H., Lavere, P., Foulds, C.E., Mancini, M.G. y Mancini, M.A. (2019). Tributyltin chloride (TBT) induces RXRA down-regulation and lipid accumulation in human liver cells. *PLoS ONE*, 14 (11): e0224405, pp: 1-13.
- Stratakis, N., Rock, S., La Merrill, M.A., Saez, M., Robinson, O., Fecht, D., Vrijheid, M., Valvi, D., Conti, D.V. y Chatzi, V.L. (2022). Prenatal exposure to persistent organic pollutants and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis of human studies. *Obesity Reviews*, 23, pp: e13383-e13399.

- Strong, A.L., Shi, Z., Strong, M.J., Miller, D.F., Rusch, D.B., Buechlein, A.M., Flemington, E.K., McLachlan, J.A., Nephew, K.P. y Bunnell, B.A. (2015). Effects of the endocrine-disrupting chemical DDT on self-renewal and differentiation of human mesenchymal stem cells. *Environmental Health Perspectives*, 123 (1), pp: 42-48.
- Su, H., Yuan, P., Lei, H., Zhang, L., Deng, D., Zhang, L. y Chen, X. (2022). Long-term chronic exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces obesity via disruption of host lipid metabolism and gut microbiota in mice. *Chemosphere*, 287, pp: 132414-132424.
- Suller, M.T.E. y Russell, A.D. (2000). Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46 (1), pp: 11-18.
- Sun, Q., Xiao, X., Kim, Y., Kim, D., Yoon, K.S., Clark, J.M. y Park, Y. (2016). Imidacloprid Promotes High Fat Diet-Induced Adiposity and Insulin Resistance in Male C57BL/6J Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64 (49), pp: 9293-9306.
- Sun, L., Ling, Y., Jiang, J., Wang, D., Wang, J., Li, J., Wang, X. y Wang, H. (2020). Differential mechanisms regarding triclosan vs. bisphenol A and fluorene-9-bisphenol induced zebrafish lipid-metabolism disorders by RNA-Seq. *Chemosphere*, 251, pp: 126318-126331.
- Sunderland, E.M., Hu, X.C., Dassuncao, C., Tokranov, A.K., Wagner, C.C. y Allen, J.G. (2019). A review of the pathways of human exposure to poly-and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 29 (2), pp: 131-147.
- Suvorov, A., Battista, M.C. y Takser, L. (2009). Perinatal exposure to low-dose 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether affects growth in rat offspring: what is the role of IGF-1? *Toxicology*, 260, pp: 126-131.
- Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y. y Taketani, Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal*, 51 (2), pp: 165-169.
- Tamargo, A., Molinero, N., Reinoso, J.J., Alcolea-Rodriguez, V., Portela, R., Bañares, M.A., Fernández, J.F. y Moreno-Arribas, M.V. (2022). PET microplastics affect human gut microbiota communities during simulated gastrointestinal digestion, first evidence of plausible polymer biodegradation during human digestion. *Scientific Reports*, 12 (1), pp: 1-15.
- Tang, M., Xu, C., Chen, K., Yan, Q., Mao, W., Liu, W. y Ritz, B. (2019). Hexachlorocyclohexane exposure alters the microbiome of colostrum in Chinese breastfeeding mothers. *Environmental Pollution*, 254, pp: 112900-112909.
- Taylor, K.W., Novak, R.F., Anderson, H.A., Birnbaum, L.S., Blystone, C., DeVito, M., Jacobs, D., Köhrle, J., Lee, D.H., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Tornero-Velez, R., Turyk, M.E., Boyles, A.L., Thayer, K.A. y Lind, L. (2013). Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environmental Health Perspectives*, 121 (7), pp: 774-783.
- Teitelbaum, S.L., Mervish, N., Moshier, E.L., Vangeepuram, N., Galvez, M.P., Calafat, A.M., Silva, M.J., Brenner, B.L. y Wolff, M.S. (2012). Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environmental Research*, 112, pp: 186-193.
- Thayer, K.A., Heindel, J.J., Bucher, J.R. y Gallo, M.A. (2012). Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environmental Health Perspectives*, 120 (6), pp: 779-789.
- Tinkov, A.A., Ajsuvakova, O.P., Skalnaya, M.G., Popova, E.V., Sinitiskii, A.I., Nemereshina, O.N., Gatiatulina, E.R., Nikonorov, A.A. y Skalny, A.V. (2015). Mercury and metabolic syndrome: a review of experimental and clinical observations. *Biometals*, 28 (2), pp: 231-254.
- Tinkov, A.A., Aschner, M., Ke, T., Ferrer, B., Zhou, J.C., Chang, J.S., Santamaría, A., Chao, J.C.J., Aaseth, J. y Skalny, A.V. (2021). Adipotropic effects of heavy metals and their potential role in obesity. *Faculty Reviews*, 10, pp: 32-40.
- Tomar, A.S., Tallapragada, D.S.P., Nongmaithem, S.S., Shrestha, S., Yajnik, C.S. y Chandak, G.R. (2015). Intrauterine programming of diabetes and adiposity. *Current Obesity Reports*, 4 (4), 418-428.

- Tseng, C.H., Tai, T.Y., Chong, C.K., Tseng, C.P., Lai, M.S., Lin, B.J., Chiou, H.Y., Hsueh, Y.M., Hsu, K.H. y Chen, C.J. (2000). Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environmental Health Perspectives*, 108 (9), pp: 847-851.
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R. y Gordon, J.I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444 (7122), pp: 1027-1031.
- UE (2016). Decisión de Ejecución (UE) 2016/110 de la Comisión, de 27 de enero de 2016, por la que no se aprueba el triclosán como sustancia activa existente para su uso en biocidas del tipo de producto 1. DO L 21 de 28 de enero de 2016, pp: 86-87.
- UE (2019). Recomendación (UE) N° 2019/794 de la Comisión, de 15 mayo de 2019, relativa a un plan coordinado de control para establecer la presencia de determinadas sustancias que migran desde los materiales y objetos destinados a entrar en contacto con alimentos. DO L 129 de 17 de mayo de 2019, pp: 37-42.
- UE (2020). Reglamento (UE) N° 2020/784 de la Comisión, del 8 de abril de 2020, en lo que respecta a la inclusión en la lista del ácido perfluorooctanoico (PFOA), sus sales y las sustancias afines al PFOA. DO L 188 del 15 de abril de 2020, pp: 1-3.
- UNEP (2009). United Nations Environment Programme. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) as amended in 2009. Disponible en: <https://wedocs.unep.org/handle/20.500.11822/27568> [acceso: 9-02-23].
- Vafeiadi, M., Roumeliotaki, T., Myridakis, A., Chalkiadaki, G., Fthenou, E., Dermizaki, E., Karachaliou, M., Sarri, K., Vassilaki, M., Stephanou, E.G., Kogevas, M. y Chatzi, L. (2016). Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environmental Research*, 146, pp: 379-387.
- Valvi, D., Mendez, M.A., Martínez, D., Grimalt, J.O., Torrent, M., Sunyer, J. y Vrijheid, M. (2012). Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 120 (3), pp: 451-457.
- Valvi, D., Walker, D.I., Inge, T., Bartell, S.M., Jenkins, T., Helmrath, M., Ziegler, T.R., La Merrill, M.A., Eckel, S.P., Conti, D., Liang, Y., Jones, D.P., McConnell, R. y Chatzi, L. (2020). Environmental chemical burden in metabolic tissues and systemic biological pathways in adolescent bariatric surgery patients: A pilot untargeted metabolomic approach. *Environment International*, 143, pp: 105957-105365.
- Van den Dungen, M.W., Murk, A.J., Kok, D.E. y Steegenga, W.T. (2017). Persistent organic pollutants alter DNA methylation during human adipocyte differentiation. *Toxicology In Vitro*, 40, pp: 79-87.
- Van-Esterik, J.C.J., Sales, L.B., Dollé, M.E.T., Håkansson, H., Herlin, M., Legler, J. y van der Ven, L.T.M. (2016). Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by in utero and lactational exposure to perfluorooctanoic acid. *Archives of Toxicology*, 90 (3), pp: 701-715.
- Veiga-Lopez, A., Pu, Y., Gingrich, J. y Padmanabhan, V. (2018). Obesogenic endocrine disrupting chemicals: identifying knowledge gaps. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 29, pp: 607-625.
- Verbanck, M., Canouil, M., Leloire, A., Dhennin, V., Coumoul, X., Yengo, L., Froguel, P. y Poulain-Godefroy, O. (2017). Low-dose exposure to bisphenols A, F and S of human primary adipocyte impacts coding and non-coding RNA profiles. *PLoS ONE*, 12 (6): e0179583, pp: 1-20.
- Verhulst, S.L., Nelen, V., Hond, E.D., Koppen, G., Beunckens, C., Vael, C., Schoeters, G. y Desager, K. (2009). Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environmental Health Perspectives*, 117 (1), pp: 122-126.
- Vidal, A.C., Semenova, V., Darrah, T., Vengosh, A., Huang, Z., King, K., Nye, M.D., Fry, R., Skaar, D., Maguire, R., Murtha, A., Schildkraut, J., Murphy, S. y Hoyo, C. (2015). Maternal cadmium, iron and zinc levels, DNA methylation and birth weight. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 16 (1), pp: 1-9.
- VonderEmbe, A.N., Elmore, S.E., Jackson, K.B., Habecker, B.A., Manz, K.E., Pennell, K.D., Lein, P.J. y La Merrill, M.A. (2021). Developmental exposure to DDT or DDE alters sympathetic innervation of brown adipose in adult female mice. *Environmental Health*, 20 (1): 37, pp: 1-16.

- Vrijheid, M., Casas, M., Gascon, M., Valvi, D. y Nieuwenhuijsen, M. (2016). Environmental pollutants and child health- a review of recent concerns. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219 (4-5), pp: 331-342.
- Wang, T., Li, M., Chen, B., Xu, M., Xu, Y., Huang, Y., Lu, J., Chen, Y., Wang, W., Li, X., Liu, Y., Bi, Y., Lai, S. y Ning, G. (2012). Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97 (2), pp: e223-e227.
- Wang, W., Xie, Z., Lin, Y. y Zhang, D. (2014). Association of inorganic arsenic exposure with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 68 (2), pp: 176-184.
- Wang, N., Chen, C., Nie, X., Han, B., Li, Q., Chen, Y., Chunfang, Z., Chen, Y., Xia, F., Cang, Z., Lu, M., Meng, Y., Zhai, H., Lin, D., Cui, S., Jensen, M.D. y Lu, Y. (2015). Blood lead level and its association with body mass index and obesity in China-Results from SPECT-China study. *Scientific Reports*, 5 (1), pp: 18299-18300.
- Wang, W., Zhang, X., Wang, Z., Qin, J., Wang, W., Tian, H. y Ru, S. (2018a). Bisphenol S induces obesogenic effects through deregulating lipid metabolism in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Chemosphere*, 199, pp: 286-296
- Wang, D., Yan, J., Teng, M., Yan, S., Zhou, Z. y Zhu, W. (2018b). In utero and lactational exposure to bde-47 promotes obesity development in mouse offspring fed a high-fat diet: impaired lipid metabolism and intestinal dysbiosis. *Archives of Toxicology*, 92, pp: 1847-1860.
- Wang, Y. y Qian, H. (2021). Phthalates and their impacts on human health. *Healthcare*, 9 (5), pp: 603-612.
- Warner, M., Ye, M., Harley, K., Kogut, K., Bradman, A. y Eskenazi, B. (2017). Prenatal DDT exposure and child adiposity at age 12: The CHAMACOS study. *Environmental Research*, 159, pp: 606-612.
- Wassenaar, P.N.H. y Legler, J. (2017). Systematic review and meta-analysis of early life exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate and obesity related outcomes in rodents. *Chemosphere*, 188, pp: 174-181.
- Watkins, A.M., Wood, C.R., Lin, M.T. y Abbott, B.D. (2015). The effects of perfluorinated chemicals on adipocyte differentiation in vitro. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 400, pp: 90-101.
- Weatherly, L.M. y Gosse, J.A. (2017). Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part B: Critical Reviews*, 20 (8), pp: 447-469.
- Wen, Q., Xie, X., Zhao, C., Ren, Q., Zhang, X., Wei, D., Emanuelli, B. y Du, Y. (2019). The brominated flame retardant PBDE 99 promotes adipogenesis via regulating mitotic clonal expansion and PPARgamma expression. *Science of the Total Environment*, 670, pp: 67-77.
- Wen, Q., Xie, X., Ren, Q. y Du, Y. (2022). Polybrominated diphenyl ether congener 99 (PBDE 99) promotes adipocyte lineage commitment of C3H10T1/2 mesenchymal stem cells. *Chemosphere*, 290, pp: 133312-133323.
- Wolf, K., Bongaerts, B.W.C., Schneider, A., Huth, C., Meisinger, C., Peters, A., Schneider, A., Wittsiepe, J., Schramm, K.W., Greiser, K.H., Hartwing, S., Klutting, A. y Rathmann, W. (2019). Persistent organic pollutants and the incidence of type 2 diabetes in the CARLA and KORA cohort studies. *Environment International*, 129, pp: 221-228.
- Wu, X., Ernst, F., Conkle, J.L. y Gan, J. (2013). Comparative uptake and translocation of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) by common vegetables. *Environment International*, 60, pp: 15-22.
- Wu, H., Yu, W., Meng, F., Mi, J., Peng, J., Liu, J., Zhang, X., Hai, C. y Wang, X. (2017). Polychlorinated biphenyls-153 induces metabolic dysfunction through activation of ROS/NF- κ B signaling via downregulation of HNF1b. *Redox Biology*, 12, pp: 300-310.
- Xiao, X., Sun, Q., Kim, Y., Yang, S.H., Qi, W., Kim, D., Yoon, K.S., Clark, J.M. y Park, Y. (2018). Exposure to permethrin promotes high fat diet-induced weight gain and insulin resistance in male C57BL/6J mice. *Food and Chemical Toxicology*, 111, pp: 405-416.
- Xie, Y., Berntsen, H.F., Zimmer, K.E., Ropstad, E., Verhaegen, S. y Connolly, L. (2023). Luteolin protects against adipogenic and lipogenic potency induced by human relevant mixtures of persistent organic pollutants (POPs) in the 3T3-L1 model. *Food and Chemical Toxicology*, 173, pp: 113608-113618.

- Xu, J., Shimpi, P., Armstrong, L., Salter, D. y Slitt, A. L. (2016). PFOS induces adipogenesis and glucose uptake in association with activation of Nrf2 signaling pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 290, pp: 21-30.
- Xue, J., Wu, Q., Sakthivel, S., Pavithran, P.V., Vasukutty, J.R. y Kannan, K. (2015). Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environmental Research*, 137, pp: 120-128.
- Yamamoto, J., Yamane, T., Oishi, Y. y Kobayashi-Hattori, K. (2015). Perfluorooctanoic acid binds to peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 79 (4), pp: 636-639.
- Yan, Z., Liu, Y., Zhang, T., Zhang, F., Ren, H. y Zhang, Y. (2022a). Analysis of microplastics in human feces reveals a correlation between fecal microplastics and inflammatory bowel disease status. *Environmental Science & Technology*, 56 (1), pp: 414-421.
- Yan, Z., Zhang, S., Zhao, Y., Yu, W., Zhao, Y. y Zhang, Y. (2022b). Phthalates released from microplastics inhibit microbial metabolic activity and induce different effects on intestinal luminal and mucosal microbiota. *Environmental Pollution*, 310, pp: 119884-119894.
- Yang, C., Kong, A.P.S., Cai, Z. y Chung, A.C. (2017). Persistent organic pollutants as risk factors for obesity and diabetes. *Current Diabetes Reports*, 17 (12), pp: 1-11.
- Yanik, S.C., Baker, A.H., Mann, K.K. y Schlezinger, J.J. (2011). Organotins are potent activators of PPAR γ and adipocyte differentiation in bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells. *Toxicological Sciences*, 122 (2), pp: 476-488.
- Ye, B.J., Kim, B.G., Jeon, M.J., Kim, S.Y., Kim, H.C., Jang, T.W., Chae, H.J., Choi, W.J., Ha, M.N. y Hong, Y.S. (2016). Evaluation of mercury exposure level, clinical diagnosis and treatment for mercury intoxication. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 28 (1), pp: 1-8.
- Yilmaz, B., Terekci, H., Sandal, S. y Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21 (1), pp: 127-147.
- Yin, J., Wei, L., Shi, Y., Zhang, J., Wu, Q. y Shao, B. (2016). Chinese population exposure to triclosan and triclocarban as measured via human urine and nails. *Environmental Geochemistry and Health*, 38 (5), pp: 1125-1135.
- You, C.H., Kim, B.G., Kim, J.M., Yu, S.D., Kim, Y.M., Kim, R.B. y Hong, Y.S. (2011). Relationship between blood mercury concentration and waist-to-hip ratio in elderly Korean individuals living in coastal areas. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 44 (5), pp: 218-225.
- Yu, C., Wen, Q., Ren, Q., Du, Y. y Xie, X. (2021). Polychlorinated biphenyl congener 180 (PCB 180) regulates mitotic clonal expansion and enhances adipogenesis through modulation of C/EBP β SUMOylation in preadipocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 152: 112205.
- Zhan, J., Ma, X., Liu, D., Liang, Y., Li, P., Cui, J., Zhou, Z. y Wang, P. (2020). Gut microbiome alterations induced by tributyltin exposure are associated with increased body weight, impaired glucose and insulin homeostasis and endocrine disruption in mice. *Environmental Pollution*, 266, pp: 1-10.
- Zhang, W., Shen, X.Y., Zhang, W.W., Chen, H., Xu, W.P. y Wei, W. (2017). The effects of di 2-ethyl hexyl phthalate (DEHP) on cellular lipid accumulation in HepG2 cells and its potential mechanisms in the molecular level. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 27 (4), pp: 245-252.
- Zhang, Y., Wang, S., Zhao, T., Yang, L., Guo, S., Shi, Y., Zhang, X., Zhou, L. y Ye, L. (2019a). Mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) promoted lipid accumulation via JAK2/STAT5 and aggravated oxidative stress in BRL-3A cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 184, pp: 109611-109619.
- Zhang, Y., Dong, T., Hu, W., Wang, X., Xu, B., Lin, Z., Hofer, T., Stefanoff, P., Chen, Y., Wang, X. y Xia, Y. (2019b). Association between exposure to a mixture of phenols, pesticides, and phthalates and obesity: comparison of three statistical models. *Environment International*, 123, pp: 325-336.

- Zhao, H.Y., Bi, Y.F., Ma, L.Y., Zhao, L., Wang, T.G., Zhang, L.Z., Tao, B., Sun, L.H., Zhao, Y.J., Wang, W.Q., Li, X.Y., Xu, M.Y., Chen, J.L. y Liu, J.M. (2012). The effects of bisphenol A (BPA) exposure on fat mass and serum leptin concentrations have no impact on bone mineral densities in non-obese premenopausal women. *Clinical Biochemistry*, 45 (18), pp: 1602-1606.
- Zhao, Y., Qin, Z., Huang, Z., Bao, Z., Luo, T. y Jin, Y. (2021). Effects of polyethylene microplastics on the microbiome and metabolism in larval zebrafish. *Environmental Pollution*, 282, pp: 117039-117050.
- Zheng, L., Pan, Y., Qin, H., Zhang, J. y Liu, W. (2021). Interference of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) on PPARs Subtypes and Differentiation Potential in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 16 (2), pp: 151-157.
- Zumbado, M., Goethals, M., Álvarez, E.E., Luzardo, O.P., Serra, L., Cabrera, F. y Dominguez-Boada, L. (2004). Exposición inadvertida a plaguicidas organoclorados (DDT y DDE) en la población de las Islas Canarias. *Ecosistemas*, 13 (3), pp: 51-58.

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre aquellas frutas y hortalizas que presentan un riesgo de deterioro cuando se presentan para su venta al consumidor a granel

Número de referencia: AESAN-2023-002

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 6 de junio de 2023

Grupo de trabajo

Sonia Marín Sillué (Coordinadora), Carlos Alonso Calleja, Pablo Fernández Escámez, Carlos Franco Abuín, Isabel Hernando Hernando, Antonio Valero Díaz y María Isabel Gil Muñoz*

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Carlos M. Franco Abuín Universidade de Santiago de Compostela	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Houda Berrada Ramdani Universitat de València	Ángel Gil Izquierdo Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Francisco J. Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María del Carmen Recio Iglesias Universitat de València
Irene Bretón Lesmes Hospital Gregorio Marañón de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Ana María Rivas Velasco Universidad de Granada
Araceli Díaz Perales Universidad Politécnica de Madrid	Isabel Hernando Hernando Universitat Politècnica de València	Silvia Pichardo Sánchez Universidad de Sevilla	Gloria Sánchez Moragas Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Antonio Valero Díaz Universidad de Córdoba
Secretario técnico Vicente Calderón Pascual	* Colaboradora externa: María Isabel Gil Muñoz (Consejo Superior de Investigaciones Científicas)		

Resumen

La legislación española ha promovido en los últimos años la implantación de una economía circular que permita reducir al máximo los efectos negativos de la generación y gestión de residuos.

Así, mediante el Real Decreto 1055/2022, de 27 de diciembre, de envases y residuos de envases, se establecen medidas orientadas a la prevención de residuos, el fomento de la venta a granel de alimentos, el aumento de envases reutilizables y la promoción del reciclado y marcado de productos. En concreto, en su artículo 7, punto 4, se indica que los comercios minoristas de alimentación deberán adoptar las medidas necesarias para presentar a granel aquellas frutas y verduras frescas que se comercialicen enteras. Esta obligación no se aplicará a las frutas y hortalizas envasadas en

lotes de 1,5 kilogramos o más, ni a las frutas y hortalizas que se envasen bajo una variedad protegida o registrada o cuenten con una indicación de calidad diferenciada o de agricultura ecológica, así como a las frutas y hortalizas que presentan un riesgo de deterioro o merma cuando se venden a granel.

Se ha solicitado un informe al Comité Científico que permita determinar qué frutas y hortalizas tienen mayor riesgo de deterioro cuando se presentan a granel para su venta al consumidor y los posibles riesgos para la seguridad alimentaria derivados del mismo.

En el informe se identifican como principales causas de deterioro o merma en productos vegetales y setas comercializados a granel, el daño mecánico, la pérdida de agua y la contaminación microbiana.

Por lo que respecta a la seguridad alimentaria, en productos vegetales y setas comercializados a granel se prevé un mayor daño mecánico y riesgo de contaminación cruzada por virus y bacterias patógenas que pueden llegar a proliferar durante la vida útil del producto. Dicha contaminación puede tener mayor repercusión en productos vegetales que se consumen crudos y sin pelar.

Pese a que un estado de madurez avanzado conlleva una mayor susceptibilidad al daño mecánico, y en consecuencia al deterioro microbiano, es difícil objetivar un nivel de madurez de riesgo a aplicar de forma transversal a todos los vegetales, en especial a las frutas.

Las operaciones de limpieza, acondicionamiento y corte de partes externas de los vegetales comercializados a granel pueden conllevar un aumento de la probabilidad de contaminación microbiana, además de mayor pérdida de agua, por lo cual se recomienda reducir o limitar estas operaciones.

Se propone una lista no exhaustiva de las frutas, hortalizas, tubérculos o setas de consumo más común que pueden presentar riesgo de deterioro o merma cuando se venden a granel, basada en el riesgo por daño mecánico, pérdida de agua y deterioro microbiano por microorganismos alterantes o patógenos, sin perjuicio de que otros productos vegetales de uso menos común actualmente puedan, posteriormente, incluirse en la misma. Se concluye que ningún tubérculo presenta un riesgo significativo en la venta a granel.

Con el objeto de minimizar la aparición de defectos en los productos vegetales puestos a la venta a granel se recomienda el seguimiento de unas buenas prácticas de higiene en producción primaria, así como en el almacenamiento y distribución de los productos, y reducir al mínimo el período postcosecha. En el comercio minorista se recomienda igualmente observar buenas prácticas de higiene, para prevenir daño mecánico y contaminación microbiana, así como instar a los clientes a seguirlas.

Con la finalidad de reducir la cantidad de residuos de envases se recomienda priorizar, en los casos en que sea posible, los materiales necesarios para presentar los productos en manojos, sin necesidad de material de envasado adicional.

Se recomienda el uso de materiales reutilizables y/o reciclables en el envasado.

Palabras clave

Frutas, hortalizas, tubérculos, setas, deterioro, plástico, envasado, granel.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on fruits and vegetables that have a risk of spoilage when presented for sale to consumers in bulk

Abstract

In recent years, Spanish legislation has promoted the implementation of a circular economy to minimise the negative effects of waste generation and management.

Thus, Royal Decree 1055/2022 of 27 December on packaging and packaging waste establishes measures aimed at the prevention of waste, the promotion of bulk food sales, the increase of reusable packaging and the promotion of recycling and marking of products. In particular, Article 7(4) states that food retailers shall take the necessary measures to present fresh fruit and vegetables marketed whole in bulk. This obligation shall not apply to fruit and vegetables packed in lots of 1.5 kg or more, fruit and vegetables packed under a protected or registered variety or bearing an indication of differentiated quality or organic farming, as well as fruit and vegetables that present a risk of spoilage or depletion when sold in bulk.

A report has been requested from the Scientific Committee to determine which fruits and vegetables are most at risk of spoilage when presented in bulk for sale to the consumer and the possible food safety risks arising from this.

The report identifies mechanical damage, water loss and microbial contamination as the main causes of spoilage in vegetables and mushrooms marketed in bulk.

In terms of food safety, increased mechanical damage and risk of cross-contamination by viruses and pathogenic bacteria, which may proliferate during the shelf life of the product, are expected in bulk marketed vegetable and mushroom products. Such contamination may have a greater impact on vegetable products that are consumed raw and unpeeled.

Although an advanced stage of maturity leads to a higher susceptibility to mechanical damage, and consequently to microbial spoilage, it is difficult to objectify a risk maturity level to be applied across the board to all vegetables, especially fruits.

Cleaning, conditioning and cutting of external parts of vegetables marketed in bulk can lead to an increased likelihood of microbial contamination, as well as increased water loss, so it is recommended to reduce or limit these actions.

A non-exhaustive list of the most commonly consumed fruits, vegetables, tubers or mushrooms that may present a risk of perishability or spoilage when sold in bulk is proposed, based on the risk of mechanical damage, water loss and microbial spoilage by pathogenic or spoilage microorganisms, without prejudice that other plant products of less common use at present may, at a later stage, be included in this list. It is concluded that no tubers present a significant risk when sold in bulk.

In order to minimise the occurrence of defects in bulk vegetable products it is recommended that good hygienic practices are followed in primary production, storage and distribution of the products and to minimise the post-harvest period. In the retail trade it is also recommended to observe good hygiene practices, to prevent mechanical damage and microbial contamination, and to encourage customers to follow them.

In order to reduce the amount of packaging waste, it is recommended that, where possible, the materials necessary to present products in bunches, without the need for additional packaging material, be prioritised.

It is recommended that reusable and/or recyclable materials be used in packaging.

Key words

Fruits, vegetables, tubers, mushrooms, spoilage, plastic, packaging, bulk.

Cita sugerida

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) Marín, S., Alonso, C., Fernández, P., Franco, C.M., Hernando, I., Valero, A. y Gil, M.I. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre aquellas frutas y hortalizas que presentan un riesgo de deterioro cuando se presentan para su venta al consumidor a granel. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2023, 37, pp: 89-104.

1. Introducción

Atendiendo a la necesidad de reducir al mínimo los efectos negativos de la generación y gestión de los residuos en la salud humana y el medio ambiente, en 2022 se publicó la Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular (BOE, 2022a). En su artículo 18, punto 4, establece lo siguiente: *“Con el fin de promover la prevención de envases de un solo uso, a más tardar el 1 de enero de 2023, los comercios minoristas de alimentación cuya superficie sea igual o mayor a 400 metros cuadrados destinarán al menos el 20 % de su área de ventas a la oferta de productos presentados sin embalaje primario, incluida la venta a granel o mediante envases reutilizables”*. En consecuencia, dicha Ley promueve, entre otras posibilidades, la venta a granel de alimentos en general.

Por otra parte, en el Real Decreto 1055/2022, de 27 de diciembre, de envases y residuos de envases, elaborado por el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico, se realiza una revisión integral de la normativa española en esta materia alineada con los objetivos de la Unión Europea que permitirá avanzar en la implantación de la economía circular y alcanzar los nuevos objetivos de reciclado de envases para 2025 y 2030 (BOE, 2022b).

Entre las principales novedades de este real decreto se incluyen medidas orientadas a la prevención de residuos, el fomento de la venta a granel de alimentos, el aumento de envases reutilizables y la promoción del reciclado y marcado de productos.

En concreto, en su artículo 7, punto 4, indica que *“los comercios minoristas de alimentación deberán adoptar las medidas necesarias para presentar a granel aquellas frutas y verduras frescas que se comercialicen enteras. Esta obligación no se aplicará a las frutas y hortalizas envasadas en lotes de 1,5 kilogramos o más, ni a las frutas y hortalizas que se envasen bajo una variedad protegida o registrada o cuenten con una indicación de calidad diferenciada o de agricultura ecológica, así como a las frutas y hortalizas que presentan un riesgo de deterioro o merma cuando se venden a granel, las cuales se determinarán por orden del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, en coordinación con el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico y la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, en el plazo de seis meses desde la entrada en vigor de este real decreto”*.

Una vez publicada la lista mencionada, los comercios dispondrán de un plazo de 6 meses para adaptar la venta de las frutas y hortalizas que no entren en estos supuestos.

Se ha solicitado al Comité Científico un informe en el que se determine aquellas frutas y hortalizas que tienen mayor riesgo de deterioro cuando se presentan a granel para su venta al consumidor y los posibles riesgos para la seguridad alimentaria derivados del mismo.

Por otro lado, se ha solicitado que se evalúe el riesgo potencial de presentar deterioro adicional a causa del grado de madurez o de que se hayan eliminado ciertas partes para presentarlos “limpios” (como, por ejemplo, apio y puerro limpio o zanahoria sin hojas) indicando, asimismo, cualquier otra consideración que sea necesaria.

2. Denominación: frutas, hortalizas, tubérculos y setas

- **Frutas.** Con la denominación genérica de “Frutas” se designa a la infrutescencia, la semilla o las partes carnosas de órganos florales que hayan alcanzado un grado adecuado de madurez

y sean propios para el consumo humano (BOE, 1978). En este informe se incluirán las frutas carnosas frescas incluidas en la sección primera del capítulo XXII del Código Alimentario Español (BOE, 1967). Las frutas frescas se presentarán para el consumo enteras, sanas y limpias, exentas de toda humedad externa anormal y carecerán de olor o sabor extraños. Deberán presentar aspecto y desarrollo normales, según la variedad, estación y zona de producción (BOE, 1967).

- **Hortalizas.** Con la denominación genérica de “Hortalizas” se designa cualquier planta herbácea hortícola que se pueda utilizar como alimento, ya sea en crudo o en cocinado (BOE, 1978). La denominación de “Verdura” distingue a un grupo de hortalizas en las que la parte comestible está constituida por sus órganos verdes (hojas, tallos o inflorescencias), y la de “Legumbres frescas” a los frutos y semillas no maduros de las hortalizas leguminosas. Por la parte de la planta a que pertenecen las hortalizas se distinguen: frutos, bulbos coles, hojas y tallos tiernos, inflorescencias, legumbres verdes, pepónides, raíces y tallos jóvenes, incluidos en la sección primera capítulo XXI del Código Alimentario Español (BOE, 1967).
- **Tubérculos.** Con la denominación genérica de “Tubérculos” se designa a las partes de tallos subterráneos o raíces de algunas plantas, sanos, maduros, limpios de tierra y de otras impurezas y que, en su estado natural, o debidamente conservados, son aptos para el consumo humano (BOE, 1978). Se incluyen patatas, boniatos, batatas y chufas (capítulo XIX del Código Alimentario Español (BOE, 1967)).
- **Setas.** Se entiende por “Setas” los cuerpos fructíferos pertenecientes a ciertas especies de hongos superiores, tanto cultivadas como silvestres, destinadas a ser suministradas al consumidor como alimento (BOE, 2009).

3. Causas del deterioro de frutas, hortalizas, tubérculos y setas

Las frutas y hortalizas frescas son productos altamente perecederos que pueden deteriorarse fácilmente durante el manejo del producto a lo largo de la cadena de suministro desde el productor hasta el minorista final. Las frutas y hortalizas contienen entre un 65 y un 95 % de agua y, al ser partes vivas de las plantas, tienen una actividad metabólica continuada postcosecha. Esto hace que cambien sus características dependiendo del manejo, almacenamiento y tratamiento del producto, todo lo cual tiene un impacto decisivo en la vida útil del producto. El deterioro de los productos frescos, a menudo, da como resultado una descomposición rápida y, por lo tanto, la pérdida del producto para el consumo humano, que tiene lugar especialmente en las fases de maduración y senescencia del vegetal (James y Zikankuba, 2017).

El deterioro de los productos frescos puede ser el resultado de factores biológicos, incluidos los microbiológicos, fisiológicos, bioquímicos y físicos que actúan sobre los productos (Tabla 1). Estos factores pueden producirse por una manipulación inadecuada de los productos en la recolección, transporte y almacenamiento, control de calidad ineficaz y condiciones de conservación, transporte y distribución adversas. Además, el tiempo y la temperatura son determinantes claves del deterioro (United Nations, 2007).

Tabla 1. Principales causas de deterioro en vegetales	
Factor de deterioro	Determinación de causas
Biológico y fisiológico	
Plagas (insectos, roedores, aves)	Prácticas agrícolas/de manipulación inadecuadas
Podredumbres y enfermedades	Ataques por microorganismos
Tasa de respiración	Temperaturas altas
Producción de etileno	Temperaturas altas y almacenamiento combinado con productos climatéricos
Crecimiento y desarrollo de microorganismos	Períodos postcosecha prolongados y temperaturas altas
Maduración y senescencia	Períodos postcosecha prolongados y temperaturas altas
Transpiración y pérdida de agua	Períodos postcosecha prolongados y temperaturas altas
Químico y bioquímico	
Ablandamiento y pérdida de textura	Períodos postcosecha prolongados y temperaturas altas
Oxidación enzimática	Períodos postcosecha prolongados, temperaturas altas y concentración y disponibilidad de oxígeno altas
Fotooxidación	Exposición a la luz
Físico	
Magulladuras, impactos, heridas, aplastamiento, etc.	Manipulación
Deshidratación y pérdida de firmeza	Períodos postcosecha prolongados y baja humedad relativa

En relación con la tabla anterior, el envasado puede permitir minimizar algunos de los factores de deterioro como, por ejemplo, el crecimiento microbiano, la transpiración y pérdida de agua o el ablandamiento y pérdida de textura en algunas de las etapas de la cadena de producción, transporte y comercialización de frutas y hortalizas y otros productos frescos.

4. Parámetros de calidad de frutas, hortalizas, tubérculos y setas

El nivel de calidad de frutas, hortalizas, tubérculos y setas determina la aceptación por parte del consumidor final. Algunos de los parámetros en que el sector se basa para determinar el nivel de calidad son: apariencia, tamaño, forma, integridad, brillo, consistencia, defectos, color, textura, aroma, sabor y valor nutricional (Barrett et al., 2010). Las etapas postcosecha, incluida la venta minorista, pueden conducir a la **pérdida de calidad**, hecho que depende en gran medida de la naturaleza del producto y de las condiciones de manipulación y conservación. En la Tabla 2 se presenta una descripción general de las principales causas de las pérdidas postcosecha para diferentes grupos de frutas y hortalizas.

Tabla 2. Descripción de la alteración en diferentes grupos de vegetales	
Grupo	Principales causas de pérdidas postcosecha y mala calidad
Tubérculos, raíces y bulbos Patatas, batatas, zanahorias, remolachas, cebollas, ajos	Daño mecánico Brotación Disminución del contenido de agua Daño por frío
Coles, hojas y tallos tiernos Repollitos, lechugas, acelgas, espinacas	Daño mecánico Disminución del contenido de agua Tasas de respiración relativamente altas Degradación de pigmentos
Inflorescencias y coles de flor Alcachofas, coliflor, brócoli	Daño mecánico Disminución del contenido de agua Degradación de pigmentos Abscisión de flores
Frutos inmaduros, pepónides y legumbres verdes Pepinos, calabazas, berenjenas, pimientos, judías verdes	Daño mecánico Disminución del contenido de agua Sobremaduración en la cosecha Daño por frío
Frutas Tomates, melones, plátanos, mangos, manzanas, uvas, cerezas, melocotones, albaricoques	Daño mecánico Disminución del contenido de agua Sobremaduración en la cosecha Daño por frío

Modificado de: University of Maryland (2002).

En consecuencia, se produce una pérdida de calidad paulatina durante toda la postcosecha, hecho que influirá también sobre la probabilidad de alteración de frutas y hortalizas una vez lleguen al comercio minorista. A priori, la venta minorista, la última etapa del período postcosecha, puede tener un impacto básicamente en la apariencia, integridad y consistencia, pudiendo dar lugar a la aparición de defectos, debido, entre otros factores, a la pérdida de agua, microbiota presente en el vegetal, falta de protección, temperatura y humedad relativa inadecuada, y a la manipulación. A su vez, todo ello puede desencadenar el deterioro microbiano y enzimático.

5. Impacto del estado de madurez y de las operaciones previas

La fruta madura puede presentar mayor sensibilidad al daño mecánico debido a la pérdida de firmeza, así la firmeza es un criterio útil para clasificar la fruta en diferentes niveles de madurez y para separar las frutas demasiado maduras y dañadas de las de buena calidad (Wang et al., 2006). Por ejemplo, en manzanas frescas, el momento de cosecha afecta al daño mecánico posterior por el cambio en la turgencia y firmeza que domina, principalmente, el proceso de maduración (García et al., 1995). Además, a medida que los productos vegetales maduran, ocurren cambios fisiológicos y de composición, como la producción de azúcares a partir de los polisacáridos de reserva, que hacen que las frutas y verduras frescas **sean un sustrato adecuado para el crecimiento microbiano** (Osorio y Fernie, 2013). La probabilidad de contaminación microbiana en productos vegetales depende de varios factores tales como las características morfológicas de la superficie, presencia de exudados, estado de madurez y prácticas de manipulación postcosecha (Kumar et al., 2016). La

infección y el deterioro microbiológico de las frutas y hortalizas puede iniciarse, desde la madurez fisiológica hasta la madurez comercial, y aún más en la fruta sobremadura, por bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y hongos. Si bien los parásitos son una preocupación importante para la inocuidad de los alimentos, no se ha identificado que comprometan las cualidades sensoriales de los productos y no suelen estar implicados en el deterioro de productos enteros (Barth et al., 2009).

Durante el periodo postcosecha, los vegetales sufren diversas transformaciones y **operaciones previas** a su venta que tienen por objetivo la eliminación de partes externas deterioradas que visualmente no son atractivas para el consumidor, o que pueden conllevar la alteración del producto, reduciendo su vida útil. Dichas operaciones comprenden principalmente la limpieza, corte o separación de las partes externas del vegetal (FAO/OMS, 2008). A pesar del aumento de la mecanización de estos procesos, pueden ocurrir eventos de **contaminación cruzada** a través de los manipuladores de alimentos, especialmente si las operaciones se realizan de forma manual o no siguiendo unas correctas prácticas de higiene (Gil et al., 2015). De hecho, la aparición de cortes y hendiduras en ciertas partes del producto producen un aumento de la superficie expuesta con el consiguiente **riesgo de contaminación microbiana** (Alegbeleye et al., 2022).

Ciertos grupos de microorganismos, especialmente hongos, pueden penetrar a través de los tejidos vegetales formando aperturas que favorecen la posterior penetración de microorganismos patógenos a través de una combinación de presión mecánica y destrucción tisular por enzimas extracelulares (Barth et al., 2009). La ruptura de la cutícula favorece la contaminación por ciertos patógenos de transmisión alimentaria, tal y como demuestran algunos estudios (Benner, 2014). Por ello, se han reportado brotes de toxiinfección alimentaria asociados a una contaminación externa de los vegetales por contacto directo de los manipuladores y/o los consumidores con el producto (James, 2006). En estudios realizados a nivel de laboratorio utilizando plantas con tejidos dañados, se ha reportado que poblaciones de *Salmonella* spp. y cepas patogénicas de *Escherichia coli* alcanzaron tamaños de población de hasta 10 veces superior que la colonización a través del tejido intacto (Aruscavage et al., 2008). La liberación de nutrientes a través de la degradación tisular hace que estén disponibles y actúen como sustrato para el crecimiento microbiano (Goudeau et al., 2013). En algunas frutas que presentan un alto contenido en ceras en la parte externa, es menos probable esta contaminación ya que suelen ser superficies más lisas por las cuales se pueden eliminar más fácilmente los microorganismos adheridos a las mismas mediante procedimientos de lavado y desinfección (Palma-Salgado et al., 2020). La ruptura de estos tejidos de carácter hidrófobo hace que aumente la hidrofiliidad del microambiente y se desarrolle una mayor adherencia bacteriana (Brandl, 2008). Además, se produce una **mayor pérdida de agua** acelerando las reacciones enzimáticas que dan lugar a la senescencia del vegetal (Escalona et al., 2010) (Muslaomanovic et al., 2021).

Por tanto, dado que las operaciones de limpieza, acondicionamiento y corte de partes externas de los vegetales comercializados a granel pueden conllevar un aumento de la probabilidad de contaminación microbiana y, por ende, del riesgo hacia el consumidor, **se recomienda reducir o limitar estas operaciones** salvo en casos donde sea imprescindible hacerlo (por ejemplo, presencia de exudados, oxidación de tejidos, pérdida de turgencia de la parte externa, etc.). Además, hay que tener en cuenta que los productos que se presenten sin envasar pueden estar sujetos a una **mayor**

pérdida de integridad, así como a una reducción de su tamaño debido a las pérdidas de agua en caso de haberse realizado operaciones de acondicionamiento.

Por último, con objeto de minimizar la aparición de defectos en los productos vegetales puestos a la venta a granel se recomienda igualmente el seguimiento de unas buenas prácticas de higiene en producción primaria, así como en el almacenamiento y distribución de los productos, de acuerdo con las recomendaciones de la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA, 1998), o del *Codex Alimentarius* (CAC, 2003).

6. Objetivos del envasado de frutas, hortalizas, tubérculos y setas

El Real Decreto 1055/2022, de 27 de diciembre, de envases y residuos de envases, en su capítulo 1, artículo 2, define "Envase" como todo producto fabricado con materiales de cualquier naturaleza y que se utilice para contener, proteger, manipular, distribuir y presentar mercancías, desde materias primas hasta artículos acabados, en cualquier fase de la cadena de fabricación, distribución y consumo (BOE, 2022b). Además, se definen, entre otros, los envases primarios y secundarios:

- Envase de venta o envase primario. Todo envase diseñado para constituir en el punto de venta una unidad de venta destinada al consumidor o usuario final, ya recubra al producto por entero o solo parcialmente, pero de tal forma que no pueda modificarse el contenido sin abrir o modificar dicho envase.
- Envase colectivo o envase secundario. Todo envase diseñado para constituir en el punto de venta una agrupación de un número determinado de unidades de venta, tanto si va a ser vendido como tal al usuario o consumidor final, como si se utiliza únicamente como medio de reaprovisionar los anaqueles en el citado punto, pudiendo ser separado del producto sin afectar a las características del mismo.

Muchos estudios en bibliografía reconocen que el envasado de frutas y verduras es una tecnología eficaz para prolongar la vida útil de estos productos, habitualmente perecederos (Oliveira et al., 2015). **El envasado de frutas y hortalizas puestas a disposición del consumidor tiene por objeto proteger el producto de daños mecánicos y de condiciones ambientales adversas durante su manipulación y distribución**, siendo sus funciones principales (Thompson y Mitchell, 2007):

- Conferir protección física frente a daño mecánico: heridas abiertas (cortes o punciones) o magulladuras por impactos, por compresión, por vibración o abrasión.
- Proporcionar protección frente a pérdidas de agua. Muchos productos hortofrutícolas sufren deterioro como marchitamiento, arrugamiento o secado como resultado de la pérdida de agua durante el manejo y comercialización. Esta pérdida de agua ocurre debido a la diferencia de presión de vapor de agua entre el producto que normalmente está cerca de la saturación (100 %) y el ambiente circundante que es más seco. El envase ofrece una barrera parcial contra el movimiento de vapor de agua.
- Proporcionar seguridad al producto ya que previene la contaminación y el contacto con manos de los manipuladores y consumidores.

- Facilitar tratamientos especiales, como, por ejemplo, las uvas envasadas con almohadillas que contienen metabisulfito de sodio, o los espárragos, que se deben empacar verticalmente y con una almohadilla húmeda que reduzca su deshidratación.
- Permitir el etiquetado y facilitar la trazabilidad.

7. Seguridad alimentaria en frutas y hortalizas a granel

La exposición de los productos sin envasar en punto de venta, así como la manipulación de los mismos hace que aumente el riesgo de contaminación por patógenos de transmisión alimentaria. Dicha contaminación puede suponer un riesgo incrementado en el caso que las frutas u hortalizas que hayan sufrido daño mecánico previo, puesto que en ese caso el potencial de crecimiento de las bacterias patógenas durante la vida útil del producto es mayor. No existen estudios que traten la contaminación y el crecimiento microbiano específicamente durante la venta a granel, sin embargo, cabe esperar que la situación sea análoga a cualquier otro tiempo de espera a temperatura ambiente, con el agravante de la manipulación por parte de los potenciales consumidores. En este sentido, los microorganismos que residen en la superficie del vegetal pueden penetrar a través de heridas o magulladuras produciendo enzimas hidrolíticas que causan necrosis celular y maceración de los tejidos del vegetal (Abbot y Boraston, 2008). La mayor superficie de exposición y la liberación de agua hace que se cree un microambiente hidrofílico que favorece la adherencia de microorganismos y su supervivencia a lo largo del almacenamiento. Por ejemplo, en estudios previos se ha demostrado que *Salmonella* y cepas patógenas de *Escherichia coli* alcanzaron tamaños de población 10 veces superiores a los que se presentaron en tejidos intactos (Aruscavage et al., 2008) (Brandl, 2008) en los que la hidrofobicidad superficial hace que la eliminación de microorganismos se facilite por la aplicación de tratamientos de descontaminación. La hidrofobicidad asimismo hace que se modifique la distribución de los microorganismos en la superficie de los tejidos (Marik et al., 2020).

En el caso de *Listeria monocytogenes*, su crecimiento en condiciones de almacenamiento puede verse favorecido por un incremento de la temperatura y humedad relativa, así como a una menor densidad poblacional de la microbiota presente en el producto. Por ejemplo, Aytac y Gorrís (1994) observaron que el comportamiento de *L. monocytogenes* fue distinto en brotes de leguminosas ya que el patógeno proliferó en mayor medida en aquellas muestras que presentaron una densidad inferior de microbiota autóctona. Por otro lado, la temperatura y humedad relativa durante el almacenamiento ejercen una influencia sobre el crecimiento de *L. monocytogenes*. En este sentido, Marik et al. (2020) demostraron que el almacenamiento a temperaturas superiores a 20 °C produjo un aumento exponencial de la población de *L. monocytogenes* en varios tipos de alimentos de origen vegetal. Otros factores asociados a la estructura superficial y disponibilidad de nutrientes fueron estudiados por Flessa et al. (2005), demostrando que *L. monocytogenes* no proliferó en aquellas muestras que se mantuvieron intactas en comparación con las que presentaron una mayor humedad superficial.

A nivel de consumidor, cabe tener en cuenta que la contaminación por patógenos puede minimizarse en aquellos productos que se cocinan, o se pelan, pero pueden persistir en aquellos que simplemente se lavan o incluso que se consumen sin lavar.

8. Frutas, hortalizas, tubérculos o setas que presentan un riesgo de deterioro o merma cuando se venden a granel

El Real Decreto 3423/2000 define el "Producto vendido a granel" como aquel producto que no haya sido envasado previamente y se mida en presencia del consumidor (BOE, 2000).

El objetivo del presente informe es determinar en qué casos, siempre que la cantidad de producto puesto a disposición del consumidor sea inferior a 1,5 kg, algunas de dichas funciones no pueden ser obviadas. De todas ellas, como se ha expuesto anteriormente, aquellas que tienen una mayor importancia son **la protección frente a daño mecánico, la minimización de la pérdida de agua y evitar la contaminación microbiana**. La venta a granel puede conducir a una mayor posibilidad de contaminación, debida a la manipulación, junto con la posible pérdida de integridad y consistencia, y presencia de heridas, que puede desencadenar el deterioro microbiano y enzimático, en el propio comercio minorista o en el domicilio del consumidor (Gil et al., 2015). El daño mecánico da lugar a la rotura de las paredes y membranas celulares que conduce a la liberación de enzimas oxidativos, poniendo en contacto los substratos contenidos en las vacuolas con los compuestos polifenólicos y dando lugar al pardeamiento enzimático (Mitsuhashi-Gonzalez et al., 2010). Las lesiones producidas como consecuencia del daño mecánico aceleran procesos fisiológicos como la respiración, la evotranspiración a través de la piel lesionada ocasionando la pérdida de firmeza, y otros procesos biológicos como el deterioro microbiano.

La Tabla 3 recoge un listado no exhaustivo de las frutas, hortalizas, tubérculos o setas que, en base a la probabilidad de daño mecánico, pérdida de agua y presencia de microorganismos al terantes o patógenos, pueden necesitar de la protección que el envase les confiere. Puesto que no existe literatura científica que trate la problemática específica de la venta a granel de frutas y hortalizas, la priorización se ha realizado a partir de la categorización cualitativa de los diferentes riesgos por parte de los miembros del Grupo de trabajo como "Muy alto", "Alto" o "Medio". Con el objetivo de poder ofrecer una lista priorizada (ver primera columna) se ha asignado valor numérico a las categorías (Muy alto= 3, Alto= 2, Medio= 1), con lo cual las medias de los valores numéricos otorgados por los diferentes miembros del grupo de trabajo determinan el orden de prioridad. Para la estimación del riesgo global se ha dado el mismo peso a los tres tipos de riesgos considerados.

Tabla 3. Riesgo de daño mecánico, pérdida de agua y contaminación microbiana					
Frutas, hortalizas, tubérculos o setas		Riesgo de daño mecánico	Riesgo de pérdida de agua	Riesgo de contaminación microbiana	Riesgo global
1	FRUTOS ROJOS (arándanos, frambuesas, fresas/ fresones, moras, grosellas)	Muy alto	Muy alto	Muy alto	Muy alto
2	GERMINADOS	Alto	Muy alto	Muy alto	Muy alto
3	FLORES COMESTIBLES	Alto	Muy alto	Alto	Alto
4	HIERBAS AROMÁTICAS (hierbabuena, menta, cilantro, cebollino, perejil, albahaca, eneldo, perifollo, orégano fresco)	Alto	Muy alto	Alto	Alto
5	FRUTAS DE PEPITA (uvas, lichis, <i>physalis</i>)	Muy alto	Alto	Alto	Alto
6	HORTALIZAS DE HOJA (lechugas, endivias, cogollos, escarola, rúcula, canónigos, achicoria, col rizada, <i>pak choi</i>)	Alto	Muy alto	Alto	Alto
7	SETAS	Muy alto	Alto	Medio	Alto
8	HORTALIZAS DE HOJA (acelgas y espinacas)	Alto	Muy alto	Medio	Alto
9	FRUTAS DE HUESO (cerezas y albaricoques)	Muy alto	Medio	Medio	Alto
10	INFRUTESCENCIAS (higos y brevas frescos)	Muy alto	Medio	Medio	Alto
11	INFLORESCENCIAS (coles de Bruselas, brócoli, coliflor)	Alto	Alto	Medio	Alto
12	FRUTAS DE HUESO (ciruelas, dátiles)	Alto	Medio	Medio	Medio
13	HORTALIZAS DE TALLO Y RAÍZ (apio, rabanitos)	Medio	Alto	Medio	Medio
14	HORTALIZAS DE FRUTO (tomates cherry y variedades mini)	Alto	Medio	Medio	Medio
15	FRUTAS DE PEPITA (nisperos, caquis)	Alto	Medio	Medio	Medio
16	HORTALIZAS DE TALLO Y RAÍZ (zanahorias, cebolletas, ajos tiernos, espárragos)	Medio	Medio	Medio	Medio
17	HORTALIZAS DE FRUTO (pimientos de padrón)	Medio	Medio	Medio	Medio
18	HORTALIZAS DE HOJA (col)	Medio	Medio	Medio	Medio

Conclusiones del Comité Científico

1. Se identifican como principales causas de deterioro o merma en productos vegetales y setas comercializados a granel, el daño mecánico, la pérdida de agua y la contaminación microbiana.
2. Por lo que respecta a la seguridad alimentaria, en productos vegetales y setas comercializados a granel se prevé un mayor daño mecánico y riesgo de contaminación cruzada por virus y bacterias patógenas que pueden llegar a proliferar durante la vida útil del producto. Dicha contaminación puede tener mayor repercusión en productos vegetales que se consumen crudos y sin pelar.
3. Pese a que un estado de madurez avanzado conlleva una mayor susceptibilidad al daño mecánico, y en consecuencia al deterioro microbiano, es difícil objetivar un nivel de madurez de riesgo a aplicar de forma transversal a todos los vegetales, en especial a las frutas.
4. Las operaciones de limpieza, acondicionamiento y corte de partes externas de los vegetales comercializados a granel pueden conllevar un aumento de la probabilidad de contaminación microbiana, además de mayor pérdida de agua, por lo cual se recomienda reducir o limitar estas operaciones.
5. Se propone una lista no exhaustiva (Tabla 3) de las frutas, hortalizas, tubérculos o setas de consumo más común que pueden presentar riesgo de deterioro o merma cuando se venden a granel, basada en el riesgo por daño mecánico, pérdida de agua y deterioro microbiano por microorganismos alterantes o patógenos, sin perjuicio de que otros productos vegetales de uso menos común actualmente puedan, posteriormente, incluirse en la misma. Se concluye que ningún tubérculo presenta un riesgo significativo en la venta a granel.
6. Con el objeto de minimizar la aparición de defectos en los productos vegetales puestos a la venta a granel, se recomienda el seguimiento de unas buenas prácticas de higiene en producción primaria, así como en el almacenamiento y distribución de los productos, y reducir al mínimo el período postcosecha. En el comercio minorista se recomienda igualmente observar buenas prácticas de higiene, para prevenir daño mecánico y contaminación microbiana, así como instar a los clientes a seguirlas.
7. Con la finalidad de reducir la cantidad de residuos de envases se recomienda priorizar, en los casos en que sea posible (cebollitas, ajos tiernos, acelgas, espinacas, zanahorias...), los materiales necesarios (cintas, gomas, etc.) para presentar los productos en manojos, sin necesidad de material de envasado adicional.
8. Se recomienda el uso de materiales reutilizables y/o reciclables en el envasado.

Referencias

- Abbott, D.W. y Boraston, A.B. (2008). Structural biology of pectin degradation by Enterobacteriaceae. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 72 (2), pp: 301-316. Doi: 10.1128/MMBR.00038-07.
- Alegbeleye, O., Odeyemi, O.A., Strateva, M. y Stratev, D. (2022). Microbial spoilage of vegetables, fruits and cereals. *Applied Food Research*, 2 (1): 100122.
- Aruscavage, D., Miller, S.A., Lewis Ivey, M.L., Lee, K. y LeJeune, J.T. (2008). Survival and dissemination of *Escherichia coli* O157: H7 on physically and biologically damaged lettuce plants. *Journal of Food Protection*, 71, pp: 2384-2388.

- Aytac, S. y Gorris, L. (1994). Survival of *Aeromonas hydrophila* and *Listeria monocytogenes* on fresh vegetables stored under moderate vacuum. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 10, pp: 670-672. Doi: 10.1007/BF00327956.
- Barrett, D.M., Beaulieu, J.C. y Shewfelt, R. (2010). Color, flavor, texture, and nutritional quality of fresh-cut fruits and vegetables: Desirable levels, instrumental and sensory measurement, and the effects of processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50 (5), pp: 369-389. Doi: 10.1080/10408391003626322.
- Barth, M., Hankinson, T.R., Zhuang, H. y Breidt, F. (2009). Microbiological spoilage of fruits and vegetables. En libro: *Compendium of the microbiological spoilage of foods and beverages*. Springer, New York, pp: 135-183.
- Benner, R.A. (2014). Organisms of concern but not foodborne or confirmed foodborne: Spoilage microorganisms. En libro: *Encyclopedia of food safety*, Motarjemi, Y. (Ed.), Academic Press, pp: 245-250.
- BOE (1967). Decreto 2484/1967, de 21 de septiembre, por el que se aprueba el texto del Código Alimentario Español. BOE N° 248 de 17 de octubre de 1967, pp: 14180-14187.
- BOE (1978). Real Decreto 2420/1978, de 2 de junio, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la elaboración y venta de conservas vegetales. BOE N° 244 de 12 de octubre de 1978, pp: 23702-23707.
- BOE (2000). Real Decreto 3423/2000, de 15 de diciembre, por el que se regula la indicación de los precios de los productos ofrecidos a los consumidores y usuarios. BOE N° 311 de 28 de diciembre de 2000, pp: 46319-46321.
- BOE (2009). Real Decreto 30/2009, de 16 de enero, por el que se establecen las condiciones sanitarias para la comercialización de setas para uso alimentario. BOE N° 20 de 23 de enero de 2009, pp: 7861-7871.
- BOE (2022a). Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular. BOE N° 180 de 28 de julio de 2022, pp: 108255-108270.
- BOE (2022b). Real Decreto 1055/2022, de 27 de diciembre, de envases y residuos de envases. BOE N° 311 de 28 de diciembre de 2022, pp: 85982-186068.
- Brandl, M.T. (2008). Plant lesions promote the rapid multiplication of *Escherichia coli* O157:H7 on postharvest lettuce. *Applied and Environmental Microbiology*, 74 (17), pp: 5285-5289.
- CAC (2003). *Codex Alimentarius* Commission. Code of Hygienic Practice for Fresh Fruits and Vegetables, pp: 1-26. CAC/RCP 53. Disponible en: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXC-C%2B53-2003%252FCXC_053e.pdf [acceso: 23-05-23].
- Escalona, V.H., Aguayo, E., Martínez-Hernández, G.B. y Artes, F. (2010). UV-C doses to reduce pathogen and spoilage bacterial growth *in vitro* and in baby spinach. *Postharvest Biology & Technology*, 56, pp: 223-231. Doi: 10.1016/j.postharvbio.2010.01.008.
- FAO/OMS (2008). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Microbiological hazards in fresh leafy vegetables and herbs. Meeting report. Microbial risk assessment series, No. 14, Rome, pp: 151.
- FDA (1998). Food and Drug Administration. Guide to Minimise the Microbial Food Safety Hazards for Fresh Fruits and Vegetables. Guidance for Industry. Center for Food Safety and Applied Nutrition. FDA, Washington DC, 20204. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-guide-minimize-microbial-food-safety-hazards-fresh-fruits-and-vegetables> [acceso: 23-05-23].
- Flessa, S., Lusk, D.M. y Harris, L.J. (2005). Survival of *Listeria monocytogenes* on fresh and frozen strawberries. *International Journal of Food Microbiology*, 101, pp: 255-262. Doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.11.010.
- García, J.L., Ruiz-Altisent, M. y Barreiro, P. (1995). Factors influencing mechanical properties and bruise susceptibility of apples and pears. *Journal of Agricultural Engineering Research*, 61, pp: 11-18.
- Gil, M.I., Selma, M.V., Suslow, T., Jacxsens, L., Uyttendaele, M. y Allende, A. (2015). Pre- and Postharvest Preventive Measures and Intervention Strategies to Control Microbial Food Safety Hazards of Fresh Leafy Vegetables. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55 (4), pp: 453-468.

- Goudeau, D.M., Parker, C.T., Zhou, Y., Sela, S., Kroupitski, Y. y Brandl, M.T. (2013). The *Salmonella* transcriptome in lettuce and cilantro soft rot reveals a niche overlap with the animal host intestine. *Applied and Environmental Microbiology*, 79, pp: 250-262.
- James, J. (2006). Overview of Microbial Hazards in Fresh Fruit and Vegetables Operations. En libro: *Microbial Hazard Identification in Fresh Fruit and Vegetables*. John Wiley & Sons, Inc., pp: 1-36.
- James, A. y Zikankuba, V.L. (2017). Postharvest management of fruits and vegetable: A potential for reducing poverty, hidden hunger and malnutrition in sub-Saharan Africa. *Cogent Food & Agriculture*, 3.
- Kumar, V., Purbey, S.K. y Anal, A.K.D. (2016). Losses in litchi at various stages of supply chain and changes in fruit quality parameters. *Crop Protection*, 79, pp: 97-104.
- Marik, C.M., Zuchel, J., Schaffner, D.W. y Strawn, L.K. (2020). Growth and Survival of *Listeria monocytogenes* on Intact Fruit and Vegetable Surfaces during Postharvest Handling: A Systematic Literature Review. *Journal of Food Protection*, 83, pp: 108-128. Doi: 10.4315/0362-028X.JFP-19-283.
- Mitsuhashi-Gonzalez, K., Curry, E.A., Fellman, J.K., Pitts, M.J. y Clary, C.D. (2010). Harvesting by Peel Color to Reduce Bruising of 'Golden Delicious' Apples. *International Journal of Fruit Science*, 10 (2), pp: 166-176. Doi: 10.1080/15538362.2010.492334.
- Muslaomanovic, E., Lindblom, T.U.T., Windstam, S.T., Bengtsson, M., Rosberg, A.K., Mogren, L. y Alsanian, B.W. (2021). Processing of leafy vegetables matters: Damage and microbial community structure from field to bag. *Food Control*, 107894. Doi: 10.1016/j.foodcont.2021.107894.
- Oliveira, M., Abadias, M., Usall, J., Torres, R., Teixidó, N. y Viñas, I. (2015). Application of modified atmosphere packaging as a safety approach to fresh-cut fruits and vegetables. A review. *Trends in Food Science and Technology*, 46 (1), pp: 13-26.
- Osorio, S. y Fernie, A.R. (2013). Biochemistry of fruit ripening. En libro: *The Molecular Biology and Biochemistry of Fruit Ripening*. Eds Grahman, S., Mervin, P., James, G., and Gregory, T., Blackwell Publishing Ltd, Boston, pp: 1-19.
- Palma-Salgado, S., Ku, K.-M., Dong, M., Nguyen, T.H., Juvik, J.A. y Feng, H. (2020). Adhesion and removal of *E. coli* K12 as affected by leafy green produce epicuticular wax composition, surface roughness, produce and bacterial surface hydrophobicity, and sanitizers. *International Journal of Food Microbiology*, 334: 108834.
- Thompson, J.F. y Mitchell, F.G. (2007). Empaques para productos hortofrutícolas. Capítulo 10. En libro: *Tecnología Postcosecha de Cultivos Hortofrutícolas*. Tercera Edición. Universidad de California. Serie de Horticultura Postcosecha N° 24. Traducción de la publicación 3311 de ANC, pp: 97-110.
- United Nations (2007). Safety and quality of fresh fruit and vegetables: a training manual for trainers. New York and Geneva, unctad/ditc/com/2006/16.
- University of Maryland (2002). Improving the Safety and Quality of Fresh Fruits and Vegetables: A Training Manual for Trainers, University of Maryland, Symons Hall, College Park, MD 20742.
- Wang, J., Teng, B. y Yu, Y. (2006). The firmness detection by excitation dynamic characteristics for peach. *Food Control*, 17, pp: 353-358.

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con la situación nutricional de la mujer en edad fértil, durante la gestación y la lactancia con respecto a la ingesta adecuada de yodo

Número de referencia: AESAN-2023-003

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 6 de junio de 2023

Grupo de trabajo

Irene Bretón Lesmes (Coordinadora), Araceli Díaz Perales, Ángel Gil Izquierdo, María del Carmen Recio Iglesias, Lluís Vila Ballester* y María Ángeles Carlos Chillerón (AESAN)

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Carlos M. Franco Abuín Universidade de Santiago de Compostela	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Houda Berrada Ramdani Universitat de València	Ángel Gil Izquierdo Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Francisco J. Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María del Carmen Recio Iglesias Universitat de València
Irene Bretón Lesmes Hospital Gregorio Marañón de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Ana María Rivas Velasco Universidad de Granada
Araceli Díaz Perales Universidad Politécnica de Madrid	Isabel Hernando Hernando Universitat Politècnica de València	Silvia Pichardo Sánchez Universidad de Sevilla	Gloria Sánchez Moragas Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Antonio Valero Díaz Universidad de Córdoba
Secretario técnico Vicente Calderón Pascual	* Colaborador externo: Lluís Vila Ballester [Hospital Misés Broggi y Área de Conocimiento de Tiroides, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)]		

Gestión técnica del informe AESAN: María Ángeles Carlos Chillerón

Resumen

El yodo es un elemento esencial que participa en la síntesis de las hormonas tiroideas que resulta fundamental para el desarrollo cerebral pre- y postnatal y para el metabolismo celular durante toda la vida.

La deficiencia de yodo es uno de los problemas de salud pública más fácilmente prevenibles y que afecta a mayor número de personas en el mundo. El espectro de los trastornos por déficit de yodo es muy amplio y da lugar a cuadros clínicos de distinta gravedad, que puede producir un deterioro de la función cerebral y del desarrollo en el feto y/o en el niño. La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que es la mayor causa de deficiencia mental prevenible.

Por todo ello, es necesario una adecuada nutrición de yodo, que cobra una especial importancia en la infancia, durante la gestación y la lactancia, y también en la mujer en edad fértil que pueda desear un embarazo.

Las fuentes dietéticas más importantes de yodo son la sal yodada, la leche y productos lácteos y el pescado. Los requerimientos de yodo se incrementan durante el embarazo y la lactancia, y aumenta el riesgo de deficiencia, especialmente en las mujeres que no consumen sal yodada. El estado nutricional del yodo en España es, en general, adecuado, sin embargo, esta situación puede ser debida a la utilización de suplementación con medicamentos o complementos alimenticios que aporten yodo, por lo que resulta necesario evaluar el aporte a través de los alimentos naturales o de la sal yodada en nuestra población.

En este contexto, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha realizado una revisión de la evidencia existente sobre el estado nutricional del yodo en nuestro medio en la mujer en edad fértil, en el embarazo y la lactancia, y las situaciones que pueden condicionar un mayor riesgo de deficiencia o toxicidad.

Palabras clave

Yodo, deficiencia, embarazo, lactancia, mujer, edad fértil, sal yodada.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the nutritional status of women of childbearing age, during pregnancy and lactation with respect to adequate iodine intake

Abstract

Iodine is an essential element involved in the synthesis of thyroid hormones, being essential for pre- and postnatal brain development and for cellular metabolism throughout life. On the other hand, iodine deficiency is one of the most easily preventable public health problems affecting the largest number of people in the world. The spectrum of deficit disorders is very broad, results in clinical symptoms of varying severity, and can lead to impaired brain function and development in the fetus and/or child. The World Health Organization (WHO) states that it is the major cause of preventable mental impairment.

Therefore, adequate iodine nutrition is necessary, which is especially important in childhood, during pregnancy and lactation and in women of childbearing age who may want a pregnancy.

The most important sources of iodine are iodized salt, dairy products and fish. Iodine requirements increase during pregnancy and lactation, and the risk of deficiency increases, especially in women who do not consume iodized salt. The nutritional status of iodine in Spain is, in general, adequate; however, this situation may be due to the use of supplementation with drugs or food supplements that provide iodine, so it is necessary to evaluate the contribution through natural foods or iodized salt in our population.

In this context, the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) has carried out a review of the existing evidence on the nutritional status of iodine in our

environment in women of childbearing age, pregnancy and lactation and the situations that may cause a higher risk of deficiency or toxicity.

Key words

Iodine, deficiency, pregnancy, lactation, woman, childbearing age, iodized salt.

Cita sugerida

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) Bretón, I., Díaz, A., Gil, Á., Recio, M.C., Vila, L. y Carlos, M.Á. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con la situación nutricional de la mujer en edad fértil, durante la gestación y la lactancia con respecto a la ingesta adecuada de yodo. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2023, 37, pp: 105-151.

1. Introducción

La Deficiencia de Yodo (DY) es uno de los problemas de salud pública más relevantes que se puede prevenir y que afecta a un mayor número de personas en el mundo (OMS, 2007a). El abordaje correcto de este problema precisa que se preste una especial atención al diagnóstico y a su corrección a nivel colectivo, como problema de salud pública que es (Vitti, 2022).

El papel fisiológico fundamental del yodo es la síntesis de hormonas tiroideas (De La Vieja et al., 2000), que son esenciales tanto para el desarrollo cerebral pre- y posnatal como para el metabolismo de todas las células durante la vida (Morreale de Escobar et al., 1987).

El espectro de los Trastornos por DY (TDY) es muy amplio (Tabla 1) (Hetzl, 1983) (Niwattisaiwong et al., 2017) y, en función de que el déficit sea más o menos grave, dichos trastornos serán de mayor o menor envergadura (Zimmermann et al., 2008). La DY puede dar lugar a efectos perniciosos e irreversibles, como el deterioro de la función cerebral y del desarrollo en el feto y/o en el niño (Morreale de Escobar et al., 2004); incluso en DY moderadas o leves se ha observado algún cambio en el cociente intelectual (Levie et al., 2019). La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que es la mayor causa de deficiencia mental prevenible (OMS, 2007a). Otras alteraciones que se pueden asociar a la DY son la disminución del umbral auditivo (Millon-Ramirez et al., 2019) o de la fertilidad (Mills et al., 2018). Por todo ello, es necesario una adecuada nutrición de yodo, que cobra una especial importancia en la infancia, durante la gestación y la lactancia, y también en la mujer en edad fértil que pueda desear un embarazo.

Tabla 1. Consecuencias clínicas de la deficiencia de yodo

Aumento del riesgo de enfermedades tiroideas: bocio simple, bocio multinodular, tiroiditis de Hashimoto, cáncer de tiroides
Hipotiroidismo: retraso de crecimiento y del desarrollo, astenia, intolerancia al frío, alteraciones cardíacas, digestivas, deterioro cognitivo
Infertilidad, problemas en el embarazo, aborto espontáneo, problemas en el parto, depresión postparto
Alteración en el desarrollo neurológico fetal, del recién nacido y del lactante

El mantenimiento de un adecuado estado nutricional de yodo es esencial para la salud de la mujer. El déficit de ingesta de yodo puede disminuir la fertilidad (Kuehn, 2018) y las necesidades de yodo aumentan considerablemente durante el embarazo y la lactancia (Pearce et al., 2016), siendo especialmente importante mantener una ingesta adecuada de yodo durante estos periodos para el desarrollo neurocognitivo del feto, del recién nacido y del lactante. Aunque las mujeres en edad fértil generalmente mantienen una ingesta adecuada de yodo, algunas de ellas, particularmente aquellas que no consumen regularmente productos lácteos, huevos, pescados o sal de mesa yodada, pueden no ingerir suficiente cantidad para satisfacer las crecientes necesidades durante el embarazo y la lactancia. Esto no implica que las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia deban comenzar a consumir o aumentar el consumo de sal en su alimentación, sino que debe asegurarse que cualquier sal utilizada en la cocina o añadida a los alimentos en la mesa esté yodada. Por otro lado, las mujeres embarazadas o en periodo de

lactancia pueden necesitar un aporte de yodo adicional para lograr una ingesta adecuada de este elemento (DGA, 2020).

Distintos organismos, nacionales e internacionales, han establecido recomendaciones de ingesta de yodo en las diferentes etapas de la vida, incluyendo el embarazo y la lactancia (Tabla 2). Las recomendaciones de las OMS (2007a) son, probablemente, las que tienen una mayor influencia a nivel internacional e incluyen una ingesta de yodo de 90 µg para los niños menores de 5 años; 120 µg para la población entre 6 y 12 años, y 150 µg para los adolescentes (mayores de 12 años) y adultos. En la gestación y la lactancia, la madre pasa al feto tanto hormonas tiroideas como yodo y, además, durante la gestación, la excreción renal de yodo se ve aumentada y el consumo de sal generalmente se restringe, por lo que es necesario aumentar la ingesta de yodo en estas situaciones. Por estos motivos, como se describe más adelante, la OMS recomienda en ambos casos una ingesta diaria de 250 µg (OMS, 2007a) (Vitti, 2022). La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), por su parte, establece unas recomendaciones de ingesta de yodo (EFSA, 2014) para distintas etapas de la vida, así como el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), que, en 2019, estableció una Ingesta Nutricional Recomendada de yodo para la población (AESAN, 2019).

Etapas	OMS (2007a)	EFSA (2014)	Comité Científico AESAN (2019)
0-6 meses	-	-	70
7-11 meses	-	70	80
<5 años	90	-	90
1-10 años	-	90	-
6-9 años	-	-	100
6-12 años	120	-	-
10-13 años	-	-	120
11-14 años	-	120	-
15-17 años	-	130	-
Adolescencia (>12 años) y adultos	150	-	150
≥18 años	-	150	-
Embarazo	250	200	200
Lactancia	250	200	200

El parámetro más utilizado para el estudio de la nutrición de yodo de una población es el análisis de su excreción urinaria o yoduria, que es un fiel marcador de la ingesta de yodo, aunque su elevada variabilidad limita su aplicabilidad para el estudio del estado nutricional de yodo a nivel individual siendo su mayor utilidad en el estudio de la adecuación de la ingesta de yodo en poblaciones. La OMS considera que una población tiene una adecuada nutrición de yodo cuando la mediana de la yoduria se encuentra entre 100 y 199 µg/l (OMS, 2007b). En las mujeres gestantes, la mediana de

yoduria debería situarse entre 150 y 249 $\mu\text{g/l}$ (ICCIDD, 2007), y en las madres lactantes y en los niños menores de 2 años se situaría por encima de 100 $\mu\text{g/l}$ (ICCIDD, 2007).

Históricamente, España, como la mayoría de los países de Europa, ha sufrido intensamente los efectos de la deficiencia de yodo. Sin embargo, en la última década, se ha observado un cambio sustancial y positivo respecto al estado nutricional del yodo. Dos estudios realizados en muestras representativas de la población española acreditan este cambio. Un estudio realizado en más de 5000 personas mayores de 18 años mostraba una mediana de yoduria de 117 $\mu\text{g/l}$ (Soriguer et al., 2011) y en el realizado en una población infantil, la mediana alcanzó los 173 $\mu\text{g/l}$ (Vila et al., 2016). En ambos casos se cumplieron los criterios de una adecuada nutrición de yodo (IGN, 2021). No obstante, respecto al estudio de población adulta, cabe destacar, por un lado, que una mediana de 117 $\mu\text{g/l}$ implica que una parte importante de la población tiene una yoduria inferior a los 100 $\mu\text{g/l}$, y por otro, que la mediana de yoduria de las mujeres en edad fértil, aun siendo teóricamente adecuada, sería insuficiente en caso de gestación.

Por todo lo anteriormente expuesto, se ha considerado necesario solicitar al Comité Científico de la AESAN la elaboración de un informe sobre la situación nutricional de la mujer en edad fértil, de la mujer gestante y en periodo de lactancia con respecto a la ingesta adecuada de yodo en España.

2. Yodo y glándula tiroides

2.1 Yodo y fisiología de la glándula tiroides

El yodo es un elemento esencial para todos los mamíferos, indispensable para una adecuada estructura y función de las hormonas tiroideas, que se absorbe rápidamente, y casi por completo, en el estómago y el duodeno. Cuando el yodo entra en la circulación, la glándula tiroidea lo concentra en cantidades adecuadas para la síntesis de la hormona tiroidea y la mayor parte de la cantidad restante se excreta por la orina (Murray et al., 2008). La principal hormona tiroidea, T4 o tiroxina, contiene aproximadamente el 65 % del yodo corporal (McDowell, 2003), mientras que la concentración en los tejidos distintos del tiroides es bastante baja, siendo la concentración media de yodo en los tejidos animales, incluida la especie humana, de aproximadamente 0,1 mg/kg (Jongbloed et al., 2002). En el organismo, casi todo el yodo se encuentra en el líquido extracelular, donde su concentración es de 10-15 $\mu\text{g/l}$. La reserva periférica es sólo de unos 250 μg , un porcentaje muy pequeño del total de yodo del organismo (Larsen et al., 1998).

El aclaramiento tiroideo de yodo es de 10 a 20 ml/minuto, y oscila entre los 3 ml/minuto tras la ingestión crónica de yodo de 500-600 $\mu\text{g/día}$ y los 100 ml/minuto en caso de deficiencia grave de yodo. Alrededor del 20 % del yoduro que perfunde la glándula tiroidea se elimina en cada paso por dicha glándula (Triggiani et al., 2009). La glándula tiroidea es capaz de atrapar el yoduro por medio de un simportador de sodio y yoduro (NIS, *Sodium/Iodide Symporter*), expresado en la membrana plasmática basolateral de los tirocitos, que transporta activamente el yoduro en contra de los gradientes electroquímicos y de concentración, manteniendo una concentración de yoduro libre de 20 a 50 veces mayor que la del plasma (Triggiani et al., 2009), con el gradiente de concentración más alto (100:1) en el hipertiroidismo debido a la enfermedad de Graves. El transporte requiere energía y oxígeno (actividad ATPasa) (Triggiani et al., 2009). La expresión del

NIS es estimulada por la hormona estimuladora del tiroides (TSH, *Thyroid Stimulating Hormone*) (Triggiani et al., 2009).

El transporte de yoduro del citoplasma al lumen folicular es pasivo y está mediado por el transportador apical de yoduro (AIT, *Apical Iodide Transporter*), mientras que el papel de la pendrina (Triggiani et al., 2009) sigue siendo incierto. Una vez transportado al interior de la tiroides, el yoduro se oxida y se organiza o se difunde de nuevo al líquido extracelular. La TSH potencia el transporte de yoduro y su organificación en moléculas de yodotiroxinas. También existe un sistema interno de autorregulación mediante el cual el mecanismo de transporte de yoduro y su capacidad de respuesta a la TSH varían inversamente con el contenido glandular de yodo orgánico. De este modo, la relación tiroides/plasma aumenta cuando la glándula tiroidea está desprovista de yodo orgánico o es estimulada por la TSH. Cuando la concentración de yoduro aumenta en el líquido extracelular, el yoduro transportado al tiroides disminuye progresivamente (Triggiani et al., 2009). En otras palabras, la cantidad de yodo que se somete a la organificación muestra una respuesta bifásica a dosis crecientes de yodo: al principio aumenta y luego disminuye como resultado de un bloqueo relativo de la unión orgánica. Este rendimiento decreciente de yodo orgánico a partir de dosis crecientes de yoduro se denomina efecto Wolff-Chaikoff (Wolff et al., 1949) y depende del establecimiento en la tiroides de una concentración suficiente de yoduro inorgánico (Triggiani et al., 2009). El transporte de yoduro en la tiroides depende de la expresión del NIS, que aumenta en la enfermedad de Graves y en los nódulos de funcionamiento autónomo y disminuye tras una sobrecarga de yoduro, así como en los adenomas y carcinomas que aparecen como nódulos fríos en la gammagrafía (Triggiani et al., 2009).

2.2 Alteraciones por deficiencia de yodo

La DY es uno de los problemas de salud pública más fácilmente prevenibles y afecta a un número elevado de personas en el mundo (OMS, 2007a). La situación de DY se establece cuando la ingesta de este elemento no es suficiente para cubrir las necesidades requeridas para el correcto funcionamiento de la glándula tiroides en función de la edad y estado fisiológico. Para su prevención debe hacerse un especial hincapié en el diagnóstico y en su corrección a nivel colectivo, como problema de salud pública (Vitti, 2022). Tal como se ha descrito anteriormente, el papel fundamental del yodo en el organismo es su participación en la síntesis de hormonas tiroideas (De La Vieja et al., 2000), que son esenciales tanto para el desarrollo cerebral pre- y posnatal, como para el metabolismo de todas las células a lo largo de la vida (Morreale de Escobar et al., 1987).

El espectro de los TDY es muy amplio (Hetzl, 1983) (Niwattisaiwong et al., 2017) y, en función de que el déficit sea más o menos grave, dichos trastornos serán de mayor o menor envergadura (Zimmermann et al., 2008). La OMS afirma que la DY es la mayor causa de deficiencia mental prevenible (OMS, 2007a). La disminución del umbral auditivo (Millon-Ramirez et al., 2019) (Dineva et al., 2022) o de la fertilidad (Mills et al., 2018) también son algunas de las alteraciones que se pueden asociar a la DY. También cabe considerar que la DY incrementa el riesgo de cáncer de tiroides producido por una contaminación radioactiva, especialmente en la población pediátrica (Zimmermann y Galetti, 2015). Por todo ello, es necesario mantener un adecuado estado nutricional de yodo, que cobra una

especial importancia en la infancia, durante la gestación y la lactancia, y también en la mujer en edad fértil que pueda desear un embarazo.

2.3 Fisiología de la glándula tiroideas en la mujer gestante. Papel del yodo en la maduración cerebral del feto

El metabolismo de las Hormonas Tiroideas (HT) sufre notables cambios en las mujeres embarazadas, con un aumento de hasta un 50 % de los niveles de TH. Esto significa que la ingesta de yodo, al inicio del embarazo, debería incrementarse sustancialmente (OMS, 2007b).

Las hormonas tiroideas juegan un papel esencial en el crecimiento y homeostasis metabólica en humanos, así como en animales. Mediante el estudio del deterioro neurocognitivo severo de los pacientes con Hipotiroidismo Congénito (HC) primero, y a través de estudios experimentales en animales, se ha demostrado que, ya desde las primeras semanas de desarrollo embrionario, el sistema nervioso es altamente sensible a las hormonas tiroideas.

Los principales efectos del déficit de hormonas tiroideas en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC), expresados en orden cronológico, son:

- Reducción de la expansión de progenitores.
- Déficit en la migración neuronal.
- Retraso en la proliferación neuronal.
- Disminución de la expresión de factores de diferenciación neuronal.
- Reducción del espesor de la corteza.
- Displasia cortical.
- Cortex cerebelar anormal.
- Empeoramiento del desarrollo de dendritas y axones.
- Disminución de la expresión de proteínas implicadas en la plasticidad de la sinapsis.
- Retraso en la mielinización.

Durante el embarazo, las hormonas tiroideas sintetizadas por la madre cruzan la barrera placentaria por medio de un transportador específico para las mismas que parece ser más selectivo para T4. Allí es convertida a T3 por desyodasas de la placenta. Así, la T3 materna puede alcanzar los tejidos fetales antes de que ocurra la maduración de la glándula tiroides fetal. En el SNC, la T3 proviene de la transformación *in situ* de la T4 gracias a la presencia de desyodasas con una distribución específica que resultan esenciales para el desarrollo y diferenciación tisular (Morreale de Escobar et al., 2000).

Los modelos experimentales representan muy bien lo que ocurre con la deficiencia fetal de HT en humanos. Si el feto es portador de una deficiencia genética en la vía de señalización de las hormonas, si hay hipotiroidismo materno, o los disruptores endocrinos alteran la disponibilidad de T3 y T4, se va a provocar una alteración en la consecución de los hitos psicomotores y sus resultados neurológicos en el niño (Rovet, 2014).

No obstante, estos resultados se ven afectados de un modo diferente dependiendo de la duración de la exposición a la deficiencia de las hormonas tiroideas en el feto. El desarrollo temprano

de los fetos con hipotiroidismo congénito está protegido por las hormonas maternas. Por lo tanto, las áreas cerebrales afectadas en esta situación son las que se desarrollan en las últimas etapas: memoria espacial y asociativa, lenguaje y procesamiento auditivos, así como la atención y procesamiento ejecutivo. Las habilidades motoras gruesas, procesamiento visual, atención visual y la memoria de eventos parecen estar afectados cuando faltan hormonas tiroideas en el primer trimestre, como consecuencia de la deficiencia de yodo o hipotiroidismo materno. Los estudios de Resonancia Magnética en humanos también encontraron diferencias en las anomalías corticales (adelgazamiento y engrosamiento) entre hipotiroidismo congénito e hipotiroidismo materno, si bien son necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos (Lischinsky et al., 2016).

Tal como demuestran los estudios en animales, la falta de hormonas tiroideas puede dar lugar a déficits irreversibles en la citoarquitectura y desarrollo cerebral. Los resultados de un estudio prospectivo danés revelaron un mayor riesgo de trastornos convulsivos, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención, hiperactividad y otras afecciones psiquiátricas entre los pacientes nacidos de madres con disfunción tiroidea (Andersen et al., 2014).

Las causas más frecuentes de la hipofunción tiroidea materna pueden ser, fundamentalmente, la deficiencia de yodo o las enfermedades tiroideas autoinmunes.

La hipotiroxinemia materna ocurre cuando los niveles plasmáticos de TSH son normales, pero T4 es anormalmente bajo. Se ha asociado principalmente con la deficiencia de yodo, pero una novedad importante es que otros factores como los disruptores ambientales, la obesidad, la deficiencia de hierro y el deterioro del factor angiogénico (Dosio y Medici, 2017) pueden estar también implicados. Estudios recientes que investigan los efectos de la hipotiroxinemia en el neurodesarrollo fetal, en términos generales, han indicado una correlación negativa, especialmente cuando ocurre durante el primer trimestre (Rovet, 2014). Sin embargo, los datos sobre las últimas fases del embarazo son menos concordantes (Dosio y Medici, 2017).

Un metanálisis reciente observó que el hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia maternos están asociados con un mayor riesgo de deterioro del desarrollo cognitivo infantil (OR (*odds ratio*): 2,14; 95 % IC (Intervalo de Confianza): 1,20 a 3,83; $p=0,01$, y OR: 1,63; 95 % IC: 1,03 a 2,56; $p=0,04$, respectivamente). El hipotiroidismo subclínico y la hipotiroxinemia maternos no se asociaron con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y no estuvo claro su efecto sobre el riesgo de autismo (Thompson et al., 2018).

Cuando la madre presenta hipotiroidismo subclínico (SH, *Subclinical Hypothyroidism*) con autoanticuerpos tiroideos, esto puede condicionar una reducción significativa en el suministro de HT materna al feto, especialmente al principio del embarazo. Estudios clínicos en madres con autoinmunidad durante la gestación han revelado una asociación entre títulos altos de autoanticuerpos y problemas de atención en el niño (Ghassabian et al., 2012). Cabe destacar que, después de ajustar por la TSH, esta asociación resultó más leve. El posible efecto transitorio de la tiroiditis materna en la descendencia o la implicación autoinmune de diferentes vías en el neurodesarrollo fetal podría explicar los diferentes resultados de la literatura.

3. Fuentes de yodo

El yodo es un oligoelemento que está presente en los alimentos de manera natural o añadido a ellos, aunque también puede formar parte de complementos alimenticios y medicamentos.

El yodo se encuentra en la naturaleza en varias formas: sales inorgánicas de sodio y potasio (yoduros y yodatos), yodo diatómico inorgánico y yodo monoatómico orgánico (Patrick, 2008). Los suelos de la tierra contienen cantidades variables de yodo, lo que a su vez afecta al contenido de yodo en los cultivos y también a los alimentos de origen animal. En algunas regiones del mundo, los suelos deficientes en yodo son comunes, lo que aumenta el riesgo de deficiencia de yodo entre las personas que consumen alimentos de esas zonas.

3.1 Alimentos, de manera natural

El yodo se encuentra de manera infrecuente en la naturaleza de forma libre y se presenta, en general, como yoduro y yodato. Los minerales de yodo se encuentran en las rocas ígneas y en los suelos. Se libera por la intemperie y la erosión y, debido a su solubilidad, se filtra por el agua de lluvia a las superficiales, al mar y a los océanos. De este modo, el suelo se vuelve cada vez más pobre en yoduro (Triggiani et al., 2009). Las regiones montañosas más antiguas, como el Himalaya, los Andes y los Alpes, las cordilleras menores de África y los valles fluviales inundados se encuentran entre las zonas con mayor carencia de yodo del mundo. El yodo elemental liberado se sublima en la atmósfera debido a su volatilidad y se precipita por las lluvias sobre la superficie del suelo, donde las plantas, que no necesitan este elemento, absorben pequeñas cantidades de yoduro. Cuando el suelo es pobre en yodo, las plantas y los tejidos animales tienen un bajo contenido de este mineral y los seres humanos están expuestos a la deficiencia de yodo si la dieta se basa únicamente en los alimentos producidos en estas zonas (Triggiani et al., 2009).

Los vegetales no proporcionan, en general, un aporte adecuado de yodo en la dieta (Lentze, 2001) (Krajcovicová-Kudlácková et al., 2003). Por el contrario, los alimentos de origen animal (leche y productos lácteos, huevos, pescado y carne) representan una importante fuente dietética de yodo en la nutrición humana. El contenido de yodo en los tejidos animales depende del tipo de alimento y de la suplementación de yodo en la alimentación animal. Las algas, el marisco y el pescado son ricos en yodo ya que las plantas y los animales marinos pueden concentrar el yodo del agua de mar. El agua dulce contiene menos yodo que el agua salada y lo mismo ocurre con los peces que viven en ríos o lagos (Underwood y Suttle, 2001).

3.2 Yodación de alimentos

Los alimentos procesados pueden contener niveles ligeramente superiores de yodo en caso de que se realice la adición de sal yodada o de aditivos alimentarios que contienen yodo, como el yodato de calcio y el yodato de potasio. Los yodóforos, utilizados como agentes esterilizadores en la industria láctea, añaden yodo a la cadena alimentaria.

Según la OMS (2007a), la yodación de la sal se ha aplicado en 40 países europeos, siendo obligatorio en 13 países, voluntario en 16 y no regulado en los restantes. La cantidad de yodo añadida varía de 10 a 75 mg/kg de sal, con una mayoría de valores en el rango de 15 a 30 mg/kg. El contenido

de yodo en los preparados para lactantes y de continuación está regulado por medio de una normativa específica (BOE, 2008).

3.3 Complementos alimenticios y medicamentos

Los complementos alimenticios que contienen vitaminas y minerales aportan yodo, con frecuencia, en forma de yoduro de potasio o yodato de potasio, habitualmente en una dosis de 150 µg (NIH, 2020).

El yodo también está presente en los complementos que contienen algas marinas como *Spirulina platensis*, *Chlorella pyrenoidosa* o *Fucus vesiculosus*. En estos casos, la información nutricional que aparece en su etiquetado recoge la cantidad significativa de yodo en el complemento, aunque si el yodo forma parte de la composición del ingrediente, por ejemplo, del alga, puede que no figure la cantidad de yodo que éste aporte.

En el año 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó en España la comercialización de yoduro potásico como medicamento para la prevención y el tratamiento del déficit de yodo en la mujer embarazada y lactante. Estos medicamentos aportan entre 100 y 300 µg de yodo, si bien no todos están incluidos en la financiación del Sistema Nacional de Salud.

Por último, es necesario tener en cuenta que existen otros medicamentos que constituyen una fuente significativa de yodo, como aquellos que contienen amiodarona (fármaco antiarrítmico) o los antisépticos tópicos, como la povidona yodada o los agentes de diagnóstico radiológico. Por ejemplo, 200 mg de amiodarona contienen 75 mg de yodo orgánico (Ylli et al., 2021), mientras que los materiales de contraste yodado pueden contener una cantidad de este elemento que alcance 18-45 g, por ejemplo, para realizar un TAC (Bednarczuk et al., 2021).

4. Ingesta de yodo

4.1 Recomendaciones de ingesta de yodo en la gestación y la lactancia.

Métodos para el estudio de la nutrición de yodo

Tal como se ha comentado en el apartado anterior, la ingesta diaria de yodo recomendada por la OMS es de 90 µg para los niños menores de 5 años, 120 µg para la población entre 6 y 12 años, y 150 µg para los adolescentes (mayores de 12 años) y adultos (OMS, 2007a). Durante la gestación y la lactancia, hay un aumento de las necesidades de yodo debido a varios factores. En primer lugar, la producción materna de tiroxina puede incrementarse hasta un 50 %, lo que, según Delange (2007), puede suponer un incremento aproximado de las necesidades de yodo de unos 50 µg/día. También hay un traspaso de yodo y tiroxina al feto, que, en total, Delange estima en unos 50 µg/día de yodo. Por último, hay un aumento del aclaramiento renal de yodo, aunque este mismo autor cuestiona su efecto real ya que en la literatura existen claras discordancias. En el caso de la lactancia debe considerarse el paso de yodo a la leche materna. En total, este autor estima el aumento de necesidades en 100 µg/día de yodo, que sumados a las necesidades de la población adulta supone una recomendación de 250 µg/día. Con estas premisas, un Comité Técnico de la OMS estableció la recomendación de una ingesta diaria de 250 µg (OMS, 2007a) (Vitti, 2022) tanto para población

gestante como para la lactante. Aunque existe una cierta unanimidad por parte de diferentes organismos a la hora de establecer los requerimientos de 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ de yodo en la población adulta, hay sensibles diferencias cuando se establecen para la población de mujeres embarazadas o lactantes. La EFSA (2014) propone una ingesta adecuada de yodo durante la gestación de 200 μg , en mujeres con una adecuada situación nutricional de yodo previa a la gestación. La diferencia respecto a la recomendación de la OMS radica en la estimación de yodo que se transfiere de la madre al feto. El cálculo en el que se basa la OMS (Delange, 2007) supone una transferencia media de 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ y, en cambio, en los cálculos de la EFSA solo son 4 $\mu\text{g}/\text{día}$. El *Institute of Medicine* americano (IOM, 2001) hace una recomendación para gestantes inferior a la de la OMS (220 *versus* 250 $\mu\text{g}/\text{día}$), que según Delange es debido a que no consideran el aumento de producción de T4 durante la gestación. La diferencia es más marcada en las recomendaciones que establece el *Nordic Nutrition Recommendations* (NNR, 2022), que en el caso de la gestación indican un aumento de 25 $\mu\text{g}/\text{día}$, basándose en los mismos principios que utiliza Delange. En el documento se asume que el aclaramiento renal se incrementa en un 30-40 % y que el traspaso de yodo al feto es de unos 7 $\mu\text{g}/\text{día}$, de acuerdo con un estudio de Delange de 1984 (Delange et al., 1984), siendo muy inferior al que el mismo Delange calcula en 2007 (Delange, 2007). No existiendo cuantificación del aumento de síntesis de tiroxina materna. La Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) (2010) establece unas recomendaciones similares a las que realiza el NNR (2022) en base a las recomendaciones de Irlanda y de Francia. El Comité Científico de AESAN, por su parte, en 2019, basándose en la bibliografía de referencia, establece unas Ingestas Nutricionales de Referencia similares a las de la EFSA (Tabla 3).

El parámetro más utilizado para el estudio de la situación nutricional de yodo de una población es el análisis de su excreción urinaria o yoduria, que es un buen marcador de la ingesta reciente de yodo, ya que su absorción intestinal es del 92 % y, en adultos sanos con suficiencia de yodo, más del 90 % se excreta por la orina entre las 24 y 48 horas siguientes (Zimmermann, 2012). La recolección de orina de 24 horas. es difícil de llevar a la práctica en estudios epidemiológicos, por lo que habitualmente se analiza una muestra de orina, extrapolando a 24 horas. si se incluye la ratio yoduria/creatinuria. El análisis de la yoduria expresada en $\mu\text{g}/\text{l}$ se correlaciona también con la ingesta de yodo. En cualquier caso, se trata de técnicas con una importante variabilidad y poco accesibles en la práctica clínica, por lo que su utilidad para el estudio del estado nutricional del yodo en individuos es limitada y se utiliza especialmente para el estudio de poblaciones. La OMS considera que una población tiene una adecuada nutrición de yodo cuando la mediana de la yoduria se encuentra entre 100 y 199 $\mu\text{g}/\text{l}$ (OMS, 2007b). En las mujeres gestantes, la mediana de yoduria debería situarse entre 150 y 249 $\mu\text{g}/\text{l}$ (ICCIDD, 2007), y en las madres lactantes y en los niños menores de 2 años se situaría por encima de 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ (ICCIDD, 2007). Valores de mediana de yoduria inferiores a 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ en niños y adultos indican una ingesta insuficiente de yodo en la población, aunque la deficiencia de yodo no se clasifica como grave hasta que la mediana de yoduria es inferior a 20 $\mu\text{g}/\text{l}$. Más recientemente se ha propuesto la determinación de la tiroglobulina como un marcador de la deficiencia de yodo (Stinca et al., 2017).

Tabla 3. Resumen de los requerimientos diarios de yodo para mujeres gestantes y lactantes según diferentes organismos y sociedades (valores expresados de yodo en mg/día)

Factores que inducen un aumento de los requerimientos de yodo	IOM (2001)		OMS (2007a)**		EFSA (2014)		NMR (2022)		FESNAD (2010)		Comité Científico AESAN (2019)	
	Gestante	Lactante	Gestante	Lactante	Gestante	Lactante	Gestante	Lactante	Gestante	Lactante	Gestante	Lactante
Aumento de síntesis de tiroxina	No incluido		50-100		44							
Paso de yodo de la madre al feto	EAR= 75	-	50-75	-	4	-	25	-	25	-	50	-
Aumento del aclaramiento renal de yodo	No incluido		No incluido		No incluido							
Paso a la leche materna	-	EAR= 114	-	75-200	-	60	-	50	-	50	-	50
Requerimientos en población adulta (>20 años)	RDA= 150*	RDA= 150*	RNI= 150	RNI= 150	RNI= 150	RNI= 150	RI= 150	RI= 150	IDR= 150	IDR= 150	INR= 150	INR= 150
Total recomendado	RDA= 220	RDA= 290	RNI= 250	RNI= 250	AI= 200	AI= 200	RI= 175	RI= 200	IDR= 175	IDR= 200	INR= 200	INR= 200

*EAR 95 µg/día ± 2 SD = RDA 150; **Datos basados en los cálculos de Delange (2007).

AI: *Adequate Intake*; EAR: *Estimated Average Requirements*; IDR: *Ingesta Dietética de referencia*; INR: *Ingestas Nutricionales de Referencia*; RDA: *Recommended Dietary Allowance*; RI: *Recommended Intake*; RNI: *Recommended Nutrient Intake*.

4.2 Situación actual de la nutrición de yodo en España

Históricamente, España, como la mayoría de los países de Europa, ha sufrido intensamente los efectos de la deficiencia de yodo. Sin embargo, en la última década se ha observado un cambio sustancial y positivo respecto a la nutrición de yodo. Dos estudios realizados en muestras representativas de la población española acreditan este cambio. Un estudio realizado en más de 5000 personas mayores de 18 años mostraba una mediana de yoduria de 117 $\mu\text{g/l}$ (Soriquer et al., 2011) y en el realizado en una población infantil la mediana alcanzó los 173 $\mu\text{g/l}$ (Vila et al., 2016). En ambos casos se cumplen los criterios de una adecuada nutrición de yodo (IGN, 2021). No obstante, respecto al estudio de población adulta, cabe destacar, por un lado, que una mediana de 117 $\mu\text{g/l}$ implica que una parte importante de la población tiene una yoduria inferior a los 100 $\mu\text{g/l}$, y por otro, que la mediana de yoduria de las mujeres en edad fértil, aun siendo teóricamente adecuada, sería insuficiente en caso de gestación. No existe ningún estudio a nivel nacional sobre la nutrición de yodo en la población gestante.

En la última década, se han realizado varios estudios de ámbito local o autonómico que evalúan el estado nutricional del yodo en las mujeres gestantes en España, que muestran resultados dispares (Santiago et al., 2013) (Velasco et al., 2013) (Menéndez et al., 2014) (Torres et al., 2017) (Ollero et al., 2020) (González-Martínez et al., 2021) (Melero et al., 2021) (Murillo-Llorente et al., 2021) observándose que la mediana de yoduria oscila entre 57 y 242 $\mu\text{g/l}$ (Tabla 4).

Tabla 4. Consumo de sal yodada y utilización de medicamentos y complementos alimenticios yodados en el primer trimestre de la gestación en España. Datos de la última década

Referencia	Población	Número de gestantes incluidas	Mediana de yoduria* ($\mu\text{g/l}$)	Porcentaje de mujeres que consumen sal yodada (%)	Porcentaje de mujeres que reciben yoduro potásico (%)
Santiago et al. (2013)	Jaén	131	109	31,9	Aleatorización
Velasco et al. (2013)	Málaga	233	126	42,2	83,3
Menéndez et al. (2014)	Asturias	173	197	46,8	50,8
Torres et al. (2017)	Cataluña	945	172	35,7	46,8
Murillo-Llorente et al. (2021)	Valencia	261	57	49	70,5
Ollero et al. (2020)	Pamplona	400	242	55,3	98,5
González-Martínez et al. (2021)	Oviedo	318	171,5	51,1	87,08
Melero et al. (2021)	Madrid	2523	123**	40,5	8,7*** 57

*Se considera una adecuada nutrición de yodo de una población gestante cuando la mediana es mayor de 150 $\mu\text{g/l}$. **Media del consumo diario estimado de yodo. ***Pregestación.

5. Prevención de la deficiencia de yodo

5.1 Estrategia de prevención de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS (2007a) planteó el siguiente programa para el control y erradicación de la deficiencia de yodo:

1. Análisis de la situación (Prevalencia de la deficiencia de yodo y estudio del consumo de yodo).
2. Difusión de los resultados y beneficios de la erradicación de los “Trastornos causados por la Deficiencia de Yodo” entre los profesionales de la salud y la población.
3. Planificación de un programa de salud pública con equipos multidisciplinares de expertos y representantes de los Departamentos de Salud Pública.
4. Implicación de los agentes políticos.
5. Implementación del programa (Formación de profesionales, Implicación de la industria salinera y Campañas para la concienciación de la población).
6. Evaluación y monitorización periódica.

La OMS considera que el mejor método para la profilaxis de la deficiencia de yodo es el uso de la sal yodada por ser el alimento de más fácil acceso para toda la población. Además de ser eficaz, la profilaxis mediante la yodación de la sal es segura y coste-efectiva (OMS, 2014).

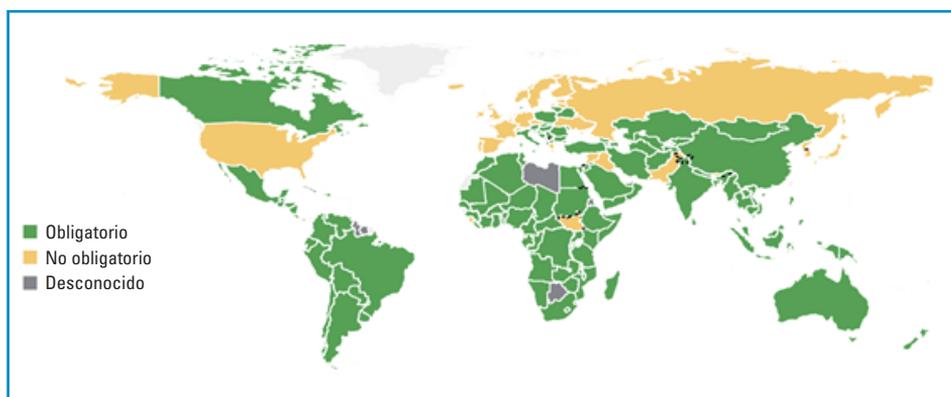


Figura 1. Mapa que muestra la obligatoriedad de utilización de sal yodada en el mundo. **Fuente:** (GFDx, 2023).

5.2 Estrategias de prevención de la deficiencia de yodo en Europa

En lo que se refiere al territorio europeo, las estrategias para la prevención de la deficiencia de yodo van ligadas principalmente al suministro, acceso y consumo de sal yodada por la población y se articulan a través de seis grandes retos (OMS, 2007a):

- Reforzar el seguimiento y la evaluación de los programas nacionales de prevención y control de la deficiencia de yodo en los países de la Unión Europea (UE), incluida la vigilancia de la situación del yodo en las poblaciones nacionales.
- Garantizar la aplicación sostenible de la Yodación Universal de la Sal (USI, *Universal Salt Iodization*) en todos los países de la UE, armonizando la legislación y los reglamentos pertinentes.
- Garantizar un control de calidad adecuado y procedimientos de garantía de calidad para reforzar el seguimiento de los alimentos enriquecidos con yodo, especialmente la yodación de la sal, desde el productor hasta el consumidor.

- Aumentar la concienciación de los dirigentes políticos y las autoridades sanitarias sobre las dimensiones sociales y de salud pública de la deficiencia de yodo y la necesidad de aplicar y mantener programas para su control.
- Educar al público sobre la necesidad de prevenir la deficiencia de yodo mediante el consumo de sal yodada, y así aumentar también la concienciación y la demanda de los consumidores.
- Considerar la posibilidad de suplementar con yodo a los grupos más susceptibles (mujeres embarazadas y niños pequeños) cuando no haya suficiente sal yodada y tener en cuenta las políticas de salud pública para reducir el consumo de sal.

Para ello, la UE plantea una estrategia de índole político con el desarrollo de los puntos anteriores enfocados en la erradicación de la deficiencia de yodo (OMS, 2007a):

1. Evaluación de la situación del yodo

En este apartado se considera clave tener una base de datos de yodo reciente de la población sobre la que basarse y así poder implementar un programa de control de la deficiencia de yodo en la misma.

2. Aplicación de la USI (*Universal Salt Iodization*)

Existe un acuerdo universal sobre la aplicación de programas de sal yodada en términos de USI ya que casi todos los países en Europa disponen de sal yodada que garantizan dichos programas en calidad y sostenibilidad en el marco de la legislación sobre este producto en cada país. Lo que se resalta es que la mayoría de estos programas son voluntarios por lo que la información y la concienciación sobre el problema de la deficiencia de yodo deben ser uniformes y no interrumpidos por altibajos políticos o sociales. Un condicionante actual radica en la disminución de la ingesta de sal por razones de salud (hipertensión arterial) y de las diferencias de los alimentos, en distintos países, en contenido de sal yodada y en las reglamentaciones y legislaciones nacionales.

Por lo tanto, una estrategia futura radica en la armonización de la legislación y reglamentación en materia de yodación y la uniformidad de criterios de los procesos de adición de yodo en alimentos.

3. Especial atención a lactantes y mujeres embarazadas

La focalización se centra en el aporte de yodo hacia las madres embarazadas y lactantes con el fin de que el feto, el neonato o el niño no sufran daños cerebrales o problemas de hormonas del tiroides que puedan estar provocados por la deficiencia de yodo y puedan suponer daños neurointelectuales irreversibles en el futuro.

4. Aplicación de estrategias alternativas para corregir la deficiencia de yodo

Para el programa de control de deficiencia de yodo resulta esencial la aplicación adecuada de la USI, sin embargo, es clave que todos los países la apliquen de forma adecuada y uniforme para

un ajuste adecuado de las cantidades de yodo sobre todo en mujeres embarazadas, lactantes y niños utilizando la yodación de la sal, la suplementación con aceite yodado u otros productos que contengan micronutrientes entre los que se incluya el yodo.

5. Seguimiento y evaluación

El control es clave para la erradicación de la deficiencia de yodo, por ello, la estrategia se basa en el seguimiento del estado de los niveles de yodo y la función tiroidea utilizando la mediana de la yoduria, así como un cribado neonatal de la TSH como medida de daño cerebral, con la colaboración de todos los países, con el fin de compensar y unificar capacidades analíticas.

Por otro lado, se considera esencial el seguimiento de la introducción del uso y aplicación de sal yodada en los hogares y en la industria alimentaria con el fin de vigilar el consumo de yodo y posible exceso de consumo, que también es un riesgo para la salud.

6. Legislación

Se indica que se necesita una legislación sobre la yodación de la sal, sobre los mecanismos de supervisión continua de dicha legislación, así como de estrategias de información de la necesidad del uso de la sal yodada para convencer a poblaciones consumidoras escépticas frente a estos programas y que prefieren productos que aporten sal natural, la cual no está yodada.

7. Impacto económico

Está demostrado que los programas de control del yodo son muy rentables y redundan en la productividad económica y en las capacidades neurointelectuales nacionales, pero dichos estudios son muy escasos, por lo que se requiere una promoción de los mismos.

8. Promoción y asociación

Desarrollar una estrategia de promoción, educación y comunicación sobre la importancia de la prevención de la deficiencia de yodo dirigida al público, las autoridades sanitarias nacionales y la industria alimentaria.

En consonancia con estas estrategias desarrolladas por la UE se encuentra la Declaración de Cracovia lanzada en el año 2018 por el Consorcio EUthyroid (EUthyroid Consortium, 2018), en la que se pone de relieve la amenaza de los trastornos por deficiencia de yodo para la salud mundial de las personas y la diversidad de los efectos adversos que llevan a una carga significativa en los sistemas de salud pública. Además, se afirma que dichos trastornos reciben poca atención por parte de los legisladores, los líderes de opinión y el público, por lo que se muestra una preocupación en el interés político de estrategias de salud pública contra los trastornos por déficit de yodo en las poblaciones europeas (Vila et al., 2020).

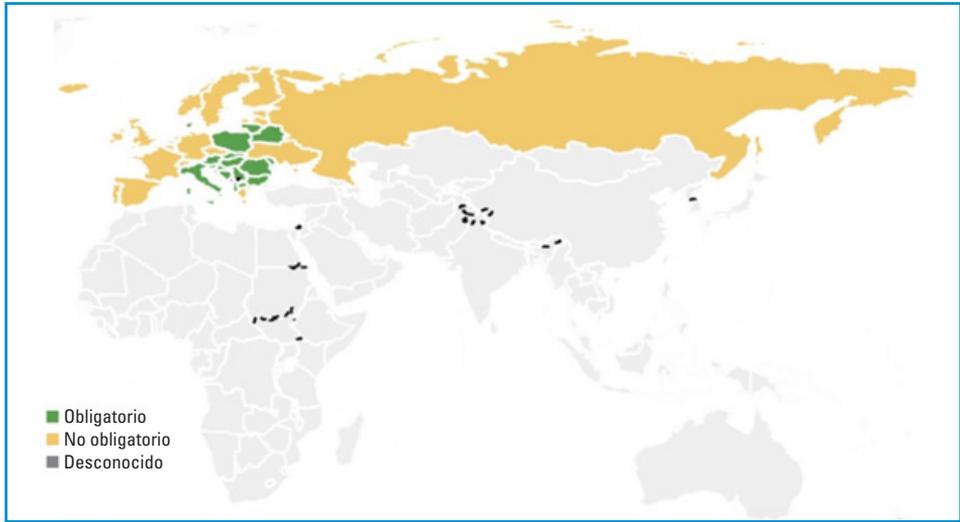


Figura 2. Mapa que muestra la obligatoriedad de utilización de sal yodada en Europa. **Fuente:** (GFDx, 2023).

En la siguiente tabla (Tabla 5) se muestran las estrategias llevadas a cabo, en relación con la sal yodada, en algunos países de la UE, así como la normativa que las ampara.

Tabla 5. Estrategias relativas a la yodación de la sal en los países de la Unión Europea

País	Yodación obligatoria de la sal	Normativa	Descripción
Alemania	No	Ordenanza de aprobación de aditivos de 1981 (ZZuIV 1981) Ordenanza sobre la transición a la nueva ley de aditivos (ZRÜV) de 1998 Ordenanza de aprobación de aditivos de 1998	La sal de mesa yodada se comercializa legalmente como "sal de mesa yodada". El contenido de yodo, incluido el contenido natural, debe ser como mínimo de 15 mg/kg y como máximo de 25 mg/kg. Solo los compuestos de yodato de sodio y yodato de potasio están permitidos para la yodación
Austria	Sí	Ley Federal de Comercio de Sal de Mesa (Ley de Sal de Mesa) StF: BGBl 112/1963 (modificada por la Ley federal de 22 de julio de 1999)	La yodación obligatoria de la sal de mesa fue regulada por primera vez por esta ley en 1963 y en 1990 aumentó de 10 mg/kg a 20 mg/kg en forma de yoduro de potasio o yodato de potasio. En 1999 se llevó a cabo una nueva modificación de la ley y, desde entonces, el contenido total de yodo en la sal yodada ha sido de al menos 15 mg y de 20 mg por kg de sal de mesa como máximo. La nota "yodada" y la forma de la yodación deben aparecer en el etiquetado de los alimentos. En panadería y productos de confitería solo se puede utilizar sal de mesa yodada
Bulgaria	Sí	Decreto 23, de 30 de enero de 2001, sobre los requisitos para la composición y las características de la sal con fines alimentarios Decreto 148, de 23 de julio de 2010, por el que se modifica y complementa el Decreto sobre los requisitos de composición y características de la sal con fines alimentarios	La normativa establece unos niveles de yodato potásico en sal para alimentación de 28-55 mg/kg. Solo la sal enriquecida con yodato potásico podrá usarse para fines alimentarios
Croacia	Sí	Ordenanza sobre la sal (NN 70/2019)	Cantidad de yodo que debe contener la sal para consumo humano: 15-23 mg de yodo por kilogramo de producto. Es obligatorio el uso de sal yodada en la industria alimentaria excepto en los casos en que la sal no pueda ser yodada por razones tecnológicas y/o cuando el proceso de producción de alimentos no permita el uso de sal yodada. En estos casos, en el etiquetado aparecerá la advertencia: "Sal no yodada. La ingesta adecuada de yodo es necesaria para el normal funcionamiento del organismo"

Tabla 5. Estrategias relativas a la yodación de la sal en los países de la Unión Europea		Yodación obligatoria de la sal	Normativa	Descripción
País				
España	No	Real Decreto 1424/1983, de 27 de abril, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la obtención, circulación y venta de la sal y salmueras comestibles	Sales especiales: Son aquellas constituidas por sal refinada, a las que se les ha agregado diversas sustancias autorizadas por la Dirección General de la Salud Pública y que se declararán en la rotulación de los envases. Entre ellas se distingue: Sal yodada: Es la sal a la que se le ha añadido yoduro potásico, yodato potásico, u otro derivado yodado autorizado por la Dirección General de Salud Pública, en la proporción conveniente para que el producto terminado contenga 60 mg de yodo por kg de sal, admitiéndose una tolerancia del 15 %	
Francia	No	Orden de 24 de abril del 2007 relativas a sustancias de aporte nutricional que pueden ser utilizadas para la suplementación de sales destinadas al consumo humano Directiva 2002/46/EC, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios Orden de 9 de mayo de 2006 relativa a los nutrientes que pueden utilizarse en la fabricación de complementos alimenticios	La sal de la calidad alimentaria, no destinada a la industria alimentaria, podrá yodarse añadiendo yodato de potasio, yodato de sodio, yoduro de sodio o yoduro de potasio, en la proporción de 15 a 20 mg/kg (expresada en yodo) con una serie de condiciones recogidas en la norma	
Grecia	No	Código Nacional para Alimentos y Bebidas	El contenido de yodato de potasio en la sal debe ser 40-60 ppm. A pesar de que la yodación universal de la sal no es obligatoria en este país, durante décadas se ha implementado esta medida como estrategia profiláctica del déficit de yodo en la población	
Hungría	Sí	Decreto 37/2014 (30 abril) sobre normas de salud nutricional para la restauración pública Estándar No. MSZ-01-10007 sobre sal comestible (cloruro sódico)	Solo se puede utilizar sal de mesa yodada según la norma MSZ-01-10007 para la preparación de las comidas que se ofrecen en la restauración pública. Si el contenido de yodo del agua de bebida utilizada para la preparación de alimentos supera el límite permisible, el responsable del organismo público correspondiente podrá conceder una exención del cumplimiento de la obligación antes mencionada en un procedimiento iniciado a solicitud del interesado. La aplicación de la Norma No. MSZ-01-10007 titulada "Sal comestible (cloruro de sodio)" no es obligatoria, sin embargo, si la industria alimentaria se refiere a ella, debe cumplir con sus disposiciones. Según la citada norma, la sal yodada es la sal enriquecida con yoduro de potasio (KI) o yodato de potasio (KIO ₃). (Contenido de yoduro de potasio (KI) en el caso de sal yodada, máximo 25,0 mg/kg; contenido de KI en el caso de sal yodada, expresado en KIO ₃ , máximo 32,2 mg/kg)	

Tabla 5. Estrategias relativas a la yodación de la sal en los países de la Unión Europea

País	Yodación obligatoria de la sal	Normativa	Descripción
Lituania	Sí	Orden No V-1639 del Ministerio de Salud de la República de Lituania, de 9 de julio de 2021, sobre el uso de sal de mesa que contiene yodo en la producción de productos alimenticios (TAR, 09-07-2021, No 15687)	<p>La sal de mesa debe contener 20-40 mg/kg de yodo cuando se utiliza en la producción de alimentos para compensar la carencia de yodo; solo la sal de mesa que contenga 20-40 mg/kg de yodo puede utilizarse en la producción de pan y productos de pastelería y en la producción de alimentos suministrados por empresas de restauración colectiva.</p> <p>La sal de mesa que contenga 20-40 mg/kg de yodo que se venda en el comercio minorista debe etiquetarse adecuadamente y según la normativa</p>
Montenegro	Sí	Gaceta Oficial de Montenegro, No. 010/20 de 28 de febrero de 2020, sobre la calidad de la sal para consumo y producción industrial	Se establece una cantidad de 20-30 mg de yodo (yodato de potasio) en la sal
Países Bajos	No	Decreto sobre la adición de micronutrientes a los productos alimenticios de 24 de mayo de 1996 (Stb. 1996, 311)	<p>Los compuestos de yodo pueden estar presentes en los siguientes alimentos y bebidas (de acuerdo con las condiciones especificadas en la norma):</p> <p>a. En el pan, los sucedáneos del pan y otros productos de panadería, únicamente mediante la adición a dichos productos de sal de panadería que no contenga más de 65 mg de yodo por kg de sal.</p> <p>b. En otros productos alimenticios y bebidas: hasta un contenido de no más de 25 mg de yodo por kg de sal.</p> <p>Esto último no se aplicará a los productos no procesados y bebidas con un contenido de alcohol superior al 1,2 % por volumen a que se refiere el artículo 4 del Reglamento (CE) N° 1925/2006</p>
Polonia	Sí	Reglamento del Ministro de Salud de 16 de septiembre de 2010 sobre sustancias de enriquecimiento añadidas a los alimentos (Revista de Leyes de 2010, No. 174, ítem 1184).	La sal destinada al consumo humano debe estar enriquecida con yoduro de potasio o yodato de potasio, de manera que 100 g de sal de mesa contengan 2,3 mg de yodo (\pm 0,77), lo que corresponde a 30 (\pm 10) mg de yoduro de potasio o 39 (\pm 13) mg de yodato de potasio en 1 kg de sal de mesa
Portugal	No	Dirección General de Educación. Circular n° 3/DSEEA5/DGE/2013 - directrices sobre menús escolares y cafeterías Directriz n° 011/2013 Dirección General de Salud sobre: ingesta de yodo en mujeres durante la precepción, el embarazo y la lactancia	Obligatoriedad del uso de sal yodada en los comedores escolares. Recomendación, para las mujeres en periodo de precepción, embarazo y lactancia, de suplementación con yodo en forma de yoduro de potasio (150-200 μ g/día)

Tabla 5. Estrategias relativas a la yodación de la sal en los países de la Unión Europea

País	Yodación obligatoria de la sal	Normativa	Descripción
República Checa	No	Decreto No. 398/2016 Sb., sobre los requisitos para espacias, sal comestible, productos deshidratados, condimentos, salsas frías, aderezos y mostaza	Sal de mesa con yodo: 27±7 mg de yodo por kg de sal. A pesar de no ser obligatorio el uso de sal yodada en la industria alimentaria, esta es una práctica bastante común.
República de Eslovaquia	Sí	Decreto del Ministerio de Agricultura de la República Eslovaca y del Ministerio de Salud de la República Eslovaca del 15 de marzo de 2004 No. 608/8/2004-100 por el que se emite el Capítulo del Código Alimentario de Eslovaquia sobre un ingrediente particular de los productos alimenticios (fortificación de la sal comestible con yoduro de potasio y yodato de potasio) Decreto N° 309/2015 del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural de la República Eslovaca sobre bocadillos, sal comestible, alimentos deshidratados, preparaciones para sopas y condimentos	Sal de mesa yodada: mezcla de cloruro de sodio con yoduro de potasio o con yodato de potasio. La cantidad máxima permitida de yoduro de potasio o yodato de potasio en la sal comestible yodada después de la conversión a yoduro de potasio es de 35 mg/kg. La cantidad más baja de yoduro de potasio o yodato de potasio en la sal de mesa yodada después de la conversión a yoduro de potasio es de 15 mg/kg
Rumanía	Sí	Acuerdo del Gobierno Nacional N° 568/2002 sobre el enriquecimiento con yodo de la sal destinada al consumo humano, piensos e industria alimentaria.	Yodación obligatoria de la sal destinada al consumo humano, piensos e industria alimentaria
Suecia	No	-	La Agencia Sueca de Alimentos alienta a la industria alimentaria a utilizar sal yodada, dado que no es obligatorio
Suiza	No	RS 817.022.32 - Ordenanza del Distrito Federal Suizo del 16 de diciembre de 2016 sobre la adición de vitaminas, sales minerales y otras sustancias determinadas a los productos alimenticios	Se permite el enriquecimiento de la sal con yodo en el rango de 20-40 mg/kg como yoduro o yodato. Etiquetado: el uso de sal yodada está permitido en los alimentos procesados pero debe declararse. La Oficina Federal de la Seguridad Alimentaria y Veterinaria (FSVO) monitoriza los niveles de sal en el pan, pero también la sal yodada en el pan. Esto anima a las industrias a utilizarlo

En cuanto a la evaluación de riesgos sobre la deficiencia de yodo, en varios países de la UE, entre los que se encuentran, por ejemplo, Alemania (BFR, 2021, 2022), Portugal (Limbert et al., 2012) (Costa Leite et al., 2017) (Ferreira et al., 2021) (Pinheiro et al., 2021) (Carvalho et al., 2022) (Lopes et al., 2022) (Matta Coelho et al., 2022), Países Bajos (Verkaik-Kloosterman et al., 2017) (Bath et al., 2022), Grecia (Zois et al., 2003) (Koukkou et al., 2017), Polonia (Trofimiuk-Müldner et al., 2020), Estonia, Hungría, Montenegro o España (Soriguer et al., 2012) (Vila et al., 2016), se han llevado a cabo estudios sobre la ingesta de yodo en la población, especialmente en los grupos considerados de riesgo por déficit de este elemento, como son las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia y los niños. En algunos casos, los estudios han analizado la relación entre el consumo de sal yodada (encuestas poblacionales) y los niveles de yodo en orina de estos grupos de riesgo, así como la relación entre el consumo de sal yodada y su impacto sobre enfermedades o trastornos por déficit de yodo. Además, en algunos países, como Países Bajos (Vellinga et al., 2022), Francia (ANSES, 2018), Austria (AGES, 2021) o España (AESAN, 2012, 2021b), se han elaborado informes de evaluación de riesgos sobre el consumo de algas y el riesgo que puede suponer la ingesta excesiva de yodo a través de estos alimentos.

Además, las instituciones públicas con competencias en materia de seguridad alimentaria de diversos países de la UE, como Bulgaria, República Checa, Alemania, Grecia o Suiza, entre otros, han desarrollado diferentes estrategias de comunicación y actuaciones para fomentar la información, la educación y la promoción de la salud en el ámbito de la nutrición, en concreto, sobre la ingesta adecuada de yodo, especialmente en mujeres embarazadas y lactantes, con el fin concienciar a la población sobre los riesgos y las consecuencias, tanto del déficit como del exceso de yodo, a través de los medios de comunicación, de las páginas web de organismos oficiales o mediante la distribución de material informativo a través de los profesionales sanitarios.

Como estrategia segura y eficaz para la prevención y el control de los trastornos causados por la deficiencia de yodo, la OMS recomienda enriquecer con yodo toda la sal de calidad alimentaria que se utiliza en los hogares y en la elaboración de los alimentos (OMS, 2014, 2022). Además, afirma, no solo que esta estrategia es compatible con las medidas destinadas a la reducción de la ingesta de sodio con el fin de reducir la presión arterial y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, sino que se trata de medidas rentables y de gran beneficio para la salud pública (OMS, 2022, 2023).

Aunque la OMS recomienda que la sal yodada sea de uso universal, España, al igual que otros muchos países optó por el consumo voluntario. En España, la comercialización de la sal yodada fue autorizada en abril de 1983 por el Real Decreto 1424/1983 (BOE, 1983). En éste se aprobaba la reglamentación técnico-sanitaria para la obtención, circulación y venta de sal y salmueras comestibles, que define la sal yodada como aquella a la que *“se le ha añadido yoduro potásico, yodato potásico, u otro derivado yodado autorizado por la Dirección General de Salud Pública, en la proporción conveniente para que el producto terminado contenga 60 miligramos de yodo por kilogramo de sal, admitiéndose una tolerancia del 15 por 100”*. Dicha concentración supera la del resto de los países europeos, a excepción de la sal que se utiliza en Países Bajos para la elaboración del pan (Gerasimov, 2009). Ello facilita la recomendación de reducir el consumo de sal (AESAN, 2022) (OMS, 2023) al

tiempo que se aconseja que se consuma sal yodada, por lo que, con una mínima cantidad, en torno a 2 g, se cubrirían las necesidades de yodo de buena parte de la población.

El uso voluntario de la sal yodada precisa de campañas que expliquen a la población la necesidad de consumir este tipo de sal en lugar de la sal común o marina. Estas campañas debieran estar inmersas en un programa de salud pública, tal como indica la OMS (2007a). En España se autorizó la comercialización de la sal yodada, pero no se acompañó en ese momento de una campaña informativa que pudiera tener un impacto significativo para la población, ni se tradujo en acciones concretas a nivel estatal para la implementación de las directrices propuestas por la OMS. En 2003, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó unas resoluciones que recomendaban el consumo de alimentos ricos en yodo, como el pescado, los lácteos y la sal yodada (CISNS, 2003). Además, indicaba la importancia de garantizar una adecuada yodación de la mujer gestante o lactante mediante el aporte de yoduro potásico. También se recomendó el uso exclusivo de sal yodada en los comedores escolares de todas las comunidades autónomas (CCAA), hecho que no se ha generalizado (Vila et al., 2020). Aunque se confeccionó un excelente material y se realizó una importante distribución, la acción fue puntual y no se prolongó en el tiempo. En el año 2004 se autoriza la comercialización del yoduro potásico, como medicamento, por parte de la Dirección General de Farmacia y la Agencia Española del Medicamento, para ser administrado a la mujer embarazada y lactante, incluyéndose en la financiación pública del Sistema Nacional de Salud. La aprobación de este medicamento ha permitido y permite proteger de la DY a una buena parte de las mujeres gestantes de España. En 2004, la Dirección General de Salud Pública, de acuerdo con el grupo de trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), realizó una campaña de sensibilización e información dirigida a profesionales sanitarios, a mujeres embarazadas y a la población general.

En 2006, a propuesta del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, el Consejo de Ministros aprobó el Plan Estratégico Nacional de Infancia y Adolescencia 2006-2009 que incluía, en el pliego de medidas: *“Impulsar acciones para la prevención de espina bífida y erradicación de los trastornos de déficit de yodo, que impida las graves consecuencias que esta carencia produce en niños, niñas y adultos”* (MTAS, 2006).

Por otro lado, la transferencia de las competencias en materia de Sanidad a las diferentes CCAA ha hecho que éstas pudieran implementar Programas de Salud Pública para la prevención de la DY, sin embargo, su papel ha sido muy desigual. En Asturias, País Vasco, Cataluña y Galicia se han llevado a cabo Programas de Salud Pública claramente definidos, aunque cabe resaltar que ha sido Asturias la Comunidad Autónoma en la que los planes de prevención y de control de la DY se han mantenido casi hasta la actualidad. Una acción destacable fue la obligatoriedad del uso de la sal yodada en los comedores escolares en las CCAA de Andalucía, Galicia y Asturias (Vila et al., 2020). En otras CCAA como Andalucía, Aragón, Extremadura o Madrid, se han realizado acciones aisladas no incluidas en un Programa integrado de Salud Pública. Por último, cabe destacar que algunas CCAA, como Cantabria o La Rioja, carecen de estudios epidemiológicos.

6. Consumo de yodo en España y en otros países europeos

6.1 Sal yodada

Tal como ocurre en otros países europeos, en España, la yodación de la sal y su utilización es voluntaria. Hace, aproximadamente, 10 años se llevaron a cabo dos trabajos que estimaron su consumo en la población española. En el estudio Di@bet, realizado en más de 4000 personas adultas, se observó un consumo de sal yodada entre el 43,9 % de la población evaluada (Soriguer et al., 2012). Posteriormente, con el estudio Tirokid (Vila et al., 2016), realizado en población infantil de 6-7 años de edad, se observó un consumo de sal yodada del 69,8 %. La diferencia entre ambos resultados puede deberse a que en el estudio Dia@bet la encuesta se realizaba en una consulta ambulatoria. En cambio, en el estudio Tirokid la encuesta la contestaban los padres en el propio domicilio y se hacía hincapié en que mirasen la etiqueta del paquete de la sal que consumían. Aunque en el estudio Tirokid el tamaño muestral no estaba calculado para el análisis por CCAA, el consumo de sal yodada oscilaba entre 59,6 % en la Comunidad de Madrid y el 80,4 % en Aragón. La gran mayoría de resultados, globales de España o por comunidades autónomas, están lejos de lo que recomienda la OMS (2007a): más del 90 % de los hogares debiera consumir sal yodada.

Respecto al consumo de sal yodada entre la población gestante, no existe ningún estudio que abarque todo el territorio español. En la última década se han publicado diversos estudios que ilustran su consumo (Tabla 4) en algunas provincias o autonomías, observándose que este oscila entre el 32 y el 55 %, quedando muy lejos de lo que recomienda la OMS. No hay información reciente sobre la situación de las mujeres en el periodo de lactancia. En un estudio realizado en Cataluña se observó un significativo aumento del uso de sal yodada desde el primer al tercer trimestre (del 35,7 al 87,6 %) cuando se ejerce una acción educativa por parte de las matronas (Torres et al., 2020). Es probable que, si se realizan cambios durante el embarazo, éstos persistan después del parto. Sin embargo, no hay datos al respecto en nuestro medio.

En resumen, el consumo de sal yodada en España, en su gran mayoría, es inferior a lo que recomienda la OMS, tanto en la población general como específicamente en la población gestante. Por otra parte, como se ha dicho, la concentración de yodo en la sal es de las más elevadas de Europa (60 ppm), ello permite que con una ingesta de sal a una cantidad limitada (en torno a 2 g) se puedan alcanzar los requerimientos necesarios de yodo.

Un aspecto poco valorado y de enorme importancia es la calidad de la yodación de la sal. En España hay pocos datos al respecto, pero destaca un estudio publicado en 1999 (Donnay et al., 1999) en el que se estudiaron 27 paquetes de sal yodada obtenidos de distintos comercios de la provincia de Cuenca. Aceptando como adecuado un contenido de yodo de 60 mg de yodo por kg de sal, admitiéndose una tolerancia del 15 %, se observó que el 60 % de la "sal yodada" estaba infra-yodada y el 25 %, supra-yodada. Este estudio se llevó a cabo tras observar que persistía la deficiencia de yodo aún después de haber realizado una intensa campaña para promover el consumo de sal yodada en lugar de sal común o no yodada. Más recientemente, un estudio comunicado en el Congreso Europeo de Endocrinología (si bien no publicado) (Arosa et al., 2017) analizó 162 muestras de paquetes de sal de diferentes comunidades autónomas y mostró que el 67 % de sales con yoduro estaban fuera de rango (51-60 µg/g); en el caso de los que contenían yodato, el porcentaje de inadecuación

fue del 43 %. Además de los problemas por una deficiente yodación de la sal, cabría considerar las pérdidas de yodo que pueden producirse por una deficiente conservación en los domicilios o bien según los diferentes tipos de cocción. En este sentido, al promover el cambio de la sal común por la sal yodada, debiera también informarse de cómo reducir las pérdidas de yodo de la sal yodada.

No existen datos en nuestro medio sobre la utilización de sal yodada por la industria alimentaria, que debe aparecer como tal en el etiquetado, de acuerdo con el Reglamento (UE) N° 1169/2011 (UE, 2011).

6.2 Leche y productos lácteos

La leche y los productos lácteos representan un aporte importante de yodo en la población europea debido a su relevancia y frecuencia del consumo de estos alimentos. El contenido de yodo de la leche varía considerablemente de un país a otro, lo que probablemente se deba a las diferencias en las prácticas agrícolas. Por ejemplo, la leche del Reino Unido tiene una concentración de yodo (427 µg/l) relativamente alta en comparación con otros países: aporta 85 µg de yodo por vaso de leche (200 ml), lo que constituye aproximadamente entre el 57 y el 34 % de la ingesta de yodo recomendada por la OMS para adultos (150 µg/día) y mujeres embarazadas (250 µg/día), respectivamente (OMS, 2007a) (Witard et al., 2022).

En Europa, el consumo medio de leche y productos lácteos en adultos oscila entre 180 y 450 g/ persona/día (Tabla 6) (Van der Reijden et al., 2017).

Tabla 6. Consumo total de leche y productos lácteos en la población adulta de algunos países europeos y su contribución a la cantidad diaria recomendada de yodo para adultos		
País y año de la encuesta	Consumo medio de lácteos per cápita en la población adulta (g/día)	Contribución a las necesidades diarias de yodo (%) con respecto a las recomendaciones de la OMS (2007a)
Menor consumo total de lácteos	<300 g/día	
Francia (2014; 2015)	184	13-26
Italia (2005; 2006)	190	13-27
Alemania (2012; 2013)	191	13-27
Suiza (2014; 2015)	215	15-31
Reino Unido (2008; 2012)	239	16-34
Irlanda (2011)	268	18-38
Suecia (2010; 2011)	280	19-40
Mayor consumo total de lácteos	≥300 g/día	
Dinamarca (2003; 2008)	324	22-46
Países Bajos (2012; 2014)	352	24-50
Finlandia (2007)	357	24-51
España (2006)	379	26-54
Noruega (2010; 2011)	382	26-54
Islandia (2002)	393	27-56

La contribución de la leche y los productos lácteos a la ingesta diaria de yodo recomendada oscila entre el 13 y el 40 % en las ingestas de lácteos más bajas (<300 g/día) y entre el 22 y el 64 % en las ingestas de lácteos más altas (≥300 mg/día). Por lo tanto, la leche y los productos lácteos probablemente desempeñan un papel importante como fuentes de yodo en muchos países. Por otro lado, conviene tener en cuenta que en la mayoría de los países la ingesta de queso sólo representa un 5-10 % de la ingesta total de leche y productos lácteos (Van der Reijden et al., 2017).

En los últimos años se ha observado un descenso en el consumo de leche y productos lácteos en niños y adolescentes de varios países, incluido España. Otros estudios también observaron que la ingesta de leche y productos lácteos disminuye con la edad, y los hombres tienden a tener una ingesta ligeramente superior a la de las mujeres. Sin embargo, estos patrones no fueron concluyentes para todos los países (Fernández et al., 2017) (Van der Reijden et al., 2017).

En una revisión reciente llevada a cabo en el Reino Unido (Witard et al., 2022) se destaca que el consumo de leche y productos lácteos aporta el 51 % de la ingesta total de yodo en los niños británicos de 4 a 10 años. Por el contrario, se ha informado de que el 27 % de las niñas de 11 a 18 años tienen una ingesta baja de yodo (NDNS, 2018) y las mujeres embarazadas están clasificadas como deficientes, especialmente si no reciben suplementación con yodo (Bath et al., 2015). En este estudio se observó que la ingesta de leche estaba significativamente asociada con el estado de yodo en las mujeres embarazadas (mediana de la relación yodo:creatinina en mujeres con una ingesta de leche de 140 *versus* 280 ml/día: 72 frente a 150 µg/g), mientras que la ingesta de marisco no lo estaba. Otros estudios realizados en mujeres adolescentes muestran también una asociación entre el estado nutricional del yodo y la ingesta de leche, pero no de otros alimentos, como el pescado (Mullan et al., 2020).

El hecho de que la ingesta de leche sea menor en los adultos que en los niños es problemático para la evaluación de la población en su conjunto. La OMS recomienda que el estado nutricional de yodo en la población se lleve a cabo mediante la evaluación de los niños en edad escolar. Esto puede llevar a una sobreestimación de la ingesta de yodo si otros grupos de población especialmente vulnerables, como las mujeres embarazadas, realizan una ingesta menor de lácteos.

6.3 Otros alimentos

En el año 2022 se publicó una revisión sistemática (Bath et al., 2022) que incluye un total de 57 investigaciones previas publicadas, que incluían, a su vez, 22 estudios epidemiológicos a nivel nacional y 35 estudios locales que evalúan la ingesta de yodo a nivel nacional en población infantil con edad ≤10 años (n= 11), de 11 a 17 años (n= 12) y de adultos (n= 15). En el caso de las mujeres embarazadas solo se disponía de datos a nivel local. Se evaluó el papel de 8 grupos de alimentos como fuentes de yodo: 1) leche y productos lácteos; 2) pescado; 3) cereales; 4) huevo; 5) carne y aves de corral; 6) frutas, hortalizas y patatas; 7) bebidas, incluidas las alcohólicas; y 8) varios (que incluye los condimentos y puede incluir la sal yodada si se declara). Esta revisión puso de manifiesto que, a pesar de que la principal fuente de yodo natural en alimentos es la leche y los productos lácteos, también existen fuentes de yodo procedentes de otros alimentos como el pescado, y el pan en algunos países por el uso de sal yodada. Este hecho pone en riesgo de deficiencia de yodo a individuos de

la población que evitan estos alimentos, como los veganos, los vegetarianos y las personas con intolerancia al gluten o a la lactosa.

El consumo de yodo procedente de otros alimentos diferentes a la sal yodada y a los productos lácteos y, por tanto, su contribución a la dieta, depende en gran medida del país considerado, del grupo de edad, y del género en cada país. Concretamente, a pesar de que la leche aporta más de la mitad de la ingesta de yodo de los niños en Noruega y Reino Unido, y más de un tercio de la ingesta de los adultos en Finlandia, Noruega, Reino Unido e Irlanda, en Bélgica e Irlanda el pan y los cereales aportan entre el 49 y el 59 % de la ingesta de yodo (niños y adultos) por el uso de sal yodada en el pan. En el caso de que no se emplee sal yodada en estos productos, el aporte se reduce al 12 % del total en Reino Unido y solo el 2 % en España para adultos. También hay que poner de relieve que el pescado aporta el 47 % del yodo a la dieta de adultos en Islandia, el 32 % en España (AESAN, 2015) y el 21 % en Noruega, pero en los demás países aporta <15 %. En los niños, el pescado aporta el 18 % de la ingesta en Noruega, pero contribuye en un 10 % en países como el Reino Unido.

Por último, los huevos son una fuente importante de yodo en adultos en España, aportando el 13 % (AESAN, 2011). En otros países, los huevos aportan entre el 2 y el 7 % de la ingesta de yodo (Bath et al., 2022).

6.4 Declaraciones nutricionales y de propiedades saludables de alimentos que contienen yodo

El etiquetado, la presentación y la publicidad de un número cada vez mayor de alimentos contienen declaraciones nutricionales y de propiedades saludables. El principal objetivo de la legislación europea que lo regula es garantizar un elevado nivel de protección de los consumidores y facilitar que éstos elijan la opción más saludable entre los diferentes alimentos. Además, existe una normativa europea que garantiza que las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables que se hagan sean veraces, claras, fiables y útiles para el consumidor. Las declaraciones son voluntarias, es decir, no forman parte de las menciones obligatorias que deben figurar en el etiquetado de los alimentos. No obstante, si un operador alimentario decide utilizarlas, debe hacerlo cumpliendo las condiciones de uso establecidas para cada una de ellas y, además, deben ser conformes a unas reglas claramente establecidas en la normativa vigente. De forma general, es importante conocer que todas las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables que se encuentran autorizadas han tenido que someterse previamente a un procedimiento en el que se tiene que demostrar que están basadas en datos científicos sólidos que son evaluados por la EFSA y autorizadas a nivel europeo (AESAN, 2021a).

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento (CE) N° 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos (UE, 2006), podrán utilizarse las siguientes declaraciones nutricionales relativas al yodo en aquellos alimentos que cumplan las condiciones de uso que figuran en dicha norma europea y que se resumen a continuación (Tabla 7).

Tabla 7. Declaraciones nutricionales de alimentos que contienen yodo	
Declaración nutricional	Condiciones de uso de la declaración
Fuente de yodo	Solamente podrá declararse que un alimento es una "Fuente de yodo", así como efectuarse cualquier otra declaración que pueda tener el mismo significado para el consumidor, si el producto contiene 22,5 µg de yodo por cada 100 g o 100 ml, en el caso de alimentos distintos de bebidas, y 11,25 µg de yodo por cada 100 ml en el caso de las bebidas
Alto contenido de yodo	Solamente podrá declararse que un alimento posee un "Alto contenido de yodo", así como efectuarse cualquier otra declaración que pueda tener el mismo significado para el consumidor, si el producto contiene como mínimo dos veces el valor de la "Fuente de yodo"
Contiene yodo	Solamente podrá declararse que un alimento "contiene yodo" en las condiciones correspondientes a la declaración "Fuente de yodo"

En cuanto a las propiedades saludables de los alimentos con yodo, el Reglamento (UE) N° 432/2012 por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos (UE, 2012), indica que la declaración de dichas propiedades (Tabla 8) podrá utilizarse en aquellos alimentos que sean "Fuente de yodo" o en los que se indique "Alto contenido en yodo" o "Contiene yodo", conforme a lo establecido en el Reglamento (CE) N° 1924/2006 (UE, 2006).

Tabla 8. Declaraciones de propiedades saludables de alimentos que contienen yodo
El yodo contribuye a la función cognitiva normal
El yodo contribuye al metabolismo energético normal
El yodo contribuye al funcionamiento normal del sistema nervioso
El yodo contribuye al mantenimiento de la piel en condiciones normales
El yodo contribuye a la producción normal de hormonas tiroideas y a la función tiroidea normal
El yodo contribuye al crecimiento normal de los niños

6.5 Suplementación con yodo

La relevancia del yodo en el embarazo y la dificultad para asegurar un estado nutricional adecuado en todas las gestantes, con el riesgo para la salud fetal que conlleva una posible deficiencia, podría justificar, en algunos casos, la suplementación con este elemento, bien en forma de complemento alimenticio o como medicamento.

La autorización por la AEMPS, en el año 2004, de medicamentos con yoduro potásico como principio activo para la mujer embarazada y lactante, supuso un cambio muy significativo en la prevención de la deficiencia de yodo en esta población. Sin embargo, a medida que la nutrición de yodo de la población fue mejorando (Soriguer et al., 2012) (Vila et al., 2016) se planteó la disyuntiva de la necesidad de realizar una suplementación universal, es decir: a todas las mujeres embarazadas *versus* una suplementación individualizada dirigida a poblaciones de riesgo con bajo consumo de yodo. En el año 2014, el grupo de trabajo de Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo

y Disfunción Tiroidea de la SEEN, con alguna discordancia en su seno, publicó un documento de posicionamiento en el que se defendía la universalización (Donnay et al., 2014). Poco antes, en el año 2012, a raíz de un taller sobre este tema, se elaboró el Documento de Bilbao (Jalón et al., 2012) que defendía la individualización. También en 2014, en la “Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio” editada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se realizó la siguiente recomendación: “*Se sugiere la suplementación farmacológica durante la gestación con yoduro potásico a dosis de 200 µg/día en aquellas mujeres que no alcanzan las cantidades diarias recomendadas de ingesta de yodo con su dieta (3 raciones de leche y derivados lácteos + 2 g de sal yodada)*” (MSSSI, 2014).

El yodo también se puede administrar por medio de complementos alimenticios que contienen vitaminas, minerales y oligoelementos que suelen aportar habitualmente una dosis de 150 µg de yodo.

Las recomendaciones de la OMS con respecto a la suplementación con yodo durante la gestación (OMS, 2007c), se establecen en función de la situación de nutrición de yodo de cada país:

- Categoría 1: 90 % de las familias consumen sal yodada desde hace más de 2 años. Toda la sal está yodada. Mediana de yoduria >100 µg/l:
No es preciso realizar una suplementación universal.
- Categoría 2: 20-90 % de las familias consumen sal yodada y no toda la sal está yodada. Mediana de yoduria <100 µg/l:
Suplementar.
- Categoría 3: <20 % familias consumen sal yodada y no es fácil acceder a ella. Mediana de yoduria <20 µg/l:
Suplementar.

En el mismo documento cabe destacar el siguiente comentario: “*Sin embargo, la Consulta reconoció que tiene limitaciones ya que la prevalencia de hogares a los que llega la sal yodada a nivel nacional puede enmascarar variaciones dentro de los países entre regiones o distritos: algunos pueden haber logrado la yodación universal de la sal, pero este puede no ser el caso a nivel nacional mientras que algunas regiones o distritos pueden no haber llegado a la yodación universal de la sal aunque el país sí. En otras palabras, la política sobre suplementación con yodo para mujeres embarazadas y niños pequeños debe ajustarse en la medida de lo posible, para tener en cuenta tales variaciones dentro del país. Esto puede requerir una evaluación de la cobertura de sal yodada antes de diseñar un programa de suplementación*” (OMS, 2007c).

Los datos disponibles en España indican que la situación en nuestro país está entre la Categoría 1 y la Categoría 2: la mediana de yoduria de la población adulta e infantil es superior a 100 µg/l (según el estudio Dia@bet de adulto: 117 µg/l (Soriguer et al., 2012) y según el estudio Tirokid: 173 µg/l (Vila et al., 2016)), aunque el consumo de sal yodada no alcance los niveles recomendados por la OMS (más del 90 % de los hogares debiera consumir sal yodada) (OMS, 2007a). Los datos incluidos en la Tabla 4, indican que menos de la mitad de las mujeres gestantes consumen sal yodada y que más del 70 % reciben suplementación con yodo. Por lo tanto, es probable que esta suplementación sea responsable en gran medida de la adecuación del estado nutricional del yodo.

También se ha debatido extensamente el beneficio de suplementar con yodo a mujeres gestantes de zonas con deficiencia leve o moderada de yodo, situación en la que se encuentra buena parte de las CCAA de España. En la Tabla 9 se muestra un resumen de los metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas al respecto. Como se puede apreciar, la literatura muestra una gran discordancia sobre el beneficio que puede entrañar la suplementación con yoduro potásico. Cuando existe este tipo de discordancia en la literatura, parece que la mejor opción pueda ser el buen criterio clínico de los profesionales.

Efecto	Referencia	Nº de estudios	Conclusiones de la suplementación con yodo	Resumen
Efecto sobre el desarrollo neurocognitivo	Machamba et al. (2021)	8	Puede mejorar el desarrollo psicomotor deficiente	++
	Nazeri et al. (2021)	5	No evidencia de mejores resultados en el crecimiento o el desarrollo neurológico en los bebés	NS
	Dineva et al. (2020b)	3	Ningún efecto sobre el desarrollo cognitivo de los hijos. Sin suficiente evidencia para respaldar la suplementación en estas áreas	NS
	Levie et al. (2019)	3	Efecto el CI verbal si la suplementación se inicia en el primer trimestre (valores de Yoduria >150 µg/g de creatinina)	++
	Harding et al. (2017)	14	No hubo datos suficientes para llegar a conclusiones significativas	NS
	Taylor et al. (2013)	4	Discreta mejora función cognitiva niños de 6 a 18 meses	+
	Zhou et al. (2013)	8	Falta de calidad en la evidencia	NS
	Bougma et al. (2013)	20	El CI mejora en 7,4 puntos (suplementación vs no suplementación)	+++
	Trumpff et al. (2013)	5	Débil evidencia del beneficio sobre el desarrollo neurocognitivo	+
Efecto sobre la glándula materna	Dineva et al. (2020b)	7	Disminución de la tiroglobulina o del volumen de la tiroides materna.	++
		2	Disminución de la TSH materna	+
	Taylor et al. (2013)	7	Mejora función tiroidea materna	+

NS: no significativo; CI: cociente intelectual; ++,++ y +++ se refiere a la magnitud del efecto: leve, moderado y elevado, respectivamente.

En resumen, el consumo de sal yodada en el hogar en España no alcanza el nivel recomendado por la OMS. Aun así, el estado nutricional yodo, estimado a través de la yoduria, se muestra adecuado en la población general y, especialmente, en la infantil. Muy probablemente (y especialmente entre la población escolar) los lácteos han contribuido a estos resultados (Soriquer et al., 2012) (Vila et al., 2016).

Los trabajos realizados en Asturias (Menéndez et al., 2014) y Jaén (Santiago et al., 2013) indican que, en los casos en los que se observaba un consumo de sal yodada durante el año previo a la gestación, se lograba una adecuada nutrición de yodo sin necesidad de suplementación con este mineral. En un estudio realizado en Cataluña (Torres et al., 2017), la concomitancia del consumo de sal yodada y una ingesta diaria de lácteos igual o superior a 2 raciones también resultaba suficiente para conseguir una adecuada nutrición de yodo. Sin embargo, el consumo de sal yodada probablemente no es el factor predominante en el embarazo. No todos los estudios realizados en mujeres embarazadas muestran unas medianas de yoduria adecuadas (Melero et al., 2021). En una encuesta realizada en Madrid (Melero et al., 2021), se observó que sólo el 23,9 % de las gestantes tenían un consumo estimado de yodo superior a 150 µg/l; el 40,5 % de las mujeres utilizaban sal yodada y un 58 % consumían 2 o más raciones de lácteos.

7. Situaciones de riesgo de déficit y exceso de yodo

7.1 Riesgo de déficit de yodo

Por los datos que se han comentado anteriormente, la nutrición de yodo de la mujer gestante en España es muy variable (Tabla 4). Cabe destacar que algunos de los resultados se ven sesgados favorablemente por el efecto (deseado) de la suplementación con yodo. No obstante, si no existiera esta suplementación, muy probablemente, parte de la población gestante en nuestro país presentaría un déficit de yodo entre leve y moderado. No hay ningún estudio de ámbito estatal para sustentar esta afirmación, sin embargo, se puede realizar una aproximación considerando el estudio Di@bet (Soriguer et al., 2012), en el que la mediana de yoduria entre las mujeres en edad fértil era de 114 µg/l. Esta mediana, teóricamente adecuada para la población de mujeres no gestantes (>100 µg/l), sería claramente deficiente para las mismas mujeres en caso de embarazo (>150 µg/l). También cabe destacar los resultados de un estudio no publicado realizado por la AESAN, en base a la Encuesta Nacional de Alimentación en población adulta, mayores y embarazadas (ENALIA-2) (AESAN, 2015), en el que se estimó una ingesta media de yodo de 62 µg/día entre la población de mujeres de 18 a 30 años (n= 67); de 79 µg/día entre las de 31 a 50 años (n= 124) y de 76 µg/día en mujeres embarazadas (n= 144), cantidad por debajo de la recomendada.

En esta línea, ¿qué escenarios se asociarían a riesgo de deficiencia de yodo en la mujer gestante o durante la lactancia? Entenderíamos que hay riesgo de deficiencia cuando la ingesta de yodo es inferior a la recomendada según la OMS (*Recommended Nutrient Intake*: 250 µg/l) (OMS, 2007a) o según la EFSA (2014) o AESAN (2019) cuando la ingesta es inferior a la "ingesta adecuada" (<200 µg/l).

Establecer escenarios de riesgo de déficit de yodo es complejo ya que sus fuentes son diversas, lo mismo que el contenido de yodo de los distintos grupos de alimentos y su combinatoria puede ser excesiva y difícil de considerar. Un estudio reciente (Dineva, 2020a) compara tres cohortes de mujeres gestantes de Europa (Países Bajos, Reino Unido, España) que disponían de una completa encuesta alimentaria además del análisis de yoduria. En el estudio se observa que los lácteos son el único grupo de alimentos que se asocia positivamente con la yoduria en las tres cohortes. En la cohorte española destaca que el impacto de los lácteos sobre la yoduria es superior al observado

en las otras dos cohortes y que, además, el pescado y la sal yodada también contribuyen de manera significativa a la yoduria. En España, estos tres grupos de alimentos tienen unas características que difieren del resto de países. Por un lado, el contenido de yodo en la leche, que puede llegar hasta una media de 259 µg/l, supone un aporte significativo de yodo para la población (Soriquer et al., 2011). Por otro lado, el contenido de yodo en la sal es de los mayores de Europa (60 ppm) (BOE, 1983).

Para valorar el riesgo de déficit se han creado unos escenarios teóricos basados en la frecuencia de consumo de alimentos que constituyen la fuente fundamental de yodo.

Los escenarios que se presentan tienen algunas limitaciones: el contenido de yodo en algunos alimentos, como los pescados, es variable; la información sobre la utilización de sal yodada por la industria alimentaria es limitada; un consumo excesivo de alimentos procesados en los que no se haya empleado sal yodada puede limitar la ingesta de yodo, aunque la sal que se emplea en la preparación de los alimentos en el hogar sea yodada. Otros aspectos que no se han incluido al elaborar estos escenarios, son los cambios estacionales del contenido en yodo de los lácteos (Arrizabalaga et al., 2020), el efecto de la cocción sobre la pérdida de yodo de la sal yodada o el tipo de conservación.

i. Escenario 1: Mínimo riesgo de déficit de yodo:

- a) Mujer que desde hace más de 1 año consume sal yodada, lácteos (2 ó más raciones al día) y además consume otros alimentos que constituyen una fuente significativa de yodo, incluido el pescado, de manera habitual.
- b) Mujer que desde hace más de 1 año consume sal yodada, pero realiza un bajo/nulo consumo de lácteos o de otros alimentos ricos en yodo.

Indudablemente el "Escenario 1a" garantiza un adecuado aporte de yodo.

Un estudio reciente llevado a cabo por Torres et al. (2020) muestra cómo, de manera independiente, la leche, la sal yodada y la suplementación con yodo impactan favorablemente sobre la yoduria. Otros estudios observan cómo la sal yodada, por sí sola, es capaz de conseguir unos adecuados niveles de yoduria (Santiago et al., 2013) (Menéndez et al., 2014) (Torres et al., 2017) (González-Martínez et al., 2021). También es relevante que el consumo de la sal yodada se realice, como mínimo, un año antes de la gestación para garantizar que la glándula disponga de un buen depósito de yodo al inicio de la gestación (Santiago et al., 2013).

No obstante, en España muy pocas mujeres formarían parte de este escenario. Distintos estudios muestran un bajo consumo de sal yodada al inicio de la gestación: 33 % en Jaén, 36 % en Cataluña y 40,5 % en Madrid (Santiago et al., 2013) (Torres et al., 2017) (Melero et al., 2021). En Cataluña, solo el 14 % de las gestantes consumían sal yodada y 2 o más raciones de lácteos al día (Torres et al., 2017).

ii. Escenario 2: Moderado riesgo de déficit de yodo:

Mujer que consume 2 o más raciones de lácteos al día y otros alimentos ricos en yodo, con una antelación mínima de un año antes del inicio de la gestación, pero no utiliza sal yodada. Existe cierta disparidad sobre el riesgo de déficit de yodo en este grupo.

La mayor parte de los estudios han evaluado, fundamentalmente, el papel de los lácteos, como fuente principal de yodo. Estudios realizados en Cataluña (Torres et al., 2017, 2020) muestran, en el análisis multivariante, que, de manera independiente, consumir 2 o más raciones de lácteos se asocia a una yoduria adecuada en caso de la gestación. Algún otro estudio apoya esta observación (Soriguer et al., 2012) (Bath et al., 2015). Sin embargo, los dos estudios realizados en Asturias muestran que el efecto de una adecuada yoduria es atribuible únicamente a la sal yodada y no a los lácteos (Menéndez et al., 2014) (González-Martínez et al., 2021). También los cambios estacionales que se han comentado pueden modificar sustancialmente el contenido en yodo de la leche. En el estudio de Arrizabalaga et al. (2020), la leche analizada en invierno muestra una media de yodo de 241 µg/l y en verano-otoño de 162 µg/l.

iii. Escenario 3: Elevado riesgo de déficit de yodo:

Mujer con consumo nulo de alimentos que constituyen una fuente significativa de yodo y que no utiliza sal yodada.

El hecho de no consumir lácteos y, muy especialmente, no consumir sal yodada se asocia a una nutrición deficiente de yodo (Menéndez et al., 2014) (Torres et al., 2017, 2020) (González-Martínez et al., 2021).

Se ha visto que las mujeres que no consumen sal yodada y siguen una dieta vegana, que no se consumen lácteos, pescado u otras fuentes de yodo de origen animal, presentan un mayor riesgo de deficiencia de yodo (Eveleigh, 2020) (Koeder, 2022), si no se suple con otras fuentes de yodo.

El efecto del tabaquismo puede aumentar el riesgo de deficiencia de yodo. Es especialmente remarkable el riesgo de déficit de yodo en lactantes de madres fumadoras, debido al efecto inhibitor del tabaco sobre el NIS. Ello supone una marcada disminución de la captación de yodo por parte de la glándula mamaria, con la subsiguiente disminución de su concentración en la leche materna (Andersen, 2015). No se ha observado que el tabaquismo aumente el riesgo deficiencia de yodo durante la gestación (Torres et al., 2020), sin embargo, se recomienda que las mujeres embarazadas no fumen ni permanezcan en ambientes con humo de tabaco (tabaquismo pasivo).

Existen otros factores, como el nivel de estudios y la situación socio-económica, que también pueden influir en la ingesta de yodo. En el estudio Di@bet se observó que la población sin estudios utilizaba menos sal yodada que el grupo con estudios primarios o secundarios (OR (*odds ratio*): 1.73; 95 %; IC (Intervalo de Confianza): 1.39-2.16) o universitarios (OR: 2.23; 95 %; IC: 1.71-2.92) (Soriguer et al., 2012). También, en el estudio llevado a cabo por Melero et al. (2021) en Madrid se vio que las mujeres gestantes con menor nivel de estudios consumían menos yodo. El consumo de lácteos y de pescado también fue inferior en la población con un menor nivel socioeconómico (FEN, 2013).

En resumen, el consumo de sal yodada y lácteos garantizaría un adecuado aporte de yodo en la población de mujeres gestantes y también durante el periodo de lactancia. La sal yodada, cuando se utiliza mucho antes de la gestación, por sí sola, es capaz de aportar una cantidad adecuada de yodo. Algunos estudios también atribuyen a los lácteos esta propiedad, aunque están sometidos

a más variaciones. La proporción de mujeres que utilizan habitualmente sal yodada y, además, consumen 2 o más raciones diarias de lácteos es muy baja. La prevalencia del uso de la sal yodada, en conjunto, es notablemente mayor, pero lejos del 90 % recomendado por la OMS (2007a). En el estudio llevado a cabo por Melero et al. (2021), solo el 35 % de las mujeres encuestadas consumía 2 o más raciones diarias de lácteos. Este estudio estimaba que solo el 25 % de las mujeres antes de la gestación superaban una ingesta mayor de 150 µg al día de yodo (Melero et al., 2021). Excluyendo la suplementación con yoduro potásico, gran parte de las mujeres gestantes de España presentan un déficit leve-moderado. La ingesta baja de yodo en la mujer es una situación que el Libro Blanco de la Nutrición en España ya lo contemplaba como una amenaza (FEN, 2013).

7.2 Riesgo de exceso de yodo

La mayor parte de la población es capaz de adaptarse al exceso de yodo. Inicialmente, por el efecto de Wolff-Chaikoff (Wolff et al., 1949), el exceso de yodo provoca un bloqueo de la captación de yodo para reanudar, a los pocos días, el normal funcionamiento de la glándula por el fenómeno de “escape”. Si éste falla y persiste el bloqueo, puede inducirse un hipotiroidismo. Este problema puede aparecer con mayor frecuencia entre la población con tiroiditis de Hashimoto, aunque algunos estudios observan un notable aumento de la prevalencia de hipotiroidismo en zonas con una elevada ingesta de yodo (Markou et al., 2001). Parece que en el feto el fenómeno de “escape” no es suficientemente efectivo hasta aproximadamente la semana 36, haciéndole más vulnerable a padecer un hipotiroidismo en caso de que la madre ingiera un exceso de yodo (Thomas y Collett-Solberg, 2009) (Connelly et al., 2012).

La EFSA (2014), basándose en la opinión del *Scientific Committee for Food*, establece, como máxima dosis tolerable de yodo, la ingesta de 600 µg/día, tanto para población adulta como para población gestante. Reconocen que esta cifra es de, aproximadamente, la mitad de los 1100 µg/día que el IOM (2001) indica como máxima dosis tolerable. Esta cifra la calculan en base a estudios de dosis-respuesta de corta duración y con un bajo número de participantes. Estos estudios observan que consumos de 1700-1800 µg/día inducirían una mayor elevación de la TSH bajo el estímulo endovenoso de la Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH, *Thyrotropin-Releasing Hormone*) (Gardner et al., 1988) (Paul et al., 1988). A la concentración más baja en la que se observaron efectos adversos, 1700 µg/día, se le aplicó un “Factor de Incertidumbre” de 1,5, dando como resultado los 1100 µg/día que estimaron como punto de corte para definir la máxima dosis tolerable de yodo. Un comité de expertos de la OMS (2007c) establece que ingestas superiores a 500 µg/día no suponen ninguna ventaja adicional, por lo que se deberían evitar. Aunque no hay grandes evidencias que definan los límites máximos seguros (Eastman et al., 2019), algunos estudios asocian un mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico en gestantes que presentan yodurias con valores por encima de los 500 µg/l (Shi et al., 2015) (Corcino et al., 2019) e incluso en mujeres con yodurias entre 250 y 500 µg/l (Shi et al., 2015). Un estudio realizado en población española observó un mayor riesgo de sufrir hipertiropinemia (TSH>3 mUI/l) entre las mujeres que recibían suplementación con 200 µg de yodo (Rebagliato et al., 2010). En esta línea, el estudio de Moleti et al. (2011) observaron niveles más elevados de TSH en mujeres que recibieron yodo que en mujeres que llevaban más de 2 años consumiendo

sal yodada. No obstante, no observaron una mayor tasa de hipotiroxinemia. El aumento de la TSH se atribuyó a un efecto de aturdimiento transitorio en la glándula tiroidea, como resultado del aumento repentino de la ingesta diaria de yodo en mujeres con una deficiencia leve o moderada, resaltando la importancia de que la nutrición de yodo sea ya adecuada mucho antes de la gestación. Es probable que los resultados de Rebagliato se deban al mismo proceso. Más recientemente, un metaanálisis (Katagiri et al., 2017), que incluyó cinco estudios con mujeres gestantes, no observó ninguna asociación concluyente entre el exceso de yodo e hipotiroidismo subclínico.

Como puede observarse, existe cierta discrepancia sobre qué cantidad de ingesta de yodo puede resultar perniciosa para la mujer gestante, sin embargo, los expertos de la OMS consideran que superar los 500 µg/día no es necesario ya que no proporcionaría ningún beneficio adicional para la salud y, en teoría, puede asociarse a una función tiroidea alterada (OMS, 2007c). En el mismo documento se califica como “más que adecuada” la nutrición de yodo de una población gestante cuando las medianas de yoduria se sitúan entre 250 y 499 µg/l. Tal como se ha comentado, la EFSA fija este límite en 600 µg/día (EFSA, 2014).

A continuación, se describen las principales situaciones en las que podría existir exceso de yodo:

1. En el Escenario 1 expuesto previamente, en el que el riesgo de déficit es mínimo, la suplementación con 150 ó 200 ó 300 µg de yodo, por medio de medicamentos o complementos alimenticios, podría aproximarse o superar la cifra de los 500 µg de yodo. Así pues, especialmente en el Escenario 1a, no sería necesario ni adecuado administrar yodo más allá de la cantidad que aportan los alimentos de manera natural o alimentos enriquecidos (sal yodada).
2. El exceso de yodo por el consumo de algas se ha asociado a un aumento de la prevalencia de hipotiroidismo y de bocio (Markou et al., 2001). El contenido de yodo en las algas puede ser muy elevado pudiendo alcanzar valores de hasta 7088 µg/g de peso seco (Romarís-Hortas et al., 2009). El valor más extremo se observó en el alga *kombu*, coincidiendo con el análisis que realizó AESAN (2019). Según un estudio realizado en Noruega en el que analizaron el contenido en yodo de diferentes productos con algas disponibles en el mercado noruego, se observó que el contenido de yodo era muy variable, y en el etiquetado, la declaración del contenido de yodo resultó ser inadecuada o inexacta en varios de ellos (Aakre et al., 2021).

En el informe realizado por el Comité Científico de AESAN el año 2012 (AESAN, 2012) sobre la evaluación del riesgo asociado al consumo de algas macroscópicas con alto contenido en yodo, se concluía que, aunque en ese momento el consumo de este tipo de algas no era importante en la población española, sería recomendable adoptar como límite máximo de contenido en yodo de algas comestibles 2000 mg/kg de peso seco, independientemente de la especie.

Más recientemente, AESAN ha publicado unas recomendaciones dirigidas al consumidor sobre el consumo de algas por su contenido en yodo (AESAN, 2021b), entre las que destacan las siguientes:

- Las personas con disfunción tiroidea o que tomen medicamentos que contengan yodo deben evitar el consumo de alimentos que contengan algas, especialmente de la especie *kombu* (*Laminaria japónica*; *Saccharina japónica*), debido a los elevados niveles de yodo que aportan en su composición.

- Ante la ausencia de datos suficientes para medir el riesgo en la población infantil por el contenido en yodo de las algas, se recomienda evitar su consumo por niños y niñas, así como por mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

En resumen, si aceptamos como exceso de yodo ingestas superiores a 600 $\mu\text{g}/\text{día}$, siguiendo la propuesta de EFSA, el consumo de algas con alto contenido en yodo puede superar ampliamente este dintel. También un riesgo hipotético de exceso podría darse en el caso de administración de yodo, en forma de medicamentos o complementos alimenticios, a las mujeres incluidas en el Escenario 1a descrito previamente. El efecto pernicioso del exceso de yodo se centra especialmente en personas con autoinmunidad tiroidea, que se expresa mayoritariamente como hipotiroidismo.

Conclusiones del Comité Científico

- El yodo es un elemento imprescindible para la síntesis de las hormonas tiroideas y debe ingerirse en cantidades adecuadas. El embarazo y la lactancia son etapas especialmente sensibles a la deficiencia de yodo, ya que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo y la maduración cerebral del feto y el recién nacido.
- Las fuentes dietéticas principales de yodo son la sal yodada, la leche y productos lácteos, y el pescado. En España, como en algunos países europeos, la yodación de la sal es voluntaria. El contenido de yodo en la sal yodada de nuestro país es uno de los más elevados de Europa (60 ppm), lo que permitiría que con un bajo consumo de sal yodada se pudiera alcanzar la ingesta diaria recomendada de yodo.
- En las mujeres en edad fértil, durante la gestación o en periodo de lactancia, el uso de medicamentos o de complementos alimenticios con yodo garantiza un aporte adecuado de este nutriente, si bien la ingesta habitual de cantidades pequeñas de sal yodada al día permitiría igualmente alcanzar los requerimientos de yodo.
- El estado nutricional del yodo en España es, en general, adecuado, si bien hay que tener en cuenta que el uso de medicamentos o de complementos alimenticios que aportan yodo es responsable, en gran medida, de esta situación. Un bajo consumo de lácteos o no utilizar sal yodada incrementaría notablemente el riesgo de déficit de yodo en la mujer gestante o durante la lactancia. En cuanto a la sal yodada, los estudios realizados en España muestran que su consumo en los hogares sigue siendo inferior al 90 % aconsejado por la OMS.
- La universalización de la utilización de sal yodada, en los hogares y en la industria alimentaria, sería una herramienta muy útil para conseguir una adecuada nutrición de yodo en la población general y especialmente en las mujeres en edad fértil, durante la gestación y la lactancia. El uso de medicamentos o complementos alimenticios con yodo durante el embarazo o la lactancia se debería considerar únicamente en poblaciones de riesgo que no reciben un aporte suficiente de yodo con la alimentación.
- Se debería evitar una ingesta de yodo superior a 600 $\mu\text{g}/\text{día}$. Las mujeres en edad fértil, embarazadas o durante la lactancia que habitualmente utilizan sal yodada, consumen 2 o más raciones diarias de lácteos y además consumen medicamentos o complementos alimenticios que

aporten yodo podrían superar esa cifra. Asimismo, en este caso, se debería evitar el consumo de algas con alto contenido en yodo o complementos alimenticios que incluyan este tipo de algas en su composición.

- La inclusión, en el etiquetado de los alimentos, de las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables autorizadas y relacionadas con el aporte de yodo podría constituir una herramienta útil para favorecer una elección adecuada e informada de aquellos alimentos que contengan yodo y cumplan con los criterios legalmente establecidos para poder realizar dichas declaraciones. Esto podría contribuir a la mejora del estado nutricional con respecto a este elemento, especialmente en las poblaciones más vulnerables.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los representantes de los puntos focales de la EFSA su contribución a este informe gracias a la aportación de información relevante relativa al enriquecimiento con yodo de los alimentos, en sus correspondientes países.

Referencias

- Aakre, I., Solli, D.D., Markhus, M.W., Mæhre, H.K., Dahl, L., Henjum, S., Alexander, J., Korneliussen, P.A., Madsen, L. y Kjellevoid, M. (2021). Commercially available kelp and seaweed products - valuable iodine source or risk of excess intake? *Food and Nutrition Research*, 65, pp: 7584.
- AESAN (2011). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Evaluación nutricional de la dieta española. II. Micronutrientes. Sobre datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). Disponible en: http://www.laboratoriocn.com/wp-content/uploads/2019/11/Valoracion_nutricional_ENIDE_micronutrientes.pdf [acceso: 18-10-22].
- AESAN (2012). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la evaluación del riesgo asociado al consumo de algas macroscópicas con alto contenido en yodo. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_comite/YODO_MACROALGAS.pdf [acceso:18-10-22].
- AESAN (2015). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Encuesta ENALIA-2. Encuesta Nacional de Alimentación en población adulta, mayores y embarazadas. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/enalia_2.htm [acceso: 18-10-22].
- AESAN (2019). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe de resultados del estudio prospectivo para la determinación de metales y yodo en algas marinas (EP 10 19 ALG). Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/estudios_prospectivos/2019/EP_metales_pesados_yodo_algas_marinas.pdf [acceso: 18-10-22].
- AESAN (2021a). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Declaraciones nutricionales y de propiedades saludables. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/detalle/declaraciones_nutricionales_saludables.htm [acceso: 21-02-23].
- AESAN (2021b). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Recomendaciones sobre el consumo de algas por su contenido en yodo. AESAN 2021. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/para_consumidor/recomendaciones_consumo_algas_yodo.pdf [acceso: 18-10-22].
- AESAN (2022). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre recomendaciones dietéticas sostenibles.

- nibles y recomendaciones de actividad física para la población española. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2022, 36, pp: 11-70.
- AGES (2021). Austrian Agency for Health and Food Safety. Iodine in algae. Disponible en: <https://www.ages.at/en/human/focus/focus-actions/detail/iod-in-algen> [acceso: 16-02-23].
- Alvarez-Pedrerol, M., Ribas-Fitó, N., García-Esteban, R., Rodríguez, A., Soriano, D., Guxens, M., Mendez, M. y Sunyer, J. (2010). Iodine sources and iodine levels in pregnant women from an area without known iodine deficiency. *Clinical Endocrinology*, 72 (1), pp: 81-86.
- Andersen, S.L., Laurberg, P., Wu, C.S. y Olsen, J. (2014). Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 121 (11), pp: 1365-74.
- Andersen, S.L. (2015). Iodine status in pregnant and breastfeeding women: a Danish regional investigation. *Danish Medical Journal*, 62 (5), pp: B5074.
- ANSES (2018). Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risk of excess iodine intake from the consumption of seaweed in foodstuffs. Disponible en: OPINION of ANSES on the risk of excess iodine intake from the consumption of seaweed in foodstuffs [acceso: 16-02-23].
- Aquaron, R., Delange, F., Marchal, P., Lognoné, V. y Ninane, L. (2002). Bioavailability of seaweed iodine in human beings. *Cellular and Molecular Biology*, 48 (5), pp: 563-569.
- Arosa, V., Sánchez Goitia, M., Espada, M., Irigoyen, L., Maldonado, G., Arrizabalaga, J., Santiago, P., Orosia, M., Menéndez, E., Vila, Ll., Wengrowicz, S. y Donnay, S. (2017). Iodine content of iodized salt in Spain. *Endocrine Abstracts*, 49 (EP1332).
- Arrizabalaga, J.J., Jalón, M., Espada, M., Cañas, M. y Latorre, P.M. (2020). Iodine contents in conventional ultra-high temperature (UHT) processed cow milk: Changes over the year and regional differences. Implications for epidemiological studies on iodine nutritional status. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 67 (6), pp: 383-393.
- Bath, S.C., Furnidge-Owen, V.L., Redman, C.W. y Rayman, M.P. (2015). Gestational changes in iodine status in a cohort study of pregnant women from the United Kingdom: season as an effect modifier. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101, pp: 1180-1187.
- Bath, S.C., Combet, E., Scully, P., Zimmermann, M.B., Hampshire-Jones, K.H. y Rayman, M.P. (2016). A multi-centre pilot study of iodine status in UK schoolchildren, aged 8-10 years. *European Journal of Nutrition*, 55 (6), pp: 2001-2009.
- Bath, S.C., Verkaik-Kloosterman, J., Sabatier, M., Ter Borg, S., Eilander, A., Hora, K., Aksoy, B., Hristozova, N., van Lieshout, L., Tanju Besler, H. y Lazarus, J.H. (2022). A systematic review of iodine intake in children, adults, and pregnant women in Europe-comparison against dietary recommendations and evaluation of dietary iodine sources. *Nutrition Reviews*, 80 (11), pp: 2154-2177.
- Bednarczuk, T., Brix, T.H., Schima, W., Zetting, G. y Kahaly, G.J. (2021). 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *European Thyroid Journal*, 10 (4), pp: 269-284.
- BFR (2021). *Bundesinstituts für Risikobewertung* (Instituto Federal Alemán para la Evaluación de Riesgos). Declining iodine intake in the population: model scenarios to improve iodine intake. *BfR-Stellungnahmen*, 2021 (005). Disponible en: Declining iodine intake in the population: model scenarios to improve iodine intake - BfR Opinion no. 005/2021 issued 9 February 2021 (bund.de) [acceso: 16-02-23].
- BFR (2022). *Bundesinstituts für Risikobewertung* (Instituto Federal Alemán para la Evaluación de Riesgos). Declining iodine intake in the population: model scenarios to improve iodine intake in children and adolescents. *BfR-Stellungnahmen*, 2022 (026). Disponible en: Declining iodine intake in the population: model scenarios to

improve iodine intake in children and adolescents - BfR Opinion 026/2022, issued 17 October 2022 (bund.de) [acceso: 16-02-23].

- BOE (1983). Real Decreto 1424/1983, de 27 de abril, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la obtención, circulación y venta de la sal y salmueras comestibles. BOE N° 130 de 1 de junio de 1983, pp: 15261-15264.
- BOE (2008). Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación. BOE N° 131 de 30 de mayo de 2008, pp: 25121-25137.
- Bougma, K., Aboud, F.E., Harding, K.B. y Marquis, G.S. (2013). Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 5 (4), pp: 1384-1416.
- Bürgi, H. (2010). Iodine excess. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24 (1), pp: 107-115.
- Caldwell, K.L., Makhmudov, A., Ely, E., Jones, R.L. y Wang, R.Y. (2011). Iodine status of the US population, National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006 and 2007-2008. *Thyroid*, 21 (4), pp: 419-427.
- Carvalho, I.P., Peixoto, B., Caldas, J.C., Costa, A., Silva, S., Moreira, B., Almeida, A., Moreira-Rosário, A., Guerra, A., Delerue-Matos, C., Sintra, D., Pestana, D., Pinto, E., Mendes, F.C., Martins, I., Leite, J.C., Fontoura, M., Maia, M.L., Queirós, P., Moreira, R., Leal, S., Norberto, S., Costa, V., Fernandes, V.C., Keating, E., Azevedo, L. y Calhau, C. (2022). Association between Elevated Iodine Intake and IQ among School Children in Portugal. *Nutrients*, 14 (21), pp: 4493.
- CISNS (2023). Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Memoria de actividades del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del año 2003. Disponible en: www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/actividadCisns03.pdf [acceso: 13-03-23]
- Connelly, K.J., Boston, B.A., Pearce, E.N., Sesser, D., Snyder, D., Braverman, L.E., Pino, S. y LaFranchi, S.H. (2012). Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *The Journal of Pediatrics*, 161 (4), pp: 760-762.
- Corcino, C.M., Berbara, T.M.B.L., Saraiva, D.A., Morais, N.A.O.E.S., Schtscherbyna, A., Gertrudes, L.N., Teixeira, P.F.D.S. y Vaisman, M. (2019). Variation of iodine status during pregnancy and its associations with thyroid function in women from Rio de Janeiro, Brazil. *Public Health Nutrition*, 22 (7), pp: 1232-1240.
- Costa Leite, J., Keating, E., Pestana, D., Cruz Fernandes, V., Maia, M.L., Norberto, S., Pinto, E., Moreira-Rosário, A., Sintra, D., Moreira, B., Costa, A., Silva, S., Costa, V., Martins, I., Castro Mendes, F., Queirós, P., Peixoto, B., Carlos Caldas, J., Guerra, A., Fontoura, M., Leal, S., Moreira, R., Palmares Carvalho, I., Matias Lima, R., Martins, C., Delerue-Matos, C., Almeida, A., Azevedo, L. y Calhau, C. (2017). Iodine Status and Iodised Salt Consumption in Portuguese School-Aged Children: The logeneration Study. *Nutrients*, 9 (5), pp: 458.
- De La Vieja, A., Dohan, O., Levy, O. y Carrasco, N. (2000). Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiological Reviews*, 80, pp: 1083-105.
- Delange, F. (2007). Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition (2007). *Public Health Nutrition*, 10 (12A), pp: 1571-1580.
- Delange, F., Bourdoux, P., Vo Thi, L.D., Ermans, A.M. y Senterre, J. (1984). Negative iodine balance in preterm infants. *Annales D'Endocrinologie (Paris)*, 45, pp: 77.
- DGA (2020). Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://www.dietaryguidelines.gov> [acceso: 4-05-22].
- Dineva, M., Rayman, M.P., Levie, D., Guxens, M., Peeters, R.P., Vioque, J., González, L., Espada, M., Ibarluzea, J., Sunyer, J., Korevaar, T.I.M. y Bath, S.C. (2020a). Similarities and differences of dietary and other determinants of iodine status in pregnant women from three European birth cohorts. *European Journal of Nutrition*, 59 (1), pp: 371-387.

- Dineva, M., Fishpool, H., Rayman, M.P., Mendis, J. y Bath, S.C. (2020b). Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *American Journal Clinical Nutrition*, 112 (2), pp: 389-412.
- Dineva, M., Hall, A., Tan, M., Blaskova, A. y Bath, SC. (2022). Iodine status during child development and hearing ability: a systematic review. *The British Journal of Nutrition*, 10, pp: 1-18.
- Donnay, S., Fernández, A., Abel, M. y Escobar del Rey, F. (1999). Disponibilidad de sal yodada y su contenido real de yodo. *Endocrinología y Nutrición*, 46, pp: 224-227.
- Donnay, S., Arena, J., Lucas, A., Velasco, I. y Ares, S. en nombre del Grupo de Trabajo de Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la SEEN (2014). Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia. Toma de posición del Grupo de Trabajo de Trastornos relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinología y Nutrición*, 61 (1), pp: 27-34.
- Dosiou, C. y Medici, M. (2017). Management of endocrine disease: isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *European Journal of Endocrinology*, 176 (1), pp: R21-R38.
- Eastman, C.J., Ma, G. y Li, M. (2019). Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. *Nutrients*, 11 (10), pp: 2378.
- EFSA (2014). European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal*, 12 (5), pp: 3660.
- EUthyroid Consortium (2018). The Krakow Declaration on Iodine: Tasks and Responsibilities for Prevention Programs Targeting Iodine Deficiency Disorders. *European Thyroid Journal*, 7 (4), pp: 201-204.
- Eveleigh, E.R., Coneyworth, L.J., Avery, A. y Welham, S.J.M. (2020). Vegans, Vegetarians, and Omnivores: How Does Dietary Choice Influence Iodine Intake? A Systematic Review. *Nutrients*, 12 (6), pp: 1606.
- FEN (2013). Fundación Española de la Nutrición. Libro Blanco de la Nutrición en España. Ed. FEN 2013. Disponible en: https://www.sennutricion.org/media/Docs_Consenso/Libro_Blanco_Nutricion_Esp-2013.pdf [acceso: 15-10-22].
- Fernández, E.A., Peraza, M.H.S., Angeles, H.A.E., García, C.O.S., Saint Jean, C.H. y Martín, N.I.M. (2017). Yodurias y consumo de lácteos en preescolares del Área Suroccidental de Asturias. *Anales de Pediatría*, 87 (1), pp: 18-25.
- Ferreira, P., Pinheiro, C., Matta Coelho, C., Guimarães, J., Pereira, G., Xavier Moreira, N., Cortez, A., Bracchi, I., Pestana, D., Barreiros Mota, I., Prucha C., Martins, C., Alves Ribeiro, C., Pinto, E., Almeida, A., Delerue-Matos, C., Montenegro, N., Dias, C.C., Moreira-Rosário, A., Azevedo, L.F., Brantsæter, A.L., Ramalho, C., Cruz Fernandes, V., Calhau, C., Costa Leite, J. y Keating, E. (2021). The association of milk and dairy consumption with iodine status in pregnant women in Oporto region. *The British Journal of Nutrition*, 126 (9), pp: 1314-1322.
- FESNAD (2010). Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética. Ingestas Dietéticas de Referencia para la población española. *Actividad Dietética*, 14 (4), pp: 196-197.
- Gardner, D.F., Centor, R.M. y Utiger R.D. (1988). Effects of low dose oral iodide supplementation on thyroid function in normal men. *Clinical Endocrinology*, 28, pp: 283-288.
- GFDx (2023). Global Fortification Data Exchange. Disponible en: Global Fortification Data Exchange | GFDx – Providing actionable food fortification data all in one place. [acceso: 15-10-22].
- Ghassabian, A., Bongers-Schokking, J.J., de Rijke, Y.B., van Mil, N., Jaddoe, V.W., de Muinck Keizer-Schrama, S.M., Hooijkaas, H., Hofman, A., Visser, W., Roman, G.C., Visser, T.J., Verhulst, F.C. y Tiemeier, H. (2012). Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study. *Thyroid*, 22 (2), pp: 178-86.
- González-Martínez, S., Riestra-Fernández, M., Martínez-Morillo, E., Avello-Llano, N., Delgado-Álvarez, E. y Menéndez-Torre, E.L. (2021). Nutritional Iodine Status in Pregnant Women from Health Area IV in Asturias (Spain): Iodised Salt Is Enough. *Nutrients*, 13 (6), pp: 1816.

- Harding, K.B., Peña-Rosas, J.P., Webster, A.C., Yap, C.M., Payne, B.A., Ota, E. y De-Regil, L.M. (2017). Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3 (3), pp: CD011761.
- Hetzel, B.S. (1983). Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*, 2, pp: 1126-1129.
- ICCIDD (2007). International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Iodine requirements in pregnancy and infancy. *IDD Newsletter*, 23, pp: 1-2.
- IGN (2021). Iodine Global Network. Annual report 2020. Disponible en: https://www.ign.org/cm_data/IGN-Annual-Report-2020.pdf [acceso: 4-05-22].
- IOM (2001). Institute of Medicine. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. *Washington (DC): National Academies Press (US)*. PMID: 25057538.
- Jalón, M., Rebagliato, M., Espada, M., Castilla, A., Arrizabalaga, J.J., Barona, C. y Murcia, M., en nombre del grupo de trabajo (2012). Suplementación con Yodo y Ácido Fólico durante el embarazo y la lactancia. Resumen y recomendaciones del taller llevado a cabo en Bilbao el 30 de octubre de 2012. Disponible en: Taller Suplementación yodo y fólico en embarazo y lactancia 18_12_12 Conclusiones (euskadi.eus) [acceso: 10-10-22].
- Jongbloed, A.W., Kemme, P.A., De Groot, G., Lippens, M. y Meschy, F. (2002) Bioavailability of major and trace elements; *EMFEMA: Brussels*, pp: 188.
- Katagiri, R., Yuan, X., Kobayashi, S. y Sasaki, S. (2017). Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One*, 12 (3): e0173722, pp: 1-24.
- Koeder, C. y Perez-Cueto, F.J.A. (2022). Vegan nutrition: a preliminary guide for health professionals. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 12, pp: 1-38.
- Koukoku, E.G., Ilias, I., Mamalis, I. y Markou, K.B. (2017). Pregnant Greek Women May Have a Higher Prevalence of Iodine Deficiency than the General Greek Population. *European Thyroid Journal*, 6 (1), pp: 26-30.
- Krajcovicová-Kudláčková, M., Bucková, K., Klimes, I. y Se-boková, E. (2003). Iodine deficiency in vegetarians and vegans. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 47 (5), pp: 183-185.
- Kuehn, B. (2018). Iodine Deficiency May Impair Fertility. *Journal of the American Medical Association*, 319 (8), pp: 760.
- Larsen, P.R., Davies, T.F. y Hay, I.D. (1998). The thyroid gland. En libro: *Williams Textbook of Endocrinology* (Wilson, J.D.; Foster, D.W.; Kronenberg, H.M.; Larsen, P.R. Eds.) 9th ed; Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp: 389-515.
- Lentze, M.J. (2001). Vegetarian nutrition and extreme diets in childhood. *Monatsschr Kinderheilkd*, 149 (1), pp: 19-24.
- Levie, D., Korevaar, T.I.M., Bath, S.C., Murcia, M., Dineva, M., Llop, S., Espada, M., van Herwaarden, A.E., de Rijke, Y.B., Ibarluzea, J.M., Sunyer, J., Tiemeier, H., Rayman, M.P., Guxens, M. y Peeters, R.P. (2019). Association of Maternal Iodine Status With Child IQ: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104 (12), pp: 5957-5967.
- Limbert, E., Prazeres, S., Madureira, D., Miranda, A., Ribeiro, M., Abreu, F.S., Cesarf, R., Ferreirag, A.M., Ferreirae, M., Sáh, M., Lemosh, L., Carvalhof, R., Ponte, C., Motaj, L., Carrilhok, de Castrol, F.J.J. y João Oliveira, M. (2012). Aporte do iodo nas Regiões Autônomas da Madeira e dos Açores. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 7 (2), pp: 2-7.
- Lischinsky, J.E., Skocic, J., Clairman, H. y Rovet, J. (2016). Preliminary findings show maternal hypothyroidism may contribute to abnormal cortical morphology in offspring. *Frontiers in Endocrinology*, 7, pp: 16.
- Lopes, C.A., Prazeres, S., Martinez-de-Oliveira, J., Limbert, E. y Lemos, M.C. (2022). Iodine Supplementation in Pregnancy in an Iodine-Deficient Region: A Cross-Sectional Survey. *Nutrients*, 14 (7), pp: 1393.

- Machamba, A.A.L., Azevedo, F.M., Fracalossi, K.O. y do C C Franceschini, S. (2021). Effect of iodine supplementation in pregnancy on neurocognitive development on offspring in iodine deficiency areas: a systematic review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 65 (3), pp: 352-367.
- Markou, K., Georgopoulos, N., Kyriazopoulou, V. y Vagenakis, A.G. (2001). Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid*, 11 (5), pp: 501-510.
- Matta Coelho, C., Guimarães, J., Bracchi, I., Xavier Moreira, N., Pinheiro, C., Ferreira, P., Pestana, D., Barreiros Mota, I, Cortez, A., Prucha, C., Martins, C., Pinto, E., Almeida, A., Delerue-Matos, C., Dias, C.C., Moreira-Rosário, A., Ribeiro de Azevedo, L.F., Cruz Fernandes, V., Ramalho, C., Calhau, C., Brantsæter, A.L., Costa Leite, J. y Keating, E. (2022). Noncompliance to iodine supplementation recommendation is a risk factor for iodine insufficiency in Portuguese pregnant women: results from the IoMum cohort. *Journal of Endocrinological Investigation*, 45 (10), pp: 1865-1874.
- McDowell, L.R. (2003). Minerals in animal and human nutrition. 2nd edition, Elsevier, pp: 305-334. ISBN: 9780444513670.
- Melero, V., Runkle, I., Garcia De La Torre, N., De Miguel, P., Valerio, J., Del Valle, L., Barabash, A., Sanabria, C., Moraga, I., Familiar, C., Durán, A., Torrejón, M.J., Diaz, J.A., Cuesta, M., Ruiz, J.G., Jiménez, I., Pazos, M., Herraiz, M.A., Izquierdo, N., Pérez, N., Matia, P., Perez-Ferre, N., Marcuello, C., Rubio, M.A. y Calle-Pascual, A.L. (2021). The Consumption of Food-Based Iodine in the Immediate Pre-Pregnancy Period in Madrid Is Insufficient. San Carlos and Pregnancy Cohort Study. *Nutrients*, 13, pp: 4458.
- Menéndez Torre, E., Delgado Álvarez, E., Rabal Artal, A., Suárez Gutiérrez, L., Rodríguez Caballero, M.G., Ares Blanco, J., Díaz Naya, L. y Fernández Fernández, J.C. (2014). Iodine nutrition in pregnant women from Oviedo area. Is iodine supplementation necessary? *Endocrinología y Nutrición: Órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*, 61 (8), pp: 404-409.
- Millon-Ramirez, C., García-Fuentes, E. y Soriguer, F. (2019). Iodine Deficiency and Hearing Impairment. *Journal of the American Medical Association Otolaryngology, Head & Neck Surgery*, 145, pp: 94-95.
- Mills, J.L., Buck Louis, G.M., Kannan, K., Weck, J., Wan, Y., Maisog, J., Giannakou, A., Wu, Q. y Sundaram, R. (2018). Delayed conception in women with low-urinary iodine concentrations: a population-based prospective cohort study. *Human Reproduction*, 33, pp: 426-433.
- Moleti, M., Di Bella, B., Giorgianni, G., Mancuso, A., De Vivo, A., Alibrandi, A., Trimarchi, F. y Vermiglio, F. (2011). Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clinical Endocrinology*, 74 (6), pp: 762-768.
- Morreale de Escobar, G., Obregon, M.J. y Escobar del Rey, F. (1987). Fetal and maternal thyroid hormones. *Hormone Research*, 26, pp: 12-27.
- Morreale de Escobar, G., Obregon, M.J. y Escobar del Rey, F. (2000). Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85 (11), pp: 3975-3987.
- Morreale de Escobar, G., Obregon, M.J. y Escobar del Rey, F. (2004). Role of thyroid hormone during early brain development. *European Journal of Endocrinology*, 151 Suppl., p p: U25-U37.
- MSSSI (2014). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_533_Embarazo_AETSA_compl.pdf [acceso: 10-10-22].
- MTAS (2006). Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Plan estratégico nacional de infancia y adolescencia. 2006-2009. Madrid, 2006. Disponible en: Observatorio de la Infancia - Planes Estratégicos de Infancia y Adolescencia (I, II y III) (mcsbs.gob.es) [acceso: 6-10-22].

- Mullan, K., Hamill, L., Doolan, K., Young, I., Smyth, P., Flynn, A., Walton, J., Meharg, A.A., Carey, M., McKernan, C., Bell, M., Black, N., Graham, U., McCance, D., McHugh, C., McMullan, P., McQuaid, S., O'Loughlin, A., Tuthill, A., Bath, S.C., Rayman, M. y Woodside, J.V. (2020). Iodine status of teenage girls on the island of Ireland. *European Journal of Nutrition*, 59 (5), pp: 1859-1867.
- Murillo-Llorente, M.T., Llorca-Colomer, F. y Pérez-Bermejo, M. (2021). Relationship between thyroid status during the first trimester of pregnancy and neonatal well-being. *Nutrients*, 13 (3), pp: 872.
- Murray, C.W., Egan, S.K., Kim, H., Beru, N. y Bolger, P.M. (2008). US Food and Drug Administration's Total Diet Study: dietary intake of perchlorate and iodine. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 18 (6), pp: 571-580.
- Nazeri, P., Shariat, M. y Azizi, F. (2021). Effects of iodine supplementation during pregnancy on pregnant women and their offspring: a systematic review and meta-analysis of trials over the past 3 decades. *European Journal of Endocrinology*, 184 (1), pp: 91-106.
- NDNS (2018). National Diet and Nutrition Survey (Public Health England). Results from Years 7 and 8 (combined) of the Rolling Programme (2014/2015 to 2015/2016). A survey carried out on behalf of Public Health England and the Food Standards Agency. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/699241/NDNS_results_years_7_and_8.pdf [acceso: 6-10-22].
- NIH (2020). National Institutes of Health. Dietary Supplement Label Database. Disponible en: https://ods.od.nih.gov/Research/Dietary_Supplement_Label_Database.aspx [acceso: 6-10-22].
- Niwattisaiwong, S., Burman, K.D. y Li-Ng, M. (2017). Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84 (3), pp: 236-244.
- NNR (2022). Nordic Nutrition Recommendations. NNR2022 Chapters: Public consultation. Disponible en: <https://www.helsedirektoratet.no/horinger/nordic-nutrition-recommendations-2022-nnr2022> [acceso: 6-10-22].
- Ollero, M.D., Martínez, J.P., Pineda, J., Toni, M., Espada, M. y Anda, E. (2020). Change over time in the iodine nutritional status of pregnant women from the Pamplona healthcare region. *Endocrinología Diabetes y Nutrición*, 67 (10), pp: 643-649.
- OMS (2007a). Organización Mundial de la Salud. WHO Secretariat, Andersson, M., De Benoist, B., Darnton-Hill, I. Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Public Health Problem. Ed. World Health Organization (Geneva), ISBN: 9789241593960. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241593960> [acceso: 1-03-22].
- OMS (2007b). Organización Mundial de la Salud. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Ed. World Health Organization (Geneva), ISBN: 9789241595827. Disponible en: [Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers \(who.int\)](#) [acceso: 6-10-22].
- OMS (2007c). Organización Mundial de la Salud. WHO Secretariat, Andersson, M., de Benoist, B., Delange, F., Zupan, J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition*, 10, pp: 1606-1611.
- OMS (2014). Organización Mundial de la Salud. Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Ed. World Health Organization (Geneva), ISBN: 9789241507929. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/136908> [acceso: 1-03-22].
- OMS (2022). Organización Mundial de la Salud. Universal salt iodization and sodium intake reduction: compatible, cost-effective strategies of great public health benefit. Ed. World Health Organization (Geneva), ISBN: 978-92-4-005399-1. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053717> [acceso: 1-03-22].
- OMS (2023). Organización Mundial de la Salud. WHO global report on sodium intake reduction. Ed. World Health Organization (Geneva), ISBN: 978-92-4-006998-5. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240069985> [acceso: 27-04-23].

- Patrick, L. (2008). Iodine: deficiency and therapeutic considerations. *Alternative Medicine Review*, 13 (2), pp: 116-127.
- Paul, T., Meyers, B., Witorsch, R.J., Pino, S., Chipkin, S., Ingbar, S.H. y Braverman, L.E. (1988). The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 37, pp: 121-124.
- Pearce, E.N., Lazarus, J.H., Moreno-Reyes, R. y Zimmermann, M.B. (2016). Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104 (Suppl. 3), pp: 918S-923S.
- Pinheiro, C., Xavier Moreira, N., Ferreira, P., Matta Coelho, C., Guimarães, J., Pereira, G., Cortez, A., Bracchi, I., Pestana, D., Barreiros Mota, I., Prucha, C., Martins, C., Alves Ribeiro, C., Pinto, E., Almeida, A., Delerue-Matos, C., Montenegro, N., Dias, C.C., Moreira-Rosário, A., Azevedo, L.F., Brantsæter, A.L., Ramalho, C., Cruz Fernandes, V., Costa Leite, J., Calhau, C. y Keating, E. (2021). Iodine knowledge is associated with iodine status in Portuguese pregnant women: results from the IoMum cohort study. *The British Journal of Nutrition*, 126 (9), pp: 1331-1339.
- Rebagliato, M., Murcia, M., Espada, M., Alvarez-Pedrerol, M., Bolúmar, F., Vioque, J., Basterrechea, M., Blarduni, E., Ramón, R., Guxens, M., Foradada, C.M., Ballester, F., Ibarluzea, J. y Sunyer, J. (2010). Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology*, 21 (1), pp: 62-69.
- Romarís-Hortas, V., Moreda-Piñeiro, A. y Bermejo-Barrera, P. (2009). Microwave assisted extraction of iodine and bromine from edible seaweed for inductively coupled plasma-mass spectrometry determination. *Talanta*, 79 (3), pp: 947-952.
- Rovet, J.F. (2014). The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocrine Development*, 26, pp: 26-43.
- Santiago, P., Velasco, I., Muela, J.A., Sánchez, B., Martínez, J., Rodríguez, A., Berrio, M., Gutierrez-Repiso, C., Carreira, M., Moreno, A., García-Fuentes, E. y Soriguer, F. (2013). Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *The British Journal of Nutrition*, 110 (5), pp: 831-839.
- Shi, X., Han, C., Li, C., Mao, J., Wang, W., Xie, X., Li, C., Xu, B., Meng, T., Du, J., Zhang, S., Gao, Z., Zhang, X., Fan, C., Shan, Z. y Teng, W. (2015). Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 (4), pp: 1630-1638.
- Soriguer, F., Gutierrez-Repiso, C., Gonzalez-Romero, S., Oliveira, G., Garriga, M.J., Velasco, I., Santiago, P., de Escobar, G.M. y Garcia-Fuentes, E. (2011). Iodine Deficiency Disorders Group of Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clinical Nutrition*, 30 (1), pp: 44-48.
- Soriguer, F., García-Fuentes, E., Gutierrez-Repiso, C., Rojo-Martínez, G., Velasco, I., Goday, A., Bosch-Comas, A., Bordiú, E., Calle, A., Carmena, R., Casamitjana, R., Castaño, L., Castell, C., Catalá, M., Delgado, E., Franch, J., Gaztambide, S., Gírbés, J., Gomis, R., Gutiérrez, G., López-Alba, A., Martínez-Larrad, M.T., Menéndez, E., Mora-Peces, I., Ortega, E., Pascual-Manich, G., Serrano-Rios, M., Valdés, S., Vázquez, J.A. y Vendrell, J. (2012). Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. *Clinical Nutrition*, 31 (6), pp: 882-888.
- Stinca, S., Andersson, M., Weibel, S., Herter-Aeberli, I., Fingerhut, R., Gowachirapant, S., Hess, S.Y., Jaiswal, N., Jukic, T., Kusic, Z., Mabapa, N.S., Nepal, A.K., San Luis, T.O., Zhen, J.Q. y Zimmermann, M.B. (2017). Dried Blood Spot Thyroglobulin as a Biomarker of Iodine Status in Pregnant Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102 (1), pp: 23-32.
- Taylor, P.N., Okosieme, O.E., Dayan, C.M. y Lazarus, J.H. (2013). Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 170 (1), pp: R1-R15.

- Thomas, J. de V. y Collett-Solberg, P.F. (2009). Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. *Hormone Research*, 72 (6), pp: 344-347.
- Thompson, W., Russell, G., Baragwanath, G., Matthews, J., Vaidya, B. y Thompson-Coon, J. (2018). Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 88 (4), pp: 575-584.
- Torres, M.T., Francés, L., Vila, L., Manresa, J.M., Falguera, G., Prieto, G., Casamitjana, R., Toran, P. y IODEGEST study group. (2017). Iodine nutritional status of women in their first trimester of pregnancy in Catalonia. *Bio-Med Central Pregnancy and Childbirth*, 17 (1), pp: 249.
- Torres, M.T., Vila, L., Manresa, J.M., Casamitjana, R., Prieto, G., Toran, P., Falguera, G., Francés, L. y The Iodegest Study Group. (2020). Impact of Dietary Habit, Iodine Supplementation and Smoking Habit on Urinary Iodine Concentration During Pregnancy in a Catalonia Population. *Nutrients*, 12 (9), pp: 2656.
- Triggiani, V., Tafaro, E., Giagulli, V.A., Sabbà, C., Resta, F., Licchelli, B. y Guastamacchia, E. (2009). Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders Drug Targets*, 9 (3), pp: 277-294.
- Trofimiuk-Müldner, M., Konopka, J., Sokołowski, G., Dubiel, A., Kieć-Klimczak, M., Kluczyński, Ł., Motyka, M., Rzepka, E., Walczyk, J., Sokołowska, M., Buziak-Bereza, M., Tisończyk, J., Pach, D. y Hubalewska-Dydejczyk, A. (2020). Current iodine nutrition status in Poland (2017): is the Polish model of obligatory iodine prophylaxis able to eliminate iodine deficiency in the population? *Public Health Nutrition*, 23 (14), pp: 2467-2477.
- Trumpff, C., De Schepper, J., Tafforeau, J., Van Oyen, H., Vanderfaeillie, J. y Vandevijvere, S. (2013). Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 27 (3), pp: 174-183.
- UE (2006). Reglamento (CE) N° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. DO L 404 de 30 de diciembre de 2006, pp: 9-25.
- UE (2011). Reglamento (UE) N° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) N° 1924/2006 y (CE) N° 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) N° 608/2004 de la Comisión. DO L 304 de 22 de noviembre de 2011, pp: 18-63.
- UE (2012). Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión, de 16 de mayo de 2012, por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños. DO L 136 de 25 de mayo de 2012, pp: 1-40.
- Underwood, E.J. y Suttle, N.F. (2001). Iodine. En libro: *The mineral nutrition of livestock*; 3rd ed. CAB International: Wallington, UK, pp: 343-374.
- van der Reijden, O.L., Zimmermann, M.B. y Galetti, V. (2017). Iodine in dairy milk: Sources, concentrations and importance to human health. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 31 (4), pp: 385-395.
- Velasco, I., Martín, J., Gallego, M., Gutiérrez-Repiso, C., Santiago, P., López-Siguero, J.P., Mesa, E.G., Peral, J.H., Pérez, V., García-Fuentes, E. y Soriguer, F. (2013). Maternal-fetal thyroid function at the time of birth and its relation with iodine intake. *Thyroid*, 23 (12), pp: 1619-1626.
- Vellinga, R.E., Sam, M., Verhagen, H., Jakobsen, L.S., Ravn-Haren, G., Sugimoto, M., Torres, D., Katagiri, R., Thu, B.J., Granby, K., Hoekstra, J. y Temme, E.H.M. (2022). Increasing Seaweed Consumption in the Netherlands and Portugal and the Consequences for the Intake of Iodine, Sodium, and Exposure to Chemical Contaminants: A Risk-Benefit Study. *Frontiers in Nutrition*, 8, pp: 792923.

- Verkaik-Kloosterman, J., Buurma-Rethans, E., Dekkers, A. y Van Rossum, C. (2017). Decreased, but still sufficient, iodine intake of children and adults in the Netherlands. *British Journal of Nutrition*, 117 (7), pp: 1020-1031.
- Vila, L., Donnay, S., Arena, J., Arrizabalaga, J.J., Pineda, J., García-Fuentes, E., García-Rey, C., Marín, J.L., Serra-Prat, M., Velasco, I., López-Guzmán, A., Luengo, L.M., Villar, A., Muñoz, Z., Bandrés, O., Guerrero, E., Muñoz, J.A., Moll, G., Vich, F., Menéndez, E., Riestra, M., Torres, Y., Beato-Víborá, P., Aguirre, M., Santiago, P., Aranda, J. y Gutiérrez-Repiso, C. (2016). Iodine status and thyroid function among Spanish schoolchildren aged 6-7 years: the Tirokid study. *The British Journal of Nutrition*, 115 (9), pp: 1623-1631.
- Vila, L., Lucas, A., Donnay, S., de la Vieja, A., Wengrovicz, S., Santiago, P., Bandrés, O., Velasco, I., García-Fuentes, E., Ares, S., Moreno Navarro, J.C., Espada, M., Muñoz, A., Galofré, J.C. y Puig-Domingo, M. (2020). La nutrición de yodo en España. Necesidades para el futuro. *Endocrinología Diabetes y Nutrición*, 67 (1), pp: 61-69.
- Vitti P. (2022). Iodine deficiency disorders. En: *UpToDate*, Post TW (Ed), Waltham, M.A., Disponible en: <https://www.uptodate.com> [acceso: 4-05-22].
- Witard, O.C., Bath, S.C., Dineva, M., Sellem, L., Mulet-Cabero, A.I., van Dongen, L.H., Zheng, J.S., Valenzuela, C. y Smeuninx, B. (2022). Dairy as a Source of Iodine and Protein in the UK: Implications for Human Health Across the Life Course, and Future Policy and Research. *Frontiers in Nutrition*, 9 (800559), pp: 1-12.
- Wolff, J., Chaikoff, I.L., Goldberg, R.C. y Meier, J.R. (1949). The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology*, 45, pp: 504-513.
- Ylli, D., Wartofsky, L. y Burman, K.D. (2021). Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106 (1), pp: 226-236.
- Zhou, S.J., Anderson, A.J., Gibson, R.A. y Makrides, M. (2013). Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98 (5), pp: 1241-1254.
- Zimmermann, M.B., Jooste, P.L. y Pandav, C.S. (2008). Iodine-deficiency disorders. *Lancet*, 372, pp: 1251-1262.
- Zimmermann, M. y Galetti, V. (2015). Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Research*, 8, pp: 8.
- Zois, C., Stavrou, I., Kalogera, C., Svarna, E., Dimoliatis, I., Seferiadis, K. y Tsatsoulis, A. (2003). High Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Schoolchildren After Elimination of Iodine Deficiency in Northwestern Greece. *Thyroid*, 13 (5), pp: 485-489.

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el establecimiento de la vida útil de determinados alimentos listos para el consumo loncheados o cortados y envasados antes de la venta en establecimientos de comercio al por menor

Número de referencia: AESAN-2023-004

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 6 de junio de 2023

Grupo de trabajo

Pablo Fernández Escámez (Coordinador), Carlos Alonso Calleja, Carlos Franco Abuín, Gloria Sánchez Moragas y Antonio Valero Díaz

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Carlos M. Franco Abuín Universidade de Santiago de Compostela	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Houda Berrada Ramdani Universitat de València	Ángel Gil Izquierdo Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Francisco J. Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María del Carmen Recio Iglesias Universitat de València
Irene Bretón Lesmes Hospital Gregorio Marañón de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Ana María Rivas Velasco Universidad de Granada
Araceli Díaz Perales Universidad Politécnica de Madrid	Isabel Hernando Hernando Universitat Politècnica de València	Silvia Pichardo Sánchez Universidad de Sevilla	Gloria Sánchez Moragas Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Antonio Valero Díaz Universidad de Córdoba

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Gestión técnica del informe AESAN: María Ángeles Carlos Chillerón

Resumen

El Real Decreto 126/2015, de 27 de febrero, por el que se aprueba la norma general relativa a la información alimentaria de los alimentos que se presenten sin envasar para la venta al consumidor final y a las colectividades, de los envasados en los lugares de venta a petición del comprador, y de los envasados por los titulares del comercio al por menor (BOE, 2015), señala que es obligatorio mencionar, entre otras indicaciones, la fecha de duración mínima o la fecha de caducidad, en el

caso de los alimentos envasados por los titulares del comercio al por menor, para su venta inmediata en el establecimiento o establecimientos de su propiedad. Asimismo, la indicación de las fechas en los alimentos envasados está regulada por el Reglamento (UE) N° 1169/2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor (UE, 2011). La vida útil en este tipo de productos puede variar en función del tipo de alimento y método de conservación.

Por ello, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha evaluado la vida útil, en relación con la posible presencia de *Listeria monocytogenes*, de determinados productos (quesos, productos cárnicos cocidos, (incluidos patés) y productos cárnicos curados) fraccionados o loncheados y envasados (al vacío o no) antes de la venta, en establecimientos de comercio al por menor, con el fin de garantizar la seguridad de los consumidores. Además, en los alimentos que se envasan al vacío, se ha tenido en cuenta el riesgo potencial por la posible presencia de *Clostridium botulinum*, así como otros posibles riesgos biológicos.

Para ello, se han establecido, para cada una de las categorías de productos considerados, los factores asociados a la presencia y crecimiento de peligros biológicos (actividad de agua (a_w), pH, tiempo de maduración) y se han empleado modelos publicados de microbiología predictiva para establecer la vida útil. En base a la información disponible, se concluye que para controlar el riesgo por la presencia de *L. monocytogenes*, la vida útil admisible para los derivados cárnicos cocidos (como el jamón cocido o la paletilla cocida) almacenados a 4 °C con niveles de a_w igual o superior a 0,995 y pH igual o superior a 6,71 (condiciones más desfavorables evaluadas) es, como máximo, de 5 días tanto para los productos envasados al aire como en atmósferas reducidas de oxígeno. Para patés fraccionados, envasados al aire y almacenados a 4 °C, con valores de a_w igual o superior a 0,988 y pH igual o superior a 6,5 es como máximo, de 6 días. Y en el caso de quesos fraccionados o loncheados, con un periodo de maduración mínimo de 2 semanas e inferior a 2 meses, almacenados a 4 °C, la vida útil admisible es, como máximo, de 10 días, tanto para los productos conservados al aire como en atmósferas reducidas de oxígeno. Aquellos productos con unos valores de a_w y pH que limitan el crecimiento de *L. monocytogenes* (como el jamón curado, el chorizo, el salchichón o los quesos de maduración superior a 2 meses) se pueden conservar a temperatura ambiente. La vida útil estimada para estos productos estaría relacionada con parámetros no directamente asociados al crecimiento de *L. monocytogenes*.

El fabricante podrá establecer tiempos de vida útil alternativos a los reflejados en el informe si es capaz de demostrar, ante la autoridad sanitaria competente, que el producto presenta una combinación de factores y/o condiciones de envasado y almacenamiento que garanticen que la concentración de *L. monocytogenes* es inferior a 100 UFC/g en el momento del consumo.

También se ha evaluado el riesgo asociado a la presencia de *Clostridium botulinum* en productos envasados al vacío y de virus entéricos, concluyendo que no afectaría a las recomendaciones indicadas.

Finalmente, se recomienda que los establecimientos garanticen unas condiciones higiénico-sanitarias adecuadas durante los procesos de loncheado, cortado y envasado de los alimentos, para prevenir la contaminación por organismos patógenos de transmisión alimentaria que puedan suponer un riesgo para la salud del consumidor.

Loncheados, cortados, vida útil, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum*, virus.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the establishment of shelf-life of certain ready-to-eat foods sliced or cut and packaged before sale in retail establishments

Abstract

Royal Decree 126/2015, of 27 February, approving the general rule on food information on foodstuffs presented unpackaged for sale to the final consumer and to mass caterers, those packaged in places of sale at the request of the purchaser, and those packaged by retail trade operators (BOE, 2015), states that it is mandatory to mention, among other information, the date of minimum shelf life or expiry date, in the case of foods packaged by retail trade operators for immediate sale in the establishment or establishments owned by them. The indication of dates on packaged foods is also regulated by Regulation (EU) No. 1169/2011 on the provision of food information to consumers (EU, 2011). The shelf life of such products may vary depending on the type of food and method of preservation.

Accordingly, the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) has assessed the shelf life, in relation to the possible presence of *Listeria monocytogenes*, of certain products (cheeses, cooked meat products, including pâtés, and cured meat products) which are divided up or sliced and packaged (vacuum packed or not) before sale, in retail establishments, in order to ensure consumer safety. In addition, for vacuum-packed foods, the potential risk due to the possible presence of *Clostridium botulinum*, as well as other possible biological hazards, has been taken into account.

For this purpose, factors associated with the presence and growth of biological hazards (water activity (a_w), pH, ripening time) have been established for each of the product categories considered and published predictive microbiology models have been used to establish shelf life. Based on the available information, it is concluded that to control the risk of *L. monocytogenes*, the acceptable shelf-life for cooked meat products (such as cooked ham or cooked shoulder) stored at 4 °C with a_w levels of 0.995 or higher and pH of 6.71 or higher (worst case conditions assessed) is maximum 5 days for both air-packed and reduced oxygen atmospheres. For pâtés that are divided up, air-packed and stored at 4°C, with a_w values of 0.988 or more and pH values of 6.5 or more is maximum 6 days. And in the case of divided up or sliced cheeses, with a maturation period of at least 2 weeks and less than 2 months, stored at 4 °C, the admissible shelf life is a maximum of 10 days, both for products conserved in the air and in reduced oxygen atmospheres. Products with a_w and pH values that limit the growth of *L. monocytogenes* (such as cured ham, chorizo, salchichón or cheeses matured for more than 2 months) can be stored at room temperature. The estimated shelf life for these products would be related to parameters not directly associated with the growth of *L. monocytogenes*.

The manufacturer may establish alternative shelf lifetimes to those reflected in the report if he is able to demonstrate to the competent health authority that the product has a combination of factors

and/or packaging and storage conditions that ensure that the concentration of *L. monocytogenes* is less than 100 CFU/g at the time of consumption.

The risk associated with the presence of *Clostridium botulinum* in vacuum-packed products and enteric viruses has also been assessed and concluded that it would not affect the stated recommendations.

Finally, it is recommended that establishments ensure adequate hygienic and sanitary conditions during the slicing, cutting and packaging of food to prevent contamination by food-borne pathogenic organisms that may pose a risk to consumer health.

Key words

Sliced, cut, shelf-life, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum*, virus.

Cita sugerida

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) Fernández, P., Alonso, C., Franco, C., Sánchez, G. y Valero, A. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el establecimiento de la vida útil de determinados alimentos listos para el consumo loncheados o cortados y envasados antes de la venta en establecimientos de comercio al por menor. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2023, 37, pp: 153-186.

1. Introducción

En establecimientos de comercio de alimentos al por menor es una práctica muy común realizar el fraccionamiento o loncheado de productos listos para el consumo, como productos cárnicos (salchichón, jamón cocido, chorizo, etc.) y quesos, que son posteriormente expuestos al consumidor final envasados en vitrinas refrigeradas o a temperatura ambiente, y con un etiquetado en el que se indica una fecha de caducidad o de consumo preferente que, en ocasiones, es la misma que se indica en el producto antes de manipularlo.

De acuerdo con el Real Decreto 126/2015, de 27 de febrero, por el que se aprueba la norma general relativa a la información alimentaria de los alimentos que se presenten sin envasar para la venta al consumidor final y a las colectividades, de los envasados en los lugares de venta a petición del comprador, y de los envasados por los titulares del comercio al por menor (BOE, 2015), es obligatorio mencionar, entre otras indicaciones, la fecha de duración mínima o la fecha de caducidad, en el caso de los alimentos envasados por los titulares del comercio al por menor, para su venta inmediata en el establecimiento o establecimientos de su propiedad.

La indicación de las fechas en los alimentos envasados está regulada por el Reglamento (UE) N° 1169/2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor (UE, 2011). En este reglamento se define la fecha de duración mínima como la fecha hasta la cual el alimento conserva sus propiedades específicas cuando se almacena correctamente. En el caso de los alimentos microbiológicamente muy perecederos y que, por ello, puedan suponer un peligro inmediato para la salud humana, después de un corto periodo de tiempo, la fecha de duración mínima se cambiará por la fecha de caducidad. Después de su “fecha de caducidad”, el alimento no se considerará seguro según lo dispuesto en el artículo 14, apartados 2 a 5, del Reglamento (CE) N° 178/2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria (UE, 2002).

Por todo ello, se solicita al Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) un informe en el que se determine la vida útil, en relación con *Listeria monocytogenes*, de determinados productos (quesos, productos cárnicos cocidos (incluidos patés) y productos cárnicos curados) fraccionados o loncheados y envasados (al vacío o no) antes de la venta en el establecimiento de comercio al por menor. En particular, se solicita que se valore cómo se ve afectada la vida útil del alimento, establecida por la empresa elaboradora, al ser loncheado o fraccionado y envasado en el comercio minorista.

En el caso de los alimentos fraccionados o loncheados que se envasan al vacío, se solicita que, adicionalmente, el Comité Científico de la AESAN evalúe el riesgo potencial por presencia de *Clostridium botulinum* en estos alimentos, y, adicionalmente, se estudiará el riesgo por virus entéricos.

Se solicita asimismo que se determinen las condiciones en que deben mantenerse estos alimentos fraccionados y envasados hasta el momento de su venta (temperatura de conservación) para garantizar su seguridad.

2. Características fisicoquímicas de los alimentos a considerar y temperatura recomendada de conservación

Se realizará la evaluación de los siguientes alimentos, representativos de alimentos fraccionados y/o loncheados que se envasan (al vacío o no) antes de su venta en establecimientos al por menor: quesos, productos cárnicos cocidos (incluidos patés) y productos cárnicos curados. También establecerá la temperatura de conservación hasta el momento de su venta.

Estos alimentos presentan las siguientes características fisicoquímicas, que determinan la posibilidad o no de proliferación de microorganismos y, por tanto, su vida útil.

2.1 Quesos

Según la definición proporcionada por la norma del *Codex Alimentarius* CXS 283-1978 (CA, 2021), el queso se define como el producto blando, semiduro, duro y extra duro, madurado o no madurado, y que puede estar recubierto, en el que la proporción entre las proteínas de suero y la caseína no sea superior a la de la leche, obtenido mediante procedimientos de coagulación de las proteínas de la leche. La clasificación del *Codex* de los diferentes tipos de quesos se basa en el porcentaje de humedad sin materia grasa o % HSMG, distinguiéndose entre extraduros (<51 %), duros (49-56 %), firmes o semiduros (54-69 %) y blandos (>69 %). Asimismo, en función del porcentaje de materia grasa (% MG), la norma distingue entre quesos extragrasos (>60 %), grasos (45-60 %), semigrasos (25-45 %) semidesnatados (10-25%) y desnatados (<10 %).

Desde el punto de vista de la seguridad alimentaria, los factores más relevantes para la categorización de los quesos son los valores de pH y actividad de agua (a_w), así como el tratamiento térmico de la leche de origen (cruda o pasteurizada) y el tiempo de maduración. Otros factores de tipo tecnológico, como la fermentación o la adición de cultivos iniciadores, pueden repercutir en el desarrollo de patógenos de transmisión alimentaria a lo largo de su vida útil (Possas et al., 2022). En relación con los parámetros fisicoquímicos, estos productos presentan un amplio intervalo de condiciones de a_w , desde valores en torno a 0,88 para quesos curados, a valores de 0,99 para quesos frescos. Los valores de pH pueden oscilar entre 5,0 y 6,8.

Para el desarrollo del presente informe, se tendrá en cuenta la siguiente categorización, con objeto de estimar la vida útil de los productos loncheados y fraccionados:

- Quesos frescos y de maduración corta: aquellos que no se han sometido a ningún proceso de maduración o en los cuales el tiempo de maduración es inferior a 2 semanas. Ejemplos: “Queso de Burgos”, “Mozzarella”, “Feta” o “Quark”.
- Quesos de maduración intermedia: aquellos que presentan un tiempo de maduración de entre 2 semanas y 2 meses. Ejemplos: quesos tiernos o semicurados de leche pasteurizada, como el queso “Gouda”, “Emmental”, “Gruyère” o el “Queso Manchego” semicurado, entre otros.
- Quesos curados: aquellos que presentan maduraciones superiores a 2 meses hasta varios años. Ejemplos: quesos de leche cruda con un tiempo de maduración superior a 60 días, como el “Queso Manchego” curado, “Cheddar”, “Parmigiano-Reggiano”, “Pecorino Romano” o quesos viejos, entre otros.

Tabla 1. Valores de humedad (% v/v), NaCl (% v/v) y pH de algunos tipos de quesos

Queso	Humedad (% v/v)	NaCl (% v/v)	pH
Azul	42	4,5	6,5
Cabrales	40	5,6	5,3
Camembert	52	2,5	5,0
Cheddar	37	1,5	5,5
Domiatí	55	6,0	4,6
Edam	43	2,0	5,7
Emmental	35	0,7	5,6
Feta	53	3,0	4,5
Gouda	41	2,0	5,8
Grana/Parmesano	31	2,6	5,4
Gruyère	33	1,1	5,7
Idiazábal	29	6,9	5,7
Pecorino Romano	23	5,5	5,4
Provolone	42	3,0	5,4
Roncal	29	6,1	5,5
Roquefort	40	3,5	6,4
Tetilla	42	3,6	5,2
Arzúa-Ulloa	46	3,2	5,4
Villalón	56	3,3	6,7

Adaptado de: Esteban et al. (1979) y Fox et al. (2004).

2.2 Derivados cárnicos cocidos

Esta tipología de productos comprende aquellos derivados cárnicos elaborados con carne, a la que se le puede añadir sangre, grasa o menudencias, que se han sometido en su fabricación a un tratamiento térmico suficiente para alcanzar, en su parte interna, una coagulación parcial o total de sus proteínas; adicionalmente pueden ser sometidos a tratamientos de ahumado y maduración (BOE, 2014).

El producto más representativo de esta categoría es el jamón cocido que presenta un pH cercano a la neutralidad ($\sim 6,0$) y una a_w elevada ($>0,9$), lo que posibilita la proliferación de patógenos de transmisión alimentaria como *Listeria monocytogenes* (Aymerich et al., 2005).

Tabla 2. Valores de a_w y pH para diversos productos cocidos que se venden o pueden venderse loncheados

Denominación comercial	a_w	pH
Jamón de cerdo cocido	0,999	6,28
	0,978	6,57
Jamón de cerdo cocido extra	0,988	6,14
	0,967	6,09
Jamón de cerdo cocido ahumado	0,974	6,25
Jamón de cerdo cocido magro	0,974	6,49
Jamón de cerdo deshuesado asado	0,971	6,61
Paletilla de cerdo cocida	0,974	6,75
Pechuga de pavo	0,977	6,24
	0,971	6,63
	0,971	6,51
	0,970	6,50
Jamón de pavo	0,974	6,36
Pechuga de pollo	0,973	6,52

Adaptado de: Romero de Avila et al. (2014). Cada valor representa un mínimo de entre 4 y 8 muestras.

Dentro de este grupo se encuentran los patés (para cortar o untar), que se definen como las pastas cárnicas, pasteurizadas o esterilizadas, elaboradas a base de carne o hígado, o ambos, a los que se les puede añadir menudencias y otros ingredientes, condimentos y aditivos y que se han sometido a un proceso de picado (BOE, 2014).

Este tipo de productos presentan unos valores de a_w y de pH muy similares a los que presenta el grupo de los jamones cocidos (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de a_w y de pH para distintos tipos de patés

Denominación comercial	a_w	pH
Foie gras	0,971	6,27
Paté a las finas hierbas	0,989	6,23
Paté de Campaña	0,976	6,44
Paté al Roquefort	0,981	6,40

Adaptado de: Fernández-Salguero et al. (1993).

2.3 Derivados cárnicos curados

Según el Real Decreto 474/2014, los derivados cárnicos curados o no tratados por calor son aquellos productos elaborados con carnes o carnes y grasa, así como otros productos alimenticios, en cuya fabricación no han sufrido ningún tratamiento o bien, han sido sometidos a un proceso de curado-maduración, acompañado o no de fermentación, de oreo, de marinado-adobado u otro pro-

ceso tecnológico no térmico, suficiente para conferirles las características organolépticas propias (BOE, 2014).

Por tanto, la mayoría de los derivados cárnicos curados no se someten a ningún tratamiento térmico, por lo que son habitualmente consumidos crudos (FAO, 2010). Hoy en día, se puede encontrar una gran variedad de productos que se comercializan como piezas enteras, o bien loncheados y envasados (Toldrá, 2015). Desde un punto de vista microbiológico, son productos que podrían considerarse seguros, en función de los niveles de pH (4,6-5,3) y a_w ($\leq 0,92$) debido a los procesos de fermentación y salazón.

Existen, en la bibliografía, varias clasificaciones de los derivados cárnicos crudo-curados, que varían de unos países a otros. En la Tabla 4 se considera la clasificación propuesta por Roca e Incze (1990), teniendo en cuenta el tiempo de fermentación y maduración.

Tabla 4. Clasificación de derivados cárnicos curados			
Tipo de derivado cárnico	Tiempo de producción	Contenido final de agua (%)	Valor final de a_w
Untable	3-5 días	34-42	0,95-0,96
Loncheable: • Maduración corta • Maduración larga	1-4 semanas 12-14 semanas	30-40 20-30	0,92-0,94 0,85-0,86

Fuente: Roca e Incze (1990).

Otros criterios propuestos desde un punto de vista microbiológico consideran la a_w del producto, así como la aplicación de tratamiento en superficie. De este modo, Lücke (2003) considera una clasificación basada en los siguientes grupos:

- Derivado cárnico seco (con o sin moho, con o sin aplicación de ahumado): a_w final: $< 0,90$.
- Derivado cárnico semi-seco (con o sin moho): a_w final: $0,90-0,95$.
- Derivado cárnico fermentado fresco untable: a_w final: $0,94-0,97$.

Otros criterios de clasificación se basan en la acidez, el grado de picado de los ingredientes, la adición o no de cultivos iniciadores, la adición de uno u otros ingredientes, especias y condimentos o en la proporción humedad/proteína. Todos estos factores influyen decisivamente en las características generales de los productos, por lo que serían parámetros de clasificación válidos ya que implican diversas tecnologías de fabricación (Rubio, 2014).

De este modo, se pueden encontrar derivados cárnicos curados de baja acidez, cuyo pH final oscila entre 5,3 y 6,2 (Aymerich et al., 2006), donde se lleva a cabo una maduración a baja temperatura (10-12 °C). Por otro lado, los derivados cárnicos curados ácidos (pH $< 5,3$) se someten generalmente a una temperatura de fermentación en torno a 20-24 °C aunque en ciertos casos puede incrementarse hasta los 37 °C (Ordoñez y de la Hoz, 2001).

Las temperaturas consideradas en este informe han sido 4 y 8 °C para productos refrigerados y una temperatura ambiente de 22 °C para los productos conservados sin refrigeración.

Tabla 5. Valores medios de a_w y pH de algunos productos cárnicos crudos curados

Denominación Comercial	a_w	pH
Cecina	0,859	5,92
Chorizo extra	0,872	5,33
Chorizo primera	0,894	5,34
Jamón curado	0,909	5,99
Lomo embuchado	0,883	5,78
Morcón	0,817	5,35
Salami extra	0,887	4,87
Salami primera	0,846	5,11
Salchichón extra	0,879	5,01
Salchichón primera	0,850	5,43
Salchichón segunda	0,801	4,84
Salchichón tercera	0,784	4,83
Sobrasada	0,828	4,72

Adaptado de: Fernández-Salguero (1995).

3. Vida útil de alimentos fraccionados o loncheados en relación con *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes es un microorganismo patógeno psicrotrofo, Gram positivo y generalmente oportunista, que ha sido objeto de numerosos estudios debido a su relación con múltiples toxiinfecciones alimentarias a nivel mundial (Buchanan et al., 2017). *L. monocytogenes* está ampliamente distribuido en el medio ambiente, y puede sobrevivir o crecer bajo condiciones limitantes de pH, humedad, salinidad y en ambientes con baja disponibilidad de oxígeno (Fernández et al., 1997). Además de estar presente en el suelo, aire y ambientes acuáticos, puede residir en el tracto intestinal del hospedador sin presentar ninguna sintomatología aparente (Buchanan et al., 2017). Según la *International Commission on Microbiological Specifications for Foods* (ICMSF, 1996), los valores mínimos de crecimiento de *L. monocytogenes* oscilan entre -2 y 4 °C de temperatura, 4,2-4,3 de pH y 0,90-0,93 de a_w . El límite inferior para el crecimiento de *L. monocytogenes* en matrices con un contenido alto de nutrientes y pH neutro se sitúa cerca de los 0 °C (ICMSF, 1996), a pesar de que se ha observado crecimiento a temperaturas de -1,5 °C en un producto cárnico cocido y envasado al vacío (Hudson et al., 1994).

La enfermedad transmitida por *L. monocytogenes*, denominada listeriosis, puede presentarse a causa de la ingesta de alimentos contaminados, especialmente alimentos listos para el consumo (RTE, *Ready To Eat*) que han sido expuestos a condiciones post-procesado inadecuadas tras un tratamiento previo en la industria (Fang et al., 2013). Los productos cárnicos, así como los quesos, ambos catalogados como alimentos RTE, han estado implicados en varios brotes de listeriosis vía alimentaria (Nastasijevic et al., 2017) (Martínez-Ríos y Dalgaard, 2018).

Los procesos de contaminación cruzada en la industria han estado frecuentemente relacionados con la presencia de *L. monocytogenes* (Pérez-Rodríguez et al., 2010). Es necesario destacar que la transmisión del patógeno puede ocurrir a lo largo de la elaboración de alimentos RTE, así como a través de los equipos y ambiente de procesado que presenten contaminación (Gounadaki et al., 2008) (Giaouris et al., 2013). De hecho, otros estudios publicados han demostrado que las máquinas de loncheado pueden constituir importantes reservorios de *L. monocytogenes*, pudiéndose transferir a los productos terminados (Lin et al., 2006) (Vorst et al., 2006) (Borovic et al., 2014). Por ello, la contaminación del producto final debe evitarse ya que los alimentos RTE no se someten a ningún tratamiento listericida previo al consumo.

En este sentido, los enfoques para el control de *L. monocytogenes* en alimentos pueden variar desde una tolerancia cero (ausencia en 25 g de muestra), hasta un nivel máximo de 100 UFC/g si el fabricante demuestra que el producto no tolera el crecimiento del patógeno a lo largo de su vida útil (Farber et al., 2021).

El Reglamento (CE) N° 2073/2005 de la Comisión, de 15 de noviembre de 2005, relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios (UE, 2005), establece los criterios microbiológicos aplicables a *L. monocytogenes* en alimentos RTE, determinando su aceptabilidad en el mercado. Específicamente, los criterios de seguridad alimentaria se aplican tanto para productos cárnicos como para quesos, siendo considerados, ambos, alimentos RTE. La categorización de los alimentos RTE se hace en base a la consideración de si pueden tolerar (categoría 1.2) o no (categoría 1.3) el crecimiento de *L. monocytogenes* a lo largo de su vida útil (Tabla 6). Generalmente, se considera que aquellos alimentos que posean un $\text{pH} \leq 4,4$ o una $a_w \leq 0,92$, productos con $\text{pH} \leq 5,0$ y $a_w \leq 0,94$, y los productos con una vida útil inferior a 5 días no toleran el crecimiento de *L. monocytogenes*, por lo que se encuadrarían en la categoría 1.3. Otros alimentos RTE se pueden englobar en esta categoría en caso de que se tenga una evidencia científica de que no toleran el crecimiento del patógeno.

Tabla 6. Esquema general de los criterios de seguridad alimentaria aplicados para *L. monocytogenes* en alimentos RTE según el Reglamento (CE) N° 2073/2005 (UE, 2005)

Categoría de alimentos	Plan de muestreo		Límites		Método analítico de referencia	Fase en la que se aplica el criterio
	n	c	m	M		
1.1 Alimentos listos para el consumo destinados a los lactantes, y alimentos listos para el consumo destinados a usos médicos especiales ⁽¹⁾	10	0	No detectado en 25 g		EN/ISO 11290-1	Productos comercializados durante su vida útil
1.2 Alimentos listos para el consumo que pueden favorecer el desarrollo de <i>L. monocytogenes</i> , que no sean los destinados a los lactantes ni para usos médicos especiales	5	0	100 UFC/g ⁽²⁾		EN/ISO 11290-2 ⁽³⁾	Productos comercializados durante su vida útil
	5	0	No detectado en 25 g ⁽⁴⁾		EN/ISO 11290-1	Antes de que el alimento haya dejado el control inmediato del explotador de la empresa alimentaria que lo ha producido
1.3 Alimentos listos para consumo que no pueden favorecer el desarrollo de <i>L. monocytogenes</i> , que no sean los destinados a los lactantes ni para usos médicos especiales ^{(1) (5)}	5	0	100 UFC/g		EN/ISO 11290-2 ⁽³⁾	Productos comercializados durante su vida útil

⁽¹⁾ En circunstancias normales, no se exige realizar pruebas regulares con respecto a este criterio para los siguientes productos alimenticios listos para el consumo:

- los que hayan recibido tratamiento térmico u otro proceso eficaz para eliminar *L. monocytogenes*, cuando la recontaminación no sea posible tras este tratamiento (p. ej., productos tratados térmicamente en su envase final),
- frutas y hortalizas frescas, enteras y no transformadas,
- pan, galletas y productos similares,
- aguas embotelladas o envasadas, bebidas refrescantes sin alcohol, cerveza, sidra, vino, bebidas espirituosas y productos similares,
- azúcar, miel y golosinas, incluidos productos de cacao y chocolate,
- moluscos bivalvos vivos,
- sal de cocina.

⁽²⁾ Este criterio se aplica si el fabricante puede demostrar, a satisfacción de la autoridad competente, que el producto no superará el límite de 100 UFC/g durante su vida útil. El explotador podrá fijar límites intermedios durante el proceso que deberían ser lo suficientemente bajos para garantizar que no se supere el límite de 100 UFC/g al final de la vida útil.

⁽³⁾ Sobre una placa de Petri de 140 mm de diámetro o tres placas de Petri de 90 mm de diámetro se siembra 1 ml de inóculo.

⁽⁴⁾ Este criterio se aplica a los productos antes de que hayan abandonado el control inmediato del explotador de la empresa alimentaria cuando este no pueda demostrar, a satisfacción de la autoridad competente, que el producto no superará el límite de 100 UFC/g durante su vida útil.

⁽⁵⁾ Se considera automáticamente que pertenecen a esta categoría los productos con $\text{pH} \leq 4,4$ o $a_w \leq 0,92$, productos con $\text{pH} \leq 5,0$ y $a_w \leq 0,94$, y los productos con una vida útil inferior a 5 días. Otras categorías de productos también pueden pertenecer a esta categoría, siempre que se justifique científicamente.

En el caso de los productos cárnicos y quesos, varias autoridades a nivel internacional clasifican distintas categorías en función del riesgo potencial de transmisión de listeriosis a través de su consumo. Por ejemplo, en el caso de los quesos, la *U.S. Food and Drug Administration* los clasifica en función del contenido de humedad (FDA, 2003). En este sentido se considera que la ingesta de quesos frescos puede conllevar un mayor riesgo de listeriosis, en comparación con la ingesta de quesos madurados, tanto de maduración corta como prolongada. En productos cárnicos, Garrido et al. (2010) hicieron un test de desafío en jamón cocido contaminado con *L. monocytogenes* a un bajo nivel de inóculo, por debajo de 10 UFC/g, para simular una contaminación a nivel de venta al detalle. Estos autores emplearon dos temperaturas de almacenamiento, 5 y 9 °C, alcanzándose las 100 UFC/g de *L. monocytogenes* a los 3 días y a los 2 días, respectivamente, lo cual pone de manifiesto la necesidad de señalar que estos alimentos tienen que almacenarse a temperaturas por debajo de 5 °C si se quiere que dispongan de una vida útil de, al menos, 5 días.

Sin embargo, tal y como se muestra en el *Documento de orientación para la verificación de estudios de vida útil en relación con Listeria monocytogenes en alimentos listos para el consumo*, elaborado por la AESAN, es posible la realización de estudios de desafío para demostrar que un alimento RTE no tolera el crecimiento de *L. monocytogenes*, incluso cuando pueda presentar valores teóricos de pH y a_w compatibles con el desarrollo del patógeno (AESAN, 2019).

3.1 Utilización de modelos de microbiología predictiva para la estimación de la vida útil segura de alimentos RTE fraccionados o loncheados y envasados en punto de venta en relación con *L. monocytogenes*

La microbiología predictiva constituye actualmente una de las herramientas más valiosas para la estimación de la vida útil de forma segura. En alimentos RTE, tal y como se refleja en el Reglamento (CE) N° 2073/2005, de 15 de noviembre (UE, 2005), el fabricante puede demostrar, a satisfacción de la autoridad competente, la vida útil de alimentos RTE en base a la utilización de modelos matemáticos.

Aunque existen varias definiciones en la literatura científica, la microbiología predictiva se puede considerar una rama de la microbiología de los alimentos que permite cuantificar y predecir las respuestas de una población de microorganismos ante distintos factores que afectan al mismo (Van Impe et al., 1995). En el caso de los alimentos RTE, tal y como se ha descrito en secciones anteriores, se pueden aplicar distintos criterios microbiológicos en función de la tolerancia al crecimiento del patógeno. Dentro de los productos considerados en el presente informe, existen algunas tipologías que, por su propia naturaleza o formulación, así como por las condiciones de manipulación, envasado y almacenamiento, pueden ser más susceptibles al crecimiento de *L. monocytogenes* a lo largo de la vida útil. En cambio, las formulaciones de otras categorías de productos se puede considerar que inhiben su crecimiento.

Para la estimación del tiempo de vida útil se considerará una distinción entre categorías de alimentos RTE que pueden favorecer el crecimiento de *L. monocytogenes*, tales como cárnicos cocidos, patés y quesos frescos y de maduración corta. En estas tipologías de alimentos, se aplicarán modelos de microbiología predictiva para estimar el tiempo necesario en alcanzar 100 UFC/g, el

cual servirá de referencia para el cálculo de la vida útil. Es en este grupo de alimentos RTE donde se centrará la aplicación de modelos predictivos en esta sección.

En cambio, para otras categorías de alimentos RTE, como productos cárnicos crudo-curados (por ejemplo, el jamón serrano) y quesos de maduración prolongada, se asumirá que no permiten el crecimiento de *L. monocytogenes*, estando la vida útil basada en la realización de unas buenas prácticas higiénicas, así como en un control microbiológico de la materia prima, equipamiento e instalaciones (Valero et al., 2018) (Possas et al., 2019, 2022). Este hecho se corrobora en trabajos previos realizados sobre quesos de maduración prolongada (por ejemplo, Cheddar, parmesano), con tiempos superiores a los dos meses y valores de a_w inferiores a 0,92 en los que *L. monocytogenes* no presentó crecimiento (Ryser y Marth, 1987) (Yousef y Marth, 1990).

3.1.1 Categorización de productos

Para la definición de escenarios, se han considerado las siguientes categorías de alimentos RTE que pueden favorecer el crecimiento de *L. monocytogenes*, así como las condiciones de envasado (al aire y en atmósfera de oxígeno reducido o ROP, *Reduced Oxygen Packaging*):

1. Productos cárnicos cocidos: envasado al aire y ROP.
2. Paté: envasado al aire.
3. Quesos: envasado al aire y ROP.

La clasificación está basada en un estudio de evaluación de riesgos de *L. monocytogenes* en alimentos RTE publicado por Pérez-Rodríguez et al. (2017), donde se recogen valores de tasas específicas de crecimiento (μ_{ref} , h^{-1}) para las categorías anteriormente mencionadas. Los valores de μ_{ref} se recopilaron a partir de una revisión de estudios donde se reportó el crecimiento de *L. monocytogenes*, para cada categoría de producto y condiciones de envasado. De esta forma, se consiguió ajustar una distribución estadística de tipo normal a los datos recopilados de μ_{ref} estandarizados a una temperatura de 5 °C, con objeto de reflejar la variabilidad en las formulaciones y condiciones de proceso (Tabla 7). Los escenarios de partida están fundamentados en los resultados encontrados por Pérez-Rodríguez et al. (2017) para las categorías seleccionadas.

Tabla 7. Valores estimados de la media, desviación estándar (D.E.), mínimos y máximos para los valores de tasa específicas de crecimiento (μ_{ref} , h^{-1}) a una temperatura de referencia de 5 °C

Categoría	Media	D.E.	Mínimo	Máximo
Cárnicos cocidos (envasado al aire)	0,022	0,018	0	0,087
Cárnicos cocidos (ROP)	0,026	0,019	0	0,087
Paté (envasado al aire)	0,026	0,010	0	0,097
Quesos (envasado al aire y ROP)	0,010	0,015	0	0,030

En cuanto a las condiciones de envasado, se hará una distinción para cárnicos cocidos, considerando un envasado al aire (es decir, en atmósfera pasiva) y en condiciones de oxígeno reducido (ROP), que a su vez incluye el envasado al vacío. En el caso del paté, no existe suficiente informa-

ción sobre crecimiento en condiciones de ROP, por lo que se asumirá la estimación solamente para aquellos productos envasados al aire. Para los quesos, no se asumen diferencias en los valores de μ_{ref} para ambas condiciones de envasado, por lo que las estimaciones son válidas para productos envasados al aire y en ROP.

3.1.2 Definición de escenarios y selección de modelos predictivos

Los escenarios evaluados para la estimación del tiempo de vida útil consideraron la temperatura de almacenamiento, pH, niveles de a_w , así como el tiempo de maduración, en el caso de los quesos.

En la Tabla 8 se muestra la categorización inicial que se llevó a cabo de los productos RTE seleccionados.

Tabla 8. Categorización de los productos cárnicos cocidos y quesos en base a su pH y a_w y tiempo de maduración				
Categoría	T (°C)	pH	a_w	Tiempo de maduración
Cárnicos cocidos (envasado al aire)	4, 8 y 22	6,1-6,7	0,968-0,995	-
Cárnicos cocidos (ROP)	4, 8 y 22	6,1-6,7	0,968-0,995	-
Paté (envasado al aire)	4, 8 y 22	6,2-6,4	0,971-0,988	-
Quesos (envasado al aire y ROP)	4, 8 y 22	4,5-6,7	<0,920-0,995	2, 5 y 8 semanas

En primer lugar, en base a los valores recopilados en las Tablas 2 y 3, se procedió a categorizar los productos cárnicos cocidos y los patés en base a los valores de pH y a_w . Para ello, se calcularon los percentiles 2,5; 50 y 97,5 para el conjunto de valores de pH y a_w de forma que se subdividieron las categorías en función de su formulación de la siguiente forma:

- **Cárnicos cocidos (envasados al aire y ROP):** categoría 1 ($\text{pH} \geq 6,7$; $a_w \geq 0,995$); categoría 2 ($6,7 > \text{pH} \geq 6,5$; $0,995 > a_w \geq 0,974$); y categoría 3 ($6,5 > \text{pH} \geq 6,1$; $0,974 > a_w \geq 0,968$).
- **Paté (envasado al aire):** categoría 1 ($\text{pH} \geq 6,4$; $a_w \geq 0,988$); categoría 2 ($6,4 > \text{pH} \geq 6,3$; $0,988 > a_w \geq 0,979$); y categoría 3 ($6,3 > \text{pH} \geq 6,2$; $0,979 > a_w \geq 0,971$).
- **Quesos:** se clasificaron en tres categorías en base al tiempo de maduración: quesos frescos sin maduración o de maduración corta (<2 semanas) y quesos de maduración intermedia (2 semanas-2 meses). Se excluyen de estas categorías los quesos curados con tiempos de maduración superiores a 8 semanas, asumiendo que no permiten el crecimiento de *L. monocytogenes*, tal como se ha expuesto previamente.

Para la estimación del tiempo de vida útil se utilizaron los valores calculados de μ_{ref} 5 °C y, a partir de ellos, se aplicó un modelo secundario que permite estimar el crecimiento de *L. monocytogenes* a otras temperaturas de almacenamiento. Para ello, se consideró la siguiente ecuación:

$$\mu_{ref,T} = \mu_{ref,5^\circ C} \left(\frac{T - T_{min}}{5^\circ C - T_{min}} \right)^2$$

Donde $\mu_{ref,T}$ es el valor de la tasa específica (h^{-1}) a la temperatura de estudio (4, 8 y 22 °C), $\mu_{ref,5^\circ C}$ es la tasa específica (h^{-1}) a la temperatura de referencia (5 °C), y T_{min} es el valor de temperatura mínima

teórica calculado para *L. monocytogenes*, el cual se estimó en $-1,18\text{ }^{\circ}\text{C}$ (FDA, 2003). No se ha realizado ninguna extrapolación por debajo de las temperaturas estudiadas (hasta $2\text{ }^{\circ}\text{C}$), dado que esto aumentaría la incertidumbre de las estimaciones.

3.1.3 Estimación del tiempo de vida útil para *L. monocytogenes* en alimentos RTE

El tiempo de vida útil se calculó en base al tiempo requerido para alcanzar 100 UFC/g de *L. monocytogenes*, denominado como *Time-To-Reach* (TTR). En la Tabla 9 se muestran los resultados obtenidos para los productos cárnicos cocidos con envasado al aire.

Tabla 9. Valores de tiempo de incremento de 2 unidades logarítmicas/g [TTR (días), 100 UFC/g] de *L. monocytogenes* a las distintas condiciones de temperatura, pH y a_w seleccionadas para los productos cárnicos con envasado al aire

Cárnicos cocidos: envasado al aire		
T (°C)	Condiciones	TTR 100 UFC/g (días) (escenario)
4	a_w 0,995 pH 6,71	5,3 (a)
4	a_w 0,974 pH 6,50	11,6 (b)
4	a_w 0,968 pH 6,11	>25 (c)
8	a_w 0,995 pH 6,71	1,7 (d)
8	a_w 0,974 pH 6,50	3,7 (e)
8	a_w 0,968 pH 6,11	24,7 (f)
22	a_w 0,995 pH 6,71	0,3 (g)
22	a_w 0,974 pH 6,50	0,6 (h)
22	a_w 0,968 pH 6,11	3,9 (i)

Como se puede observar, las condiciones menos permisivas para el crecimiento de *L. monocytogenes* se correspondieron con valores de a_w de 0,968 y pH de 6,11 (escenario (c)), donde el tiempo de vida útil estimado fue superior a 25 días en almacenamiento a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. El almacenamiento del producto a temperatura ambiente aumenta de forma considerable el crecimiento de *L. monocytogenes*, obteniéndose valores de TTR inferiores a 1 día en aquellas formulaciones con pH $>6,5$ y $a_w >0,974$ (escenarios (g) y (h)).

Las estimaciones proporcionadas por los modelos para el caso de los cárnicos cocidos envasados en ROP proporcionaron valores inferiores de TTR, tal y como se muestra en la Tabla 10. Este hecho se debe a los valores ligeramente superiores de μ_{ref} $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en condiciones de oxígeno reducido, donde *L. monocytogenes* puede crecer más rápidamente (Sant'Ana et al., 2013). No obstante, a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, para el escenario (c) (a_w 0,968 y pH 6,11) el tiempo de vida útil estimado es superior a 25 días. A temperatura ambiente ($22\text{ }^{\circ}\text{C}$), los tiempos de vida útil estimados son muy cortos, de 3 días o menos (escenarios (g), (h) e (i) de la Tabla 10).

Tabla 10. Valores de tiempo de incremento de 2 unidades logarítmicas/g (TTR (días), 100 UFC/g) de *L. monocytogenes* a las distintas condiciones de temperatura, pH y a_w seleccionadas para los productos cárnicos con envasado ROP

Cárnicos cocidos: envasado ROP		
T (°C)	Condiciones	TTR 100 UFC/g (d)
4	a_w 0,995 pH 6,71	4,8 (a)
4	a_w 0,974 pH 6,50	10 (b)
4	a_w 0,968 pH 6,11	>25 (c)
8	a_w 0,995 pH 6,71	1,6 (d)
8	a_w 0,974 pH 6,50	3,2 (e)
8	a_w 0,968 pH 6,11	19,2 (f)
22	a_w 0,995 pH 6,71	0,3 (g)
22	a_w 0,974 pH 6,50	0,5 (h)
22	a_w 0,968 pH 6,11	3,0 (i)

En el caso del paté, solo se consideró un envasado en atmósfera pasiva debido a la escasez de información acerca de condiciones de vacío o atmósfera modificada. Se puede comprobar cómo los valores de TTR son superiores a temperaturas de refrigeración (4 y 8 °C) en comparación con los obtenidos en cárnicos cocidos. Sin embargo, el almacenamiento a 22 °C produce igualmente un aumento significativo del crecimiento con el consiguiente descenso en el valor de TTR (Tabla 11).

Tabla 11. Valores de tiempo de incremento de 2 unidades logarítmicas/g (TTR (días), 100 UFC/g) de *L. monocytogenes* a las distintas condiciones de temperatura, pH y a_w seleccionadas para el paté con envasado al aire

Paté: envasado al aire		
T (°C)	Condiciones	TTR 100 UFC/g (d)
4	a_w 0,988 pH 6,44	6,5 (a)
4	a_w 0,979 pH 6,34	10,6 (b)
4	a_w 0,971 pH 6,23	>25 (c)
8	a_w 0,988 pH 6,44	2,1 (d)
8	a_w 0,979 pH 6,34	3,4 (e)
8	a_w 0,971 pH 6,23	8,5 (f)
22	a_w 0,988 pH 6,44	0,3 (g)
22	a_w 0,979 pH 6,34	0,6 (h)
22	a_w 0,971 pH 6,23	1,4 (i)

Por último, para los quesos, los valores estimados de TTR se muestran en la Tabla 12. Se puede observar que el crecimiento de *L. monocytogenes* es más lento en comparación con los productos de origen cárnico. Los tipos de quesos con un tiempo más prolongado de maduración presentan una vida útil superior, siendo los valores de TTR >25 días a temperaturas de 4 y 8 °C.

Tabla 12. Valores de tiempo de incremento de 2 unidades logarítmicas/g [TTR (días), 100 UFC/g] de *L. monocytogenes* a las distintas condiciones de temperatura, pH y a_w seleccionadas para los quesos con envasado al aire y en ROP

Quesos: envasado al aire y ROP		
T (°C)	Condiciones	TTR 100 UFC/g (d)
4	Maduración 2 semanas	9,9 (a)
4	Maduración 5 semanas	20,9 (b)
4	Maduración 8 semanas	>25 (c)
8	Maduración 2 semanas	3,2 (d)
8	Maduración 5 semanas	6,7 (e)
8	Maduración 8 semanas	>25 (f)
22	Maduración 2 semanas	0,5 (g)
22	Maduración 5 semanas	1,1 (h)
22	Maduración 8 semanas	10 (i)

Las cinéticas de crecimiento de *L. monocytogenes* en los distintos alimentos RTE se muestran en el Anexo II.

3.1.4 Recomendaciones de vida útil para productos fraccionados o loncheados y envasados

En el presente informe se han calculado los valores de TTR 100 UFC/g de *L. monocytogenes* para cada uno de los escenarios y alimentos RTE evaluados. Es necesario resaltar que los valores obtenidos pueden tener cierta variabilidad debido a las condiciones de proceso y formulaciones de los productos, ya que pueden afectar de forma sensible al crecimiento de *L. monocytogenes*.

Asimismo, las estimaciones proporcionadas por los modelos presentan un cierto margen de seguridad ya que no ha incluido la posible existencia de fase de latencia, por lo que podemos considerar que se trata de un enfoque conservador.

Por último, las estimaciones proporcionadas se refieren a productos loncheados o fraccionados y reenvasados tras su manipulación en el establecimiento de venta teniendo en cuenta un criterio de seguridad alimentaria. Por tanto, al margen de estas estimaciones habría que valorar posibles pérdidas en la calidad del producto a lo largo de su vida útil.

1. Productos cárnicos cocidos:

Se recomienda el almacenamiento a temperaturas de entre 4 y 8 °C para todas las tipologías de productos. Debe evitarse el almacenamiento a temperatura ambiente durante periodos prolongados de tiempo dado que puede aumentar considerablemente el riesgo para el consumidor.

Las recomendaciones de tiempo de vida útil se proporcionan para los productos envasados al aire y los envasados en ROP de forma conjunta, dadas las pequeñas diferencias obtenidas en las estimaciones. Así, el tiempo de vida útil estaría situado en 5 días a 4 °C para productos con valores de pH (6,7) y a_w elevados (0,995) (escenario (a) tanto de productos envasados al aire como en ROP, Tablas 9 y 10). En aquellas formulaciones con valores inferiores de pH (6,1-6,5) y a_w

(0,974) se pueden mantener durante 10 días a 4 °C o 3 días a 8 °C. Por último, los productos con baja a_w (0,968) y pH (6,1) pueden mantenerse durante >25 días y 19 días a temperaturas de 4 y 8 °C, respectivamente.

2. Patés:

Al igual que con los productos cárnicos cocidos, se recomienda el almacenamiento a temperaturas de entre 4 y 8 °C para todas las tipologías de productos. En el caso de los patés, el almacenamiento a temperatura ambiente de los productos loncheados no es aconsejable dado que *L. monocytogenes* alcanza 100 UFC/g en un tiempo inferior a 36 horas.

Las recomendaciones de tiempo de vida útil se proporcionan para los productos envasados al aire. Se aconseja que aquellos productos con unos niveles más altos de pH (6,44) y a_w (0,988) se mantengan conservados a 4 °C durante un tiempo no superior a 6 días. Los productos con formulaciones de a_w más limitantes para el crecimiento microbiano (0,979) pueden mantenerse durante 10 días a 4 °C, mientras que aquellos patés con a_w (0,971) pueden almacenarse a 4 °C durante un tiempo de 25 días, o a 8 °C durante 7 días.

3. Quesos:

En función del tiempo de maduración, los quesos permitirían un mayor tiempo de vida útil que los alimentos RTE de origen cárnico. Sin embargo, se recomienda que aquellos quesos frescos (tipo Burgos) o con maduraciones cortas, inferiores a 2 semanas (quesos tiernos) se almacenen a 4 °C durante un tiempo aproximado de 8-9 días. Otras tipologías de quesos con tiempos de maduración intermedios (5 semanas) como los quesos semicurados podrían almacenarse a 4 °C durante 15-20 días, o a 8 °C durante 6 días. Por último, aquellos quesos con 8 semanas de maduración, debido al descenso en la a_w permiten un almacenamiento de 25 días a 4 °C y 8 °C, mientras que a 22 °C pueden conservarse durante un tiempo de 9-10 días.

4. Vida útil/riesgo en alimentos envasados al vacío en relación con la presencia de *Clostridium botulinum* y otros posibles riesgos biológicos

Los alimentos refrigerados listos para ser consumidos, se envasan con frecuencia al vacío o en atmósferas modificadas con baja presión de oxígeno. Este tipo de envasado restringe el crecimiento de microorganismos aeróbicos y favorece el crecimiento de los anaerobios. Ello puede dar lugar a condiciones favorables para la proliferación de *Clostridium botulinum*, con el riesgo de producción de toxina botulínica. Este riesgo es más elevado en alimentos de elevado contenido proteico, tales como los productos cárnicos crudo-curados o cocidos, en los que se da lugar a un ambiente reductor. Las cepas proteolíticas de *C. botulinum* no crecen a temperaturas inferiores a 10 °C y no supondrían un riesgo si se mantiene una refrigeración adecuada. No obstante, las cepas no proteolíticas (tipos B, E y F) son capaces de crecer y producir toxina a temperaturas de incluso 3,3 °C (Eklund et al., 1967).

Por tanto, se ha evaluado el riesgo de que las cepas no proteolíticas de *C. botulinum* sean capaces de crecer y producir toxina a partir de modelos y datos bibliográficos. En base a un modelo publicado por Fernández et al. (2001) en medio de laboratorio líquido y disponible en la herramienta

ComBase (2023), que predice el crecimiento de estas cepas en función de la concentración de CO_2 , temperatura de refrigeración, pH y NaCl, se ha establecido la probabilidad de crecimiento. Así, a 5 y 8 °C en condiciones óptimas de pH y a bajas concentraciones de NaCl, crecería por encima de un orden logarítmico en 280 h y 102 h, respectivamente. Es necesario un crecimiento de, al menos, 100 veces el número inicial en *C. botulinum* para que se produzca la formación de toxina botulínica, por lo que se ha considerado un nivel de crecimiento inferior, para que no haya riesgo de formación de dicha toxina.

En otros dos estudios en los que se utilizó un medio cárnico en condiciones anaeróbicas como sustrato (Fernández y Peck, 1997, 1999), para estudiar el efecto de tratamientos térmicos prolongados, en los controles sin calentamiento se observó crecimiento a 5 y 8 °C tras 14 y 7 días, respectivamente. Se corroboró la presencia de toxina cuando se detectaba crecimiento en los tubos mediante una técnica ELISA. Por tanto, en base a estos estudios, se considera que la vida útil en productos en los que pueda estar presente *C. botulinum* con condiciones favorables a su crecimiento debería ser de 11 días si se garantiza una temperatura de refrigeración de 5 °C, y de 4 días si se garantiza una temperatura igual o inferior a 8 °C.

El historial previo de los productos (posible tratamiento térmico) y la presencia o no de lisozima en el alimento pueden hacer variar la predicción. Por ejemplo, la lisozima es abundante en la clara de huevo, que puede añadirse como antimicrobiano (se ha descrito en algunos tipos de queso) (Scott y Bernard, 1985).

Las cepas proteolíticas de *C. botulinum* no pueden crecer a temperaturas inferiores a 10 °C. Por tanto, solo supondrían un riesgo en aquellos productos almacenados a temperatura ambiente y con un ambiente anaeróbico. Este supuesto solo se presentaría en productos cárnicos curados, en los que no se puede multiplicar *C. botulinum* por su a_w , presencia de sales de curado y pH (Peck y Lund, 2013).

5. Evaluación del riesgo asociado a virus

En el caso de la contaminación de origen vírico, el virus de la hepatitis E (HEV, *Hepatitis E Virus*) puede estar presente en productos derivados del cerdo crudos o poco cocinados y de hígado, pues este animal es su principal reservorio (Kupferschmidt, 2016). Para el HEV se desconoce en gran medida la eficacia de los procesos de cocción y curación para la producción de los productos cárnicos cocidos o curados. La falta de metodologías basadas en cultivos celulares para la determinación de la infectividad de este virus ha impedido realizar estudios de inactivación amplios. Según los estudios de inactivación publicados, es necesaria una temperatura interna de la carne de 71 °C durante 20 minutos para inactivar completamente la infectividad del HEV (Emerson et al., 2005) (Barnaud et al., 2012) (Imagawa et al., 2018). Por otro lado, la incidencia de este patógeno en productos cárnicos cocidos o curados es muy limitada, porque hasta la fecha no se dispone de una metodología estandarizada y validada para su detección, aunque en un futuro cercano se dispondrá de ella (ISO, 2023).

En el caso de los virus, que no crecen en los alimentos, los procesos de loncheado y cortado no tienen ningún efecto sobre su estabilidad si estuvieran presentes en el producto cocinado/curado.

Finalmente, hay que tener en cuenta que es frecuente que los alimentos listos para su consumo se contaminen durante la preparación por parte de un manipulador infectado (AESAN, 2011). Por ello, los manipuladores de estos productos, por una falta de higiene, pueden diseminar virus, como es el caso del HEV, el virus de la hepatitis A o los norovirus.

6. Condiciones higiénico-sanitarias

La seguridad de los productos alimenticios se garantiza principalmente mediante un enfoque preventivo, como la adopción de Buenas Prácticas de Higiene y la aplicación de procedimientos basados en los principios de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC). En cada fase de producción, transformación y distribución de los alimentos, incluida la venta al por menor, los operadores de las empresas alimentarias deben adoptar medidas que garanticen que el suministro, la manipulación y la transformación de las materias primas y los productos alimenticios bajo su control se realizan de forma que se cumplan las normas generales de higiene de acuerdo con lo recogido en el Reglamento (CE) N° 852/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativo a la higiene de los productos alimenticios (UE, 2004) y, en el caso de establecimientos de comercio al por menor, lo establecido en el Real Decreto 1021/2022, de 13 de diciembre, por el que se regulan determinados requisitos en materia de higiene de la producción y comercialización de los productos alimenticios en establecimientos de comercio al por menor (BOE, 2022). En particular, deberán cumplir con los criterios de higiene del proceso y de seguridad alimentaria que sean aplicables, de acuerdo con lo recogido en el Reglamento (CE) N° 2073/2005 (UE, 2005).

Las estimaciones de vida útil realizadas en este documento consideran una contaminación baja de los patógenos de referencia (tanto *Listeria monocytogenes* como *Clostridium botulinum*). Sin embargo, si se produjeran contaminaciones superiores a las consideradas, se podrían alcanzar los límites de contaminación por *L. monocytogenes* en tiempos más cortos de los recomendados, lo que daría lugar a un riesgo inaceptable para el consumidor. En el caso de *C. botulinum*, se podría, incluso, favorecer la síntesis de toxina botulínica.

Por todo ello, resulta necesario garantizar unas adecuadas condiciones higiénico-sanitarias, especialmente durante la manipulación de los alimentos en las etapas de loncheado o de fraccionamiento. En este sentido, los equipos, utensilios e instalaciones que estén en contacto con los productos alimenticios deberán mantenerse limpios y desinfectados, en buen estado de conservación y no deberán suponer una fuente de contaminación, evitando, en todo caso, la contaminación cruzada entre los alimentos crudos y aquellos listos para su consumo. En el caso de *L. monocytogenes* es necesario tomar muestras del equipo y las zonas de producción, con el fin de detectar su presencia. Esta bacteria tiene la capacidad de formar biofilms, cuya eliminación puede resultar más dificultosa.

Además, todo el personal responsable de la manipulación de este tipo de productos deberá seguir unas buenas prácticas de higiene cumpliendo con lo establecido en el sistema APPCC del establecimiento. Se recomienda especialmente la utilización de una vestimenta limpia protectora, así como el uso y cambio de guantes, acompañado de lavado de manos y limpieza y desinfección de equipos, utensilios y superficies en contacto con el alimento.

Conclusiones del Comité Científico

En base a la información disponible y a los resultados obtenidos para cada uno de los peligros biológicos asociados a los productos loncheados listos para el consumo evaluados en el presente informe, se pueden detallar las siguientes conclusiones:

1. En relación con el riesgo por la presencia de *Listeria monocytogenes*, la vida útil de productos fraccionados o loncheados y envasados (al vacío o no) para la venta en comercio minorista está íntimamente asociada a las características fisicoquímicas de cada grupo de alimentos. Por ello, en el presente informe se han considerado distintos escenarios relacionados con valores de pH y a_w para productos cárnicos, y tiempo de maduración en el caso de los quesos.
2. Se concluye que, en base a la información científica recopilada y estimaciones de los modelos predictivos aplicados en el presente informe, la vida útil admisible para los derivados cárnicos cocidos (como el jamón cocido o la paletilla cocida) almacenados a 4 °C con niveles de a_w igual o superior a 0,995 y pH igual o superior a 6,71 (condiciones más desfavorables evaluadas) es, como máximo, de 5 días tanto para los productos envasados al aire como en atmósferas reducidas en oxígeno, dado que la presencia de *L. monocytogenes* no supone un riesgo microbiológico significativo.
3. Se concluye que la vida útil admisible de patés fraccionados, envasados al aire y almacenados a 4 °C, con valores de a_w igual o superior a 0,988 y pH igual o superior a 6,5 es como máximo, de 6 días, pues la presencia de *L. monocytogenes* no supone un riesgo microbiológico significativo.
4. La vida útil admisible de quesos fraccionados o loncheados, con un periodo de maduración mínimo de 2 semanas e inferior a 2 meses, almacenados a 4 °C, es, como máximo, de 10 días tanto para los productos conservados al aire como en atmósferas reducidas de oxígeno, dado que la presencia de *L. monocytogenes* no supone un riesgo microbiológico significativo.
5. Aquellos productos con unos valores de a_w y pH que limitan el crecimiento de *L. monocytogenes* (como el jamón curado, el chorizo, el salchichón o los quesos de maduración superior a 2 meses) se pueden conservar a temperatura ambiente. En este tipo de productos, las condiciones higiénico-sanitarias del producto, así como del proceso de manipulación en el punto de venta son fundamentales para minimizar el riesgo microbiológico. La vida útil estimada para estos productos estaría relacionada con parámetros no directamente asociados al crecimiento de *L. monocytogenes*.
6. En el presente informe se han contemplado otros escenarios alternativos para los tres grupos de productos que pueden servir de guía u orientación para el establecimiento del tiempo de vida útil en relación con *L. monocytogenes*.
7. El fabricante podrá establecer tiempos de vida útil alternativos a los reflejados en el informe si es capaz de demostrar ante la autoridad sanitaria competente que el producto presenta una combinación de factores y/o condiciones de envasado y almacenamiento que garanticen que la concentración de *L. monocytogenes* es inferior a 100 UFC/g en el momento del consumo.

8. La presencia de *Clostridium botulinum* (tanto cepas proteolíticas como no proteolíticas), con una prevalencia baja en productos loncheados y fraccionados, supondría un riesgo solo en productos conservados en condiciones anaeróbicas, en función de su pH y temperatura de almacenamiento. La vida útil estimada sería muy superior a la establecida para *L. monocytogenes*, por lo que no afecta a las recomendaciones indicadas.
9. En el caso de los virus entéricos, que no se replican en los alimentos, el proceso de loncheado no tiene ningún efecto sobre la estabilidad de los mismos si estuvieran presentes en el producto cocinado/curado. Sin embargo, para estos patógenos, hay que incidir especialmente en las condiciones de higiene de los manipuladores, equipos y utensilios para evitar una posible contaminación cruzada.
10. Se recomienda que los establecimientos sigan y garanticen unas condiciones higiénicas adecuadas durante el procesado (loncheado o fraccionamiento y envasado) para prevenir la contaminación por patógenos de transmisión alimentaria que pueden suponer un riesgo para la salud del consumidor.

Referencias

- AESAN (2011). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre contaminación vírica de los alimentos, con especial énfasis en moluscos bivalvos, y métodos de control. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2011, 14, pp: 89-105.
- AESAN (2019). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Documento de orientación para la verificación de estudios de vida útil en relación con *Listeria monocytogenes* en alimentos listos para el consumo. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/Verificacion_vida_util.pdf [acceso: 16-02-23].
- Aymerich, T., Jofré, A., Garriga, M. y Hugas, M. (2005). Inhibition of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella* by Natural Antimicrobials and High Hydrostatic Pressure in Sliced Cooked Ham. *Journal of Food Protection*, 68 (1), pp: 173-178.
- Aymerich, T., Martín, B., Garriga, M., Vidal-Carou, M.C., Bover-Cid, S. y Hugas, M. (2006). Safety properties and molecular strain typing of lactic acid bacteria from slightly fermented sausages. *Journal of Applied Microbiology*, 100 (1), pp: 40-49.
- Barnaud, E., Rogée, S., Garry, P., Rose, N. y Pavio, N. (2012). Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Applied and Environmental Microbiology*, 78, pp: 5153-5159.
- BOE (2014). Real Decreto 474/2014, de 13 de junio, por el que se aprueba la norma de calidad de derivados cárnicos. BOE Nº 147, de 18 de junio de 2014, pp: 46058-46078.
- BOE (2015). Real Decreto 126/2015, de 27 de febrero, por el que se aprueba la norma general relativa a la información alimentaria de los alimentos que se presenten sin envasar para la venta al consumidor final y a las colectividades, de los envasados en los lugares de venta a petición del comprador. BOE Nº 54 de 4 de marzo de 2015, pp: 20059-20066.
- BOE (2022). Real Decreto 1021/2022, de 13 de diciembre, por el que se regulan determinados requisitos en materia de higiene de la producción y comercialización de los productos alimenticios en establecimientos de comercio al por menor. BOE Nº 305 de 21 de diciembre de 2022, pp: 178650-178671.
- Borovic, B., Baltic, T., Lakicevic, B., Jankovic, V., Mitrovic, R., Jovanovic, J. y Lilic, S. (2014). Prevalence of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat food of animal origin. *Tehnologija mesa*, 55 (2), pp: 117-122.

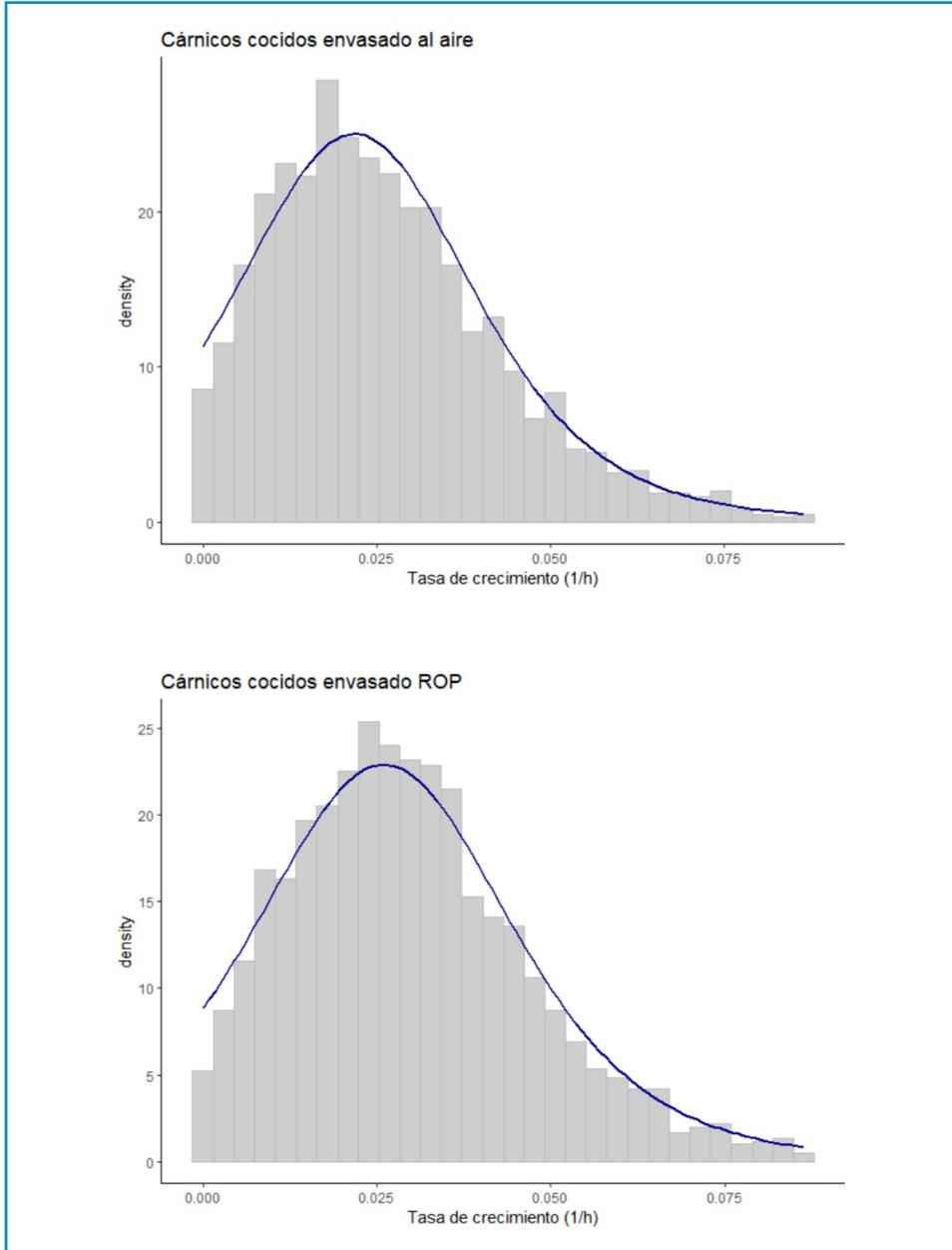
- Buchanan, R.L., Gorris, L.G.M., Hayman, M.M., Jackson, T.C. y Whiting, R.C. (2017). A review of *Listeria monocytogenes*: an update on outbreaks, virulence, dose-response, ecology, and risk assessments. *Food Control*, 75, pp: 1-13.
- CA (2021). Codex Alimentarius. Norma general para el queso CXS 283-1978. Disponible en: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B283-1978%252FCXS_283s.pdf [acceso: 23-03-23].
- ComBase (2023). A Web Resource for Quantitative and Predictive Food Microbiology. Disponible en: <https://www.combase.cc/index.php/en/> [acceso: 16-02-23].
- Eklund, M.W, Wieler, D.I. y Poysky F.T. (1967). Outgrowth and toxin production of nonproteolytic type B *Clostridium botulinum* at 3.3 to 5.6 °C. *Journal of Bacteriology*, 93 (4), pp: 1461-1462.
- Emerson, S.U., Arankalle, V.A. y Purcell, R.H. (2005). Thermal stability of hepatitis E virus. *Journal of Infectious Diseases*, 192, pp: 930-933.
- Esteban, M.A., Fernández-Salguero, J., León, F. y Marcos, A. (1979). Actividad del agua y pH de algunos quesos españoles. *Archivos de Zootecnia*, 28 (109), pp: 21.
- Fang, T., Liu, Y.H. y Huang, L.H. (2013). Growth kinetics of *Listeria monocytogenes* and spoilage microorganisms in fresh-cut cantaloupe. *Food Microbiology*, 34, pp: 174-181.
- Farber, J.M., Zwietering, M., Wiedmann, M., Schaffner, D., Hedberg, C.W., Harrison, M.A., Hartnett, E., Chapman, B., Donnelly, C.W., Goodburn, K.E. y Gummalla, S. (2021). Alternative approaches to the risk management of *Listeria monocytogenes* in low-risk foods. *Food Control*, 123, pp: 10760.
- FAO (2010). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Meat Processing Technology. (H. Gunter & H. Peter, Eds.). Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/010/ai407e/AI407E00.htm> [acceso: 16-02-23].
- FDA (2003). U.S. Food and Drug Administrator. U.S. Department of Agriculture (USDA). Quantitative assessment of the relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to-eat foods. Disponible en: <https://www.fda.gov/food/foodscienceresearch/risksafetyassessment/ucm183966.htm> [acceso: 16-02-23].
- Fernández P.S., George S.M., C. Sills, C.C. y Peck, M.W. (1997). Predictive model of the effect of CO₂, pH, temperature and NaCl on the growth of *Listeria monocytogenes*, *International Journal of Food Microbiology*, 37, pp: 37-45.
- Fernández, P.S. y Peck, M.W. (1997). Predictive model describing the effect of prolonged heating at 70 to 80 degrees C and incubation at refrigeration temperatures on growth and toxigenesis by nonproteolytic *Clostridium botulinum*. *Journal of Food Protection*, 60, pp: 1064-1071.
- Fernández, P.S. y Peck, M.W. (1999). A predictive model that describes the effect of prolonged heating at 70 to 90 degrees C and subsequent incubation at refrigeration temperatures on growth from spores and toxigenesis by nonproteolytic *Clostridium botulinum* in the presence of lysozyme. *Applied and Environmental Microbiology*, 65, pp: 3449-3457.
- Fernández, P.S, Baranyi, J. y Peck, M.W. (2001). A predictive model of growth from spores of non-proteolytic *Clostridium botulinum* in the presence of different CO₂ concentrations as influenced by chill temperature, pH and NaCl. *Food Microbiology*, 18, pp: 453-461.
- Fernández-Salguero, J., Gómez, R. y Carmona, M.A. (1993). Water Activity in selected High-Moisture Foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 6, pp: 364-369.
- Fernández-Salguero, J. (1995). Conservación de productos cárnicos por aplicación de factores combinados: Productos españoles de humedad intermedia y alta. *Revista Española de Ciencia y Tecnología de los Alimentos*, 35, pp: 233-246.
- Fox, P., McSweeney, P., Cogan, T. y Guinee, T. (2004). En libro: *Cheese: Chemistry, Physics and Microbiology*, Volume 1. Elsevier Academic Press 3rd Edition. ISBN: 97800805009359.

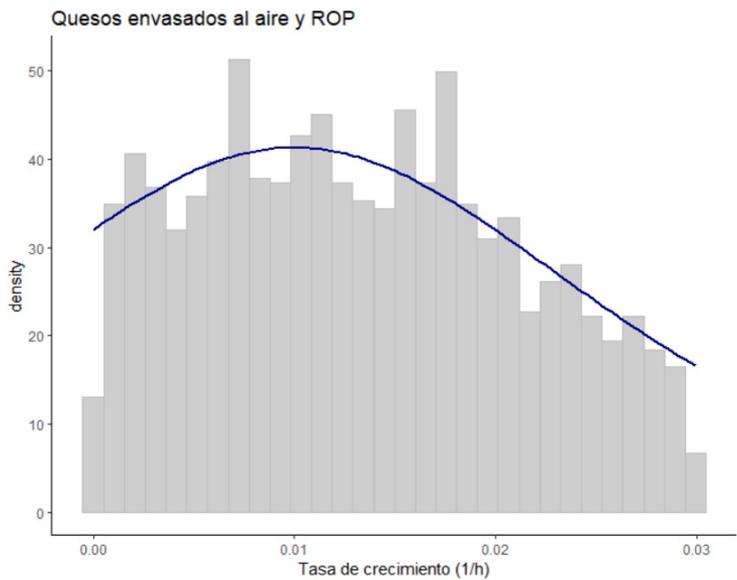
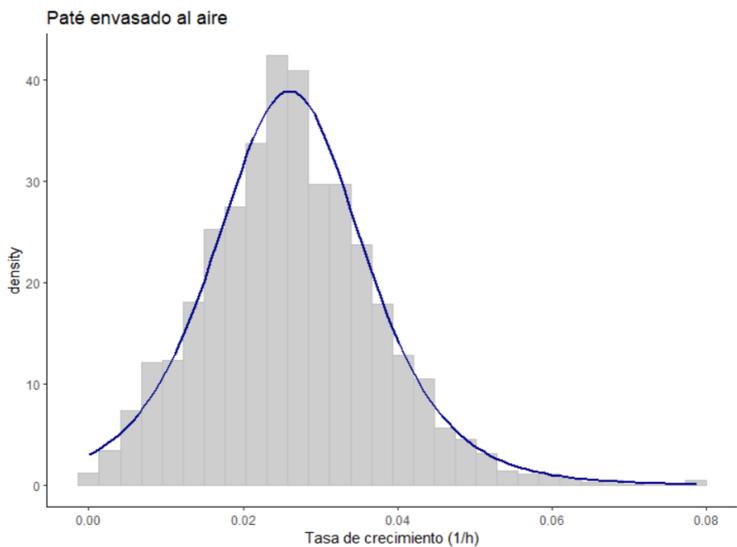
- Garrido, V., García-Jalón, I. y Vitas, A.I. (2010). Temperature distribution in Spanish domestic refrigerators and its effect on *Listeria monocytogenes* growth in sliced ready-to-eat ham. *Food Control*, 21, pp: 896-901.
- Giaouris, E., Chorianopoulos, N., Doulgeraki, A. y Nychas, G.J. (2013). Co-culture with *Listeria monocytogenes* within a dual-species biofilm community strongly increases resistance of *Pseudomonas putida* to benzalkonium chloride. *PLoS One*, 8: e77276.
- Gounadaki, A.S., Skandamis, P.N., Drosinos, E.H. y Nychas, G.J.E. (2008). Microbial ecology of food contact surfaces and products of small-scale facilities producing traditional sausages. *Food Microbiology*, 25, pp: 313-323.
- Hudson, J.A., Mott, S.J. y Penney, N. (1994). Growth of *Listeria monocytogenes*, *Aeromonas hydrophila*, and *Yersinia enterocolitica* on vacuum and saturated carbon dioxide-controlled atmosphere-packaged sliced roast beef. *Journal of Food Protection*, 57, pp: 204-208.
- ICMSF (1996). International Commission on Microbiological Specifications for Foods. Microorganisms in foods 5. Microbiological specifications of food pathogens. Roberts, T.A., Baird-Parker, A.C. y Tompkin, R.B. (Ed.), Blackie Academic & Professional. Londres.
- Imagawa, T., Sugiyama, R., Shiota, T., Li, T.-C., Yoshizaki, S., Wakita, T. y Ishii, K. (2018). Evaluation of Heating Conditions for Inactivation of Hepatitis E Virus Genotypes 3 and 4. *Journal of Food Protection*, 81 (6), pp: 947-952.
- ISO (2023). International Organization for Standardization. ISO/TC34/SC9/WG31 (Draft). Determination of hepatitis E virus in meat and meat products, and liver and liver products, using real-time RT-PCR. Disponible en: ISO/TC 34/SC 9 – Microbiology [acceso: 11-05-23].
- Kupferschmidt, K. (2016). Europe's new hepatitis problem. *Science*, 353 (6302), pp: 862-863.
- Lin, C., Takeuchi, K., Zhang, L., Dohm, C.B., Meyer, J.D., Hall, P.A. y Doyle, M.P. (2006). Cross-Contamination between Processing Equipment and Deli Meats by *Listeria monocytogenes*. *Journal of Food Protection*, 69 (1), pp: 71-79.
- Lücke, F.K. (2003). Fermented meat products. En libro: *Encyclopedia of food science and nutrition*. Caballero, B., Trugo, L.C. y Finglas, P.M. (Ed.). Oxford: Academic Press, pp: 2338- 2344.
- Martínez-Ríos, V. y Dalgaard, P. (2018). Prevalence of *Listeria monocytogenes* in European cheeses: A systematic review and meta-analysis. *Food Control*, 84, pp: 205-214.
- Nastasijevic, I., Milanov, D., Velebit, B., Djordjevic, V., Swift, C., Painset, A. y Lakicevic, B. (2017). Tracking of *Listeria monocytogenes* in meat establishment using Whole Genome Sequencing as a food safety management tool: a proof of concept. *International Journal of Food Microbiology*, 257, pp: 157-164.
- Ordóñez, J.A. y de la Hoz, L. (2001). Embutidos crudos curados. Tipos. Fenómenos madurativos. Alteraciones. En libro: *Enciclopedia de la carne y los productos cárnicos*, Vol. II, Martín Bejarano, S. (Ed.), pp: 1063-1090.
- Peck, M.W. y Lund, B.M. (2013). *Clostridium botulinum*. En libro: *Guide to Foodborne Pathogens*, Labbé, R.G. y Santos García (Ed.), pp: 91-111.
- Pérez-Rodríguez, F., Castro, R., Posada-Izquierdo, G.D., Valero, A., Carrasco, E., García-Gimeno, R.M., Zurera, G. (2010). Evaluation of hygiene practices and microbiological quality of cooked meat products during slicing and handling at retail. *Meat Science*, 86, pp: 479-485.
- Pérez-Rodríguez, F., Carrasco, E., Bover-Cid, S., Jofré, A. y Valero, A. (2017). Closing gaps for performing a risk assessment on *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat (RTE) foods: activity 2, a quantitative risk characterization on *L. monocytogenes* in RTE foods; starting from the retail stage. External Scientific Report. EFSA supporting publication: EN-1252.
- Possas, A. (2019). Modelos de inactivación de *Listeria monocytogenes* en embutidos crudo curados tratados con altas presiones hidrostáticas y su aplicación en la evaluación cuantitativa del riesgo microbiológico (tesis doctoral). Universidad de Córdoba. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10396/17741> [acceso: 16-02-23].
- Possas, A., Hernández, M., Esteban-Carbonero, O., Valero, A. y Rodríguez-Lázaro, D. (2022). *Listeria monocytogenes* survives better at lower storage temperatures in regular and low-salt soft and cured cheeses. *Food Microbiology*, 104, pp: 103979.

- Roca, M. e Incze, K. (1990). Fermented sausages. *Food Reviews International*, 6 (1), pp: 91-118.
- Romero de Ávila, M.D., Cambero, M.I., Ordoñez, J.A., de la Hoz, L. y Herrero, A.M. (2014). Rheological behaviour of comercial cooked meat products evaluated by tensile test and textura profile analysis (TPA). *Meat Science*, 98, pp: 310-315.
- Rubio, R. (2014). Productos cárnicos fermentado-curados funcionales y seguros. Nueva vía de ingestión de probióticos [tesis doctoral]. Universidad de Girona. Disponible en: <https://dugi-doc.udg.edu/bitstream/handle/10256/9821/trrm.pdf?sequence> [acceso: 16-02-23].
- Ryser, E.T. y Marth, E.H. (1987). Behavior of *Listeria monocytogenes* during the manufacture and ripening of Cheddar cheese. *Journal of Food Protection*, 50, pp: 7-13.
- Sant'Ana, A.S., Landgraf, M., Destro, M.T. y Franco, B.D.G.M. (2013). Growth Potential of *Salmonella* and *Listeria monocytogenes* in Ready-to-Eat Lettuce and Collard Greens Packaged under Modified Atmosphere and in Perforated Film. *Journal of Food Protection*, 76 (5), pp: 888-891.
- Scott, V.N. y Bernard, D.T. (1985). The effect of lysozyme on the apparent heat resistance of nonproteolytic type B *Clostridium botulinum*. *Journal of Food Safety*, 7 (3), pp: 145-154.
- Toldrá, F. (2015). En libro: *Handbook of Fermented Meat and Poultry*, 2nd Ed. Toldrá, F. (Ed.) West Sussex, England: John Wiley & Sons, Ltd. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/9780470376430> [acceso: 16-02-23].
- UE (2002). Reglamento (CE) N° 178/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo de 28 de enero de 2002 por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria. DO L 31 de 1 de febrero de 2002, pp: 1-24.
- UE (2004). Reglamento (CE) N° 852/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004 relativo a la higiene de los productos alimenticios. DO L 139 de 30 de abril de 2004, pp: 1-54.
- UE (2005). Reglamento (CE) N° 2073/2005 de la Comisión, de 15 de noviembre de 2005, relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios. DO L 338 de 22 de diciembre de 2005, pp: 1-26.
- UE (2011). Reglamento (UE) N° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) N° 1924/2006 y (CE) N° 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) N° 608/2004 de la Comisión. DO L 304 de 22 de noviembre de 2011, pp: 18-63.
- Valero, A., Hernández, M., Esteban-Carbonero, O. y Rodríguez-Lázaro, D. (2018). Modelling the fate and serogroup variability of persistent *Listeria monocytogenes* strains on grated cheese at different storage temperatures. *International Journal of Food Microbiology*, 286, pp: 48-54.
- Van Impe, J.F., Schellekens, B.M.N., Martens, T. y De Baerdemaeker, J. (1995). Predictive microbiology in a dynamic environment: a system theory approach. *International Journal of Food Microbiology*, 25 (3), pp: 227-249.
- Vorst, K.L., Todd, E.C.D. y Ryser, E.T. (2006). Transfer of *Listeria monocytogenes* during mechanical slicing of turkey breast, bologna, and salami. *Journal of Food Protection*, 69 (3), pp: 19-26.
- Yousef, A.E., y Marth, E.H. (1990). Fate of *Listeria monocytogenes* during the manufacture and ripening of Parmesan cheese. *Journal of Dairy Science*, 73, pp: 3351-3356.

Anexo I

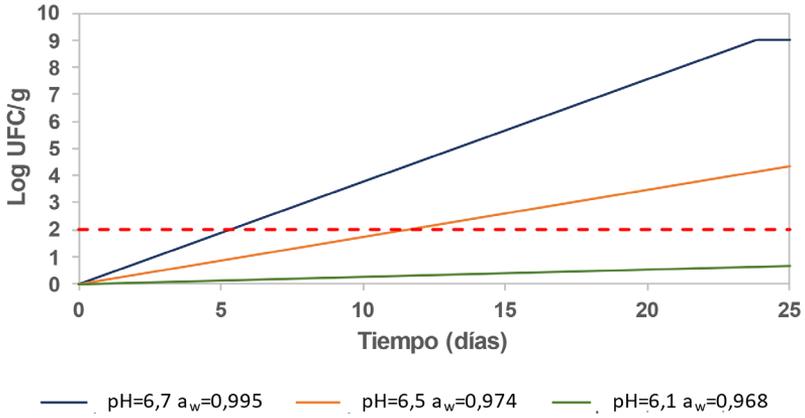
Distribuciones estadísticas ajustadas para los valores de μ_{ref} 5 °C para las categorías de alimentos RTE que pueden favorecer el crecimiento de *L. monocytogenes*



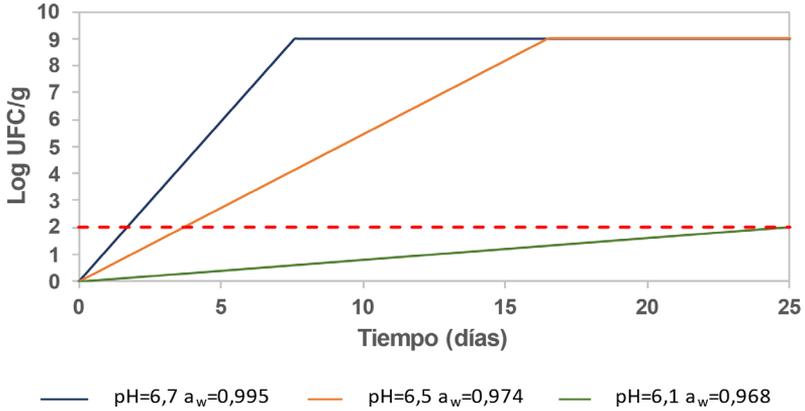


Cinéticas de crecimiento de *L. monocytogenes* en los distintos alimentos RTE

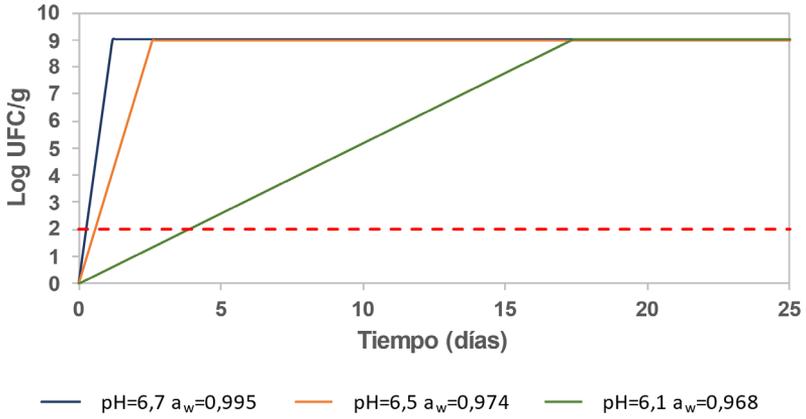
Cárnicos cocidos envasados al aire (4° C)



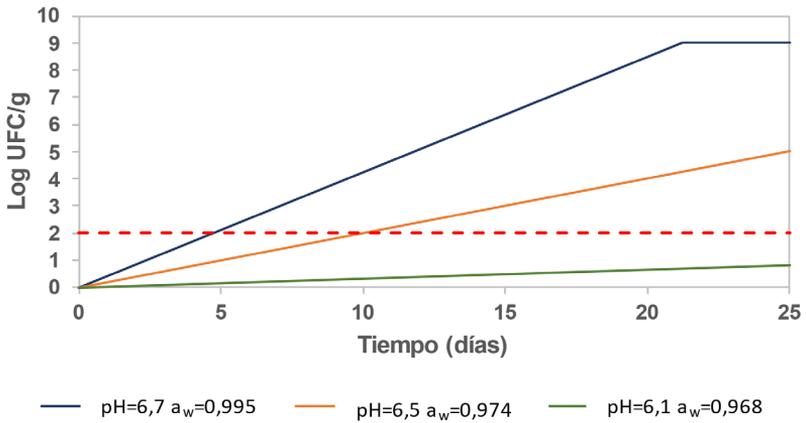
Cárnicos cocidos envasados al aire (8° C)



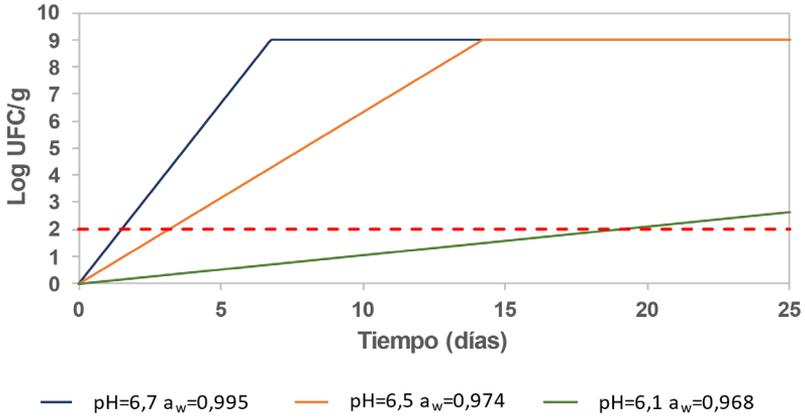
Cárnicos cocidos envasados al aire (22° C)



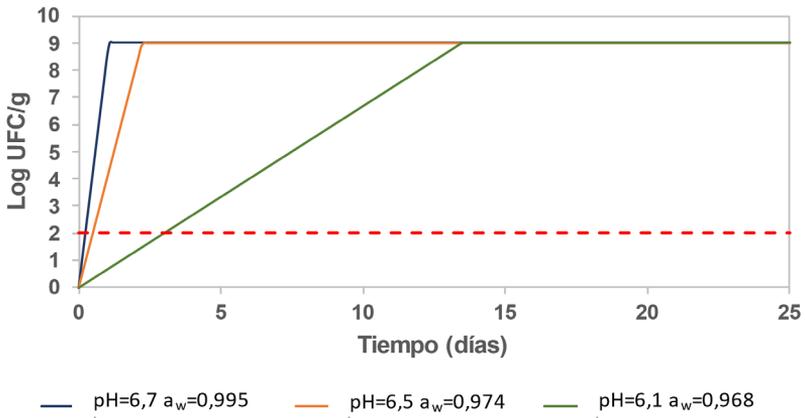
Cárnicos cocidos envasados ROP (4° C)



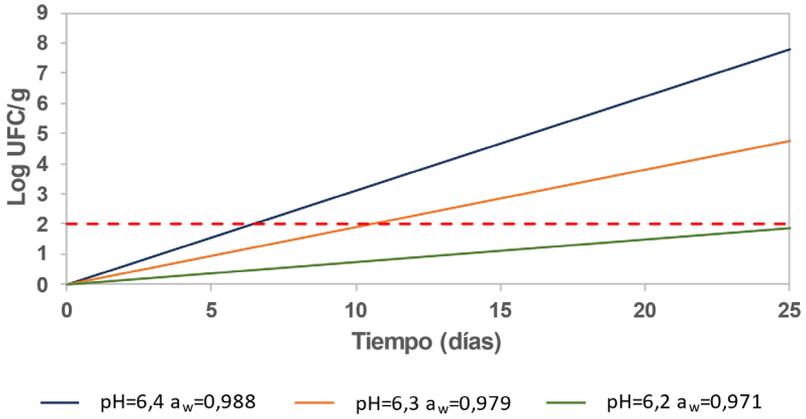
Cárnicos cocidos envasados ROP (8° C)



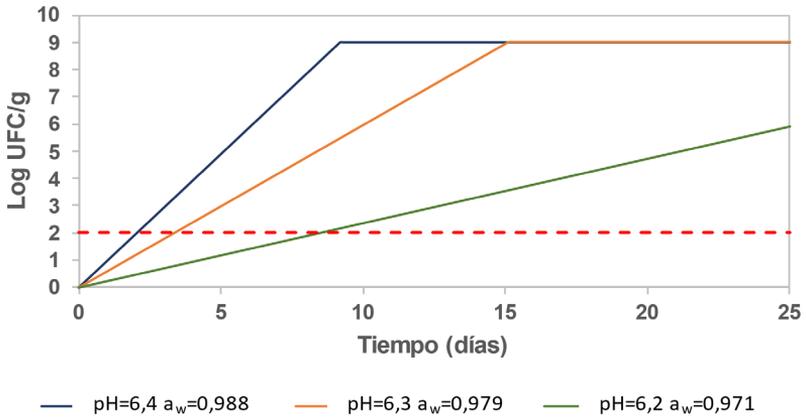
Cárnicos cocidos envasados ROP (22° C)



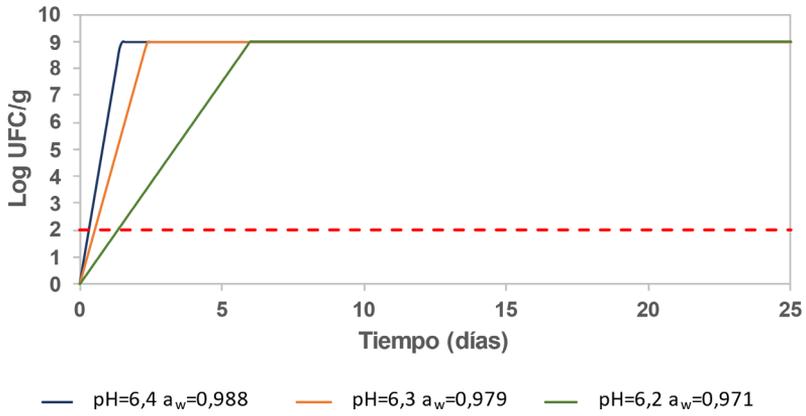
Paté envasado al aire (4° C)



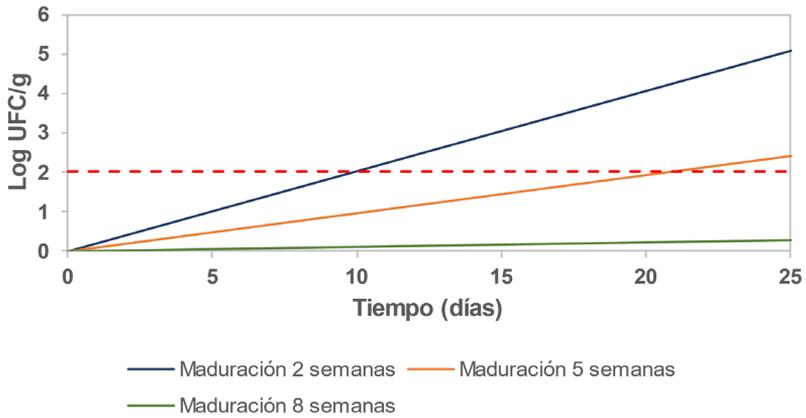
Paté envasado al aire (8° C)



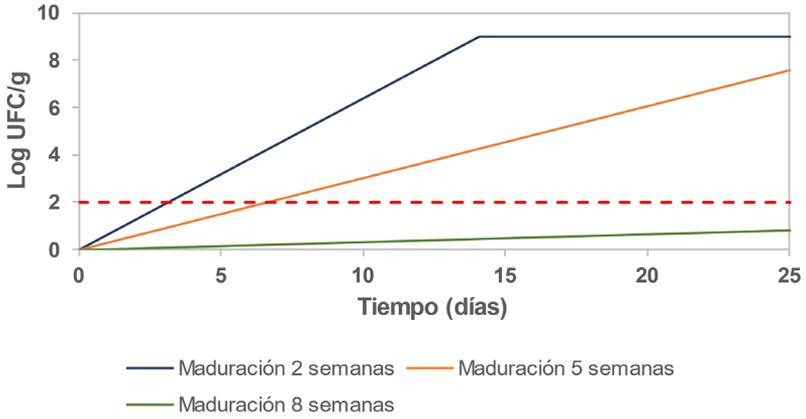
Paté envasado al aire (22° C)



Quesos envasado al aire y ROP (4° C)



Quesos envasado al aire y ROP (8° C)



Quesos envasado al aire y ROP (22° C)

