

IMPACTO DE LOS CONTAMINANTES EMERGENTES: METILPARABENO EN LA SALUD Y SU MEDICIÓN

Ana Marcela Ruiz-Montilla^{*1,3}, Nathalia Gómez-Grimaldos¹, Roby Esneyder Franco-Gómez², Julio Andrés Cardona-Castaño³

¹ Grupo de Investigación en Metrología Química y Biología (GIMQB). Instituto Nacional de Metrología (INM).

² Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI). Universidad de Antioquia.

³ Semillero de Investigación en Sexualidad Humana (SISH). Universidad de Caldas.

³ Grupo de Investigación en Estudios Ambientales en Agua y Suelo (GEEAS). Universidad de Caldas.

Kr 50 # 26-55, Interior 2 CAN, Bogotá D.C.

Teléfono: (+57) 6012542222; amruiz@inm.gov.co*

RESUMEN

Los contaminantes emergentes tipo parabeno, son sustancias químicas que se encuentran en variedad de productos y pueden producir alteraciones asociadas a la obesidad, diferentes tipos de cáncer, enfermedades reproductivas, entre otras. Se han evaluado técnicas para la extracción y medición del metilparabeno (MP), las cuales incluyen cromatografía y extracción en fase sólida. Debido al alto costo de estas, se han identificado alternativas económicas y eficientes para la medición de MP como la espectrofotometría UV-Vis, que carece de trazabilidad al sistema internacional y representa una alternativa eficiente para la evaluación de materiales adsorbentes para la remoción de MP en medio acuoso.

PALABRAS CLAVES

Disruptores endocrinos, metilparabeno, bioacumulación, medición por espectrofotometría UV-Vis, incertidumbre.

1. INTRODUCCIÓN

Los parabenos son ésteres del ácido p-hidroxibenzoico que difieren entre sí de acuerdo con la cadena alquílica o alifática que presentan, son usados como: conservantes debido a su alta capacidad antimicrobiana y bajo costo, en productos de aseo del hogar y de cuidado personal de uso cotidiano (Dyia Syaleyana et al., 2017). Su uso se ha considerado seguro e inocuo, sin embargo, recientes estudios categorizan a los parabenos como disruptores endocrinos, es decir, son compuestos químicos que actúan en los receptores celulares generando afectaciones a la salud (Rousseau-Ralliard et al., 2024), (Haman et al., 2015).

Las sustancias químicas, disruptoras endocrinas (EDCs) por sus siglas en inglés de *Endocrine Disrupting Chemicals* (DeCS – *Descritores em Ciências da Saúde*, s. f.), son sustancias exógenas naturales o sintéticas, estas últimas generadas por actividad industrial humana (antropogénicas) y muchas a partir de combustibles fósiles (Duh-Leong et al., 2023), que pueden provocar alteraciones de las hormonas naturales del organismo (Amon et al., 2024) o sistema endocrino (Duh-Leong et al., 2023), (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024), lo que genera preocupación por sus posibles consecuencias en la salud humana (Duh-Leong et al., 2023), (International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, 2002).

Esta no será la única definición siendo necesario para la Organización Mundial de la Salud (OMS) que la sustancia cumpla un par de requisitos: debe afectar la función del sistema endocrino y que la consecuencia de esta afectación sea un efecto adverso observado en un animal o su progenie (Duh-Leong et al., 2023), (Gore et al., 2015). Aunque no son los únicos dos parámetros dentro del marco propuesto para la evaluación de los EDCs por la OMS, para ser más exactos esta caracterización contempla: la temporalidad, la fuerza de la asociación, la consistencia de las observaciones, la plausibilidad biológica del efecto (estando dentro de esta lo anotado al inicio del párrafo) y la evidencia de recuperación tras la disminución del factor estresante (International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, 2002).

Otra definición va por cuenta de la declaración científica de la *Endocrine Society* que tiene dos versiones, la segunda con mayor referencia y respaldo, por el acervo científico y picos de publicación en los últimos años, que anota un EDCs, como: “químico exógeno, o una mezcla de químicos, que puede interferir con cualquier aspecto de la acción hormonal” (Gore et al., 2015), (Zoeller et al., 2012).

En la figura 1 (**Fig. 1**), se presenta la estructura del MP, la cual, presenta un anillo aromático cromóforo, capaz de absorber radiación electromagnética en el rango ultravioleta visible (UV-Vis), por lo cual, para su medición se han empleado técnicas como cromatografía líquida con detector ultravioleta visible

(HPLC-UV), cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), cromatografía líquida con detector de arreglo de diodos (HPLC-DAD), adicionalmente, cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS), entre otras; como técnicas de extracción en diferentes matrices se ha empleado metodologías basadas en: QuEChERS (por sus siglas en inglés *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe*), extracción en fase sólida (SPE) y microextracción en fase sólida (SPME).

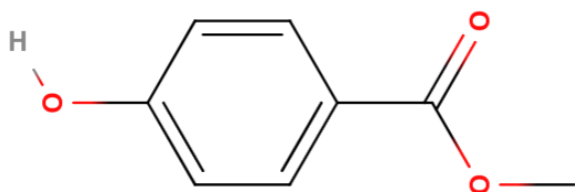


Fig. 1. Estructura de metilparabeno. Fuente: Modificado de (PubChem, s. f.).

En este trabajo, se presenta una revisión narrativa corta de la literatura del impacto de los contaminantes emergentes en la salud, específicamente el metilparabeno, algunas técnicas de extracción, medición y metodologías como contextualización para finalmente presentar los resultados de la validación de la medición de metilparabeno en agua por espectrofotometría UV-Vis con la estimación de su incertidumbre asociada.

2. MEDICIÓN POR ESPECTROFOTOMETRÍA

2.1. Preparación de la muestra de análisis

Se usó un material de referencia certificado (MRC) de metilparabeno (MP) de 1 g marca Merck Millipore con una pureza certificada de $99.995\% \pm 0.2\%$ con un $k=2.0$ (factor de cobertura). El agua utilizada para la preparación de las soluciones fue tipo 1. Cubeta de cuarzo de 1 cm de longitud en el paso del haz de luz. Se preparó una solución madre de MP de 100 mg.kg^{-1} en agua tipo 1 gravimétricamente, solución de la cual se prepararon las demás disoluciones en 6 niveles de concentración entre 0 y 25 mg.kg^{-1} , necesarias para desarrollar la validación del método de medición. Las soluciones fueron almacenadas a 20°C .

2.1.1. Medición por espectrofotometría UV-Vis

Se realizó en un espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution 201 calibrado, se realizó un barrido espectral en la escala de longitud de onda (λ) con la solución en el nivel de concentración más alto, 25 mg.kg^{-1} para determinar el máximo de absorción del MP, con el fin de establecer la λ de 255 nm en toda la validación.

2.1.2. Procedimiento de validación

El método de medición fue validado de acuerdo con ICH Procedimiento analítico de Validación: Texto y metodología Q2(R2) 2024 (EMA/CHMP/ICH/82072/2006, 2023). En el proceso de validación se estimaron los parámetros de desempeño por medio de la determinación de la linealidad, el límite de detección y cuantificación, la veracidad, la precisión en condiciones de repetibilidad y precisión intermedia, y la robustez (EMA/CHMP/ICH/82072/2006, 2023).

2.1.3. Linealidad

A partir de una solución madre se prepararon gravimétricamente las siguientes disoluciones de MP en agua tipo 1 a 10 niveles de concentración: 1 mg.kg^{-1} , 5 mg.kg^{-1} , 7.5 mg.kg^{-1} , 10 mg.kg^{-1} , 12.5 mg.kg^{-1} , 15 mg.kg^{-1} , 17.5 mg.kg^{-1} , 20 mg.kg^{-1} , 22.5 mg.kg^{-1} y 25 mg.kg^{-1} , de acuerdo con el uso previsto. La curva de calibración fue generada por medio de una regresión de mínimos cuadrados, ecuación 1 (Ec. 1).

$$A = m \cdot c + b \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde **A** es la absorbancia de la muestra (variable adimensional), **m** es la pendiente de la recta de calibración, **c** es la concentración de la muestra o agente absorbente en el medio (mg.kg^{-1}) y **b** es el intercepto con el eje X de la recta de calibración.

Se verificaron los supuestos de normalidad, homocedasticidad e independencia, con el objetivo de validar la información proveniente de la ANOVA de la regresión. Para cada nivel de concentración se hicieron 5 réplicas, para un total de 50 muestras por recta.

2.1.4. Veracidad

Fue evaluada analizando 10 muestras de dos soluciones de concentración de 5 mg.kg^{-1} y 20 mg.kg^{-1} , a partir del sesgo y por medio de una prueba de hipótesis con la t-Student.

2.1.5. Repetibilidad y precisión intermedia

La precisión fue determinada por repetibilidad (intradía) y una repetibilidad (interdía). La repetibilidad fue evaluada con el análisis de 10 muestras de dos concentraciones, 5 mg.kg^{-1} y 20 mg.kg^{-1} , bajo las mismas condiciones experimentales. La precisión intermedia fue analizada con la comparación del análisis de 10 muestras de cada una de las soluciones de la misma concentración al día siguiente.

2.1.6. Límite de detección (LoD) y cuantificación (LoQ)

Fueron calculados con base en la desviación estándar (SDS) de la respuesta instrumental con 20 muestras de blanco de reactivo, para analizar la respuesta del intercepto de la línea de regresión y la pendiente,

usando 5 curvas analíticas independientes. LoD y LoQ fueron calculados como 3.3 y 10 multiplicado por la relación entre la desviación estándar de la respuesta y la pendiente de la curva de calibración.

2.1.7. Robustez

La robustez del método fue determinada con el análisis de 18 muestras de MP a una concentración de 15 mg.kg⁻¹ con el diseño de experimentos de Youden-Steiner, que se muestra en la **Tabla 1**:

Tabla 1. Parámetros evaluados para el análisis de robustez del método espectrofotométrico.

Muestra	Parámetros		
	Temperatura (° C)	pH	Agitación (rpm)
1	21	8	250
2	21	4	250
3	21	8	300
4	30	8	250
5	21	10	250
6	21	8	200

Se analizaron 3 parámetros de influencia que pueden afectar la medición de MP por espectrofotometría, el pH, la temperatura y la agitación de la disolución, cada cambio se analizó por triplicado, con el fin de obtener si el cambio no intencional en alguna de las condiciones analizadas tiene un efecto sobre la medición del MP.

2.1.8. Estimación de la incertidumbre de la medición

En la evaluación de las componentes de incertidumbre se tomaron en cuenta: la precisión de la medición para la cual se usó el valor de la desviación estándar (u_{rep}) de las réplicas obtenidas en la medición de las muestras en el instrumento de medición. El factor de dilución del material de referencia certificado (u_{dil}), en la preparación de las disoluciones, que es la componente asociada al cálculo de la concentración del agente absorbente y el ajuste de la recta de calibración ($u_{\text{c,calib}}$), como componentes tipo A de la Incertidumbre. Las componentes tipo B usadas fueron: la resolución ($u_{\text{resol.g}}$), la deriva ($u_{\text{der.g}}$) y la calibración de la balanza ($u_{\text{cal.b}}$), el material de referencia certificado (u_{certif}), la resolución ($u_{\text{resol.sp}}$), la deriva ($u_{\text{der.sp}}$) y la calibración de espectrofotómetro ($u_{\text{cal.sp}}$).

3. RESULTADOS

3.1. Parabenos, generación e impacto en la salud

3.1.1. Absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME)

Su vía de ingreso es por la ingesta/alimentación, piel e inhalación, sufriendo una biotransformación por hidrólisis a ácido 4-hidroxibenzoico (4-HB) y alcohol. Se metabolizan posteriormente y excretan por: orina (está en un plazo de 12 a 72 horas en humanos dependiendo del tipo de parabeno, y es el método con mayor frecuencia utilizado para medir la exposición (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024)), bilis y heces, además se puede bioacumular en el cuerpo (Amon et al., 2024), más exactamente en el tejido adiposo (Amon et al., 2024) y encontrarse en líquidos biológicos como sangre, leche (Duh-Leong et al., 2023), sangre menstrual, líquido folicular ovárico, sangre del cordón umbilical e incluso tejido mamario y tejido placentario (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024). Si bien como se anotó se utiliza por ser más rentable y de fácil acceso la orina, se ha encontrado en ratas que el nivel depende de la vía de ingreso, si la exposición es oral o subcutánea los niveles están más altos en orina, si la exposición es dérmica será mayor en suero (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024).

Se diferencian de las toxinas clásicas en varias formas, como el efecto de dosis lenta (tiempo después de la exposición), dosis respuesta no monotónica (Gore et al., 2015) (donde la respuesta a dosis altas son opuestas a lo que se espera de las respuestas observadas a dosis más bajas (Duh-Leong et al., 2023), es decir, no es extrapolable lo esperado en las dosis altas comparado con las dosis bajas) y los efectos transgeneracionales (Amon et al., 2024), (Attina et al., 2016).

3.1.2. Plausibilidad biológica

Muchos de estos EDCs están involucrados en efectos sobre la salud, aunque existe menos evidencia sobre los parabenos [grupo de sustancias químicas que se sintetizan por la esterificación del ácido p-hidroxibenzoico (PHBA) (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024) o ácido parahidroxibenzoico (Chang et al., 2019) y utilizan como conservantes en la industria alimenticia (alimentos y bebidas procesadas), cosmética, farmacéutica, productos de cuidado personal e incluso textil y ropa (*DeCS – Descritores em Ciências da Saúde*, s. f.), (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024), (Cashman & Warshaw, 2005), (Kolatorova et al., 2018), (Amon et al., 2024), (Rousseau-Ralliard et al., 2024) ha ido aumentando en los últimos años (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024), su uso frecuente ha hecho también que su detección sea mayor en el medio ambiente y por ende en muestras biológicas (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024). Estos EDCs se asocian con complicaciones reproductivas, cánceres sensibles a hormonas, problemas de la tiroides y cambios en el sistema neuroendocrino (Amon et al., 2024). Son sustancias relacionadas con la obesidad y potencialmente diabetogénicas, obesogénicas y cancerígenas (Amon et al., 2024). Se unen a diferentes receptores hormonales, principalmente de estrógenos, con efectos y respuestas agonistas o antagonistas

específicos ((De Coster & Van Larebeke, 2012), (Kolatorova et al., 2018), (*DeCS – Descritores em Ciências da Saúde*, s.f.)), hasta el momento los parabenos se han asociado a este receptor y otros ((Duh-Leong et al., 2023), (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024)) aunque estos también se han reseñado con función antiandrogénica (algunos de ellos) al unirse a los receptores de andrógenos y provocar la inhibición de la transcripción inducida por testosterona (Kolatorova et al., 2018), otros autores informan este último mecanismo aún no está determinado en parabenos (Duh-Leong et al., 2023). Estos cambios fisiológicos permanentes de los EDCs a largo plazo hacen susceptibles a las personas a enfermedades no transmisibles (ENT), es decir, solo por nombrar las cuatro más comunes: cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes mellitus (Gore et al., 2015).

Los EDCs actúan a través de varios receptores hormonales mediante una variedad de mecanismos conocidos y desconocidos, incluidas las modificaciones epigenéticas o epigenómicas, es decir, esos cambios hereditarios que no se producen en los cambios de secuencia de ADN (*DeCS – Descritores em Ciências da Saúde*, s.f.), no generando una mutación, sino por otros mecanismos como: la metilación de residuos de citosina en el ADN (donde está girando la investigación de los EDCs), modificación postraduccional de histonas y alteración en la expresión de microARNs (Gore et al., 2015).

3.1.3. Tipos y características

Existen múltiples parabenos como: metilparabeno (aditivo alimentario E218 (Rousseau-Ralliard et al., 2024)) y propilparabeno (E216 (Rousseau-Ralliard et al., 2024)), frecuentemente juntos en los productos (sin contar que los EDCs en mezclas químicas o compuestos formados por dos o más componentes químicos, que no necesariamente están vinculados químicamente pueden producir efectos acumulativos mayores, con efectos aditivos o sinérgicos (Duh-Leong et al., 2023), estos efectos combinados generan aún más preocupación (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024)). En mezclas antimicrobianas y usadas en esta industria desde 1920 (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024): etilparabeno (E214 (Rousseau-Ralliard et al., 2024)), butilparabeno y bencilparabeno (Kolatorova et al., 2018). Entre otros como: heptilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024). De todos el más comúnmente encontrado en muestras biológicas es el metilparabeno, quizá por su uso más extendido (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024), para ver sinónimos, nombres químicos, estructuras y más información de cada uno, se recomienda revisar PubChem (PubChem, s. f.).

3.1.4. Marcos legales, políticos y económicos

Políticas mal definidas, poco aplicadas o un aumento de la exposición humana a estos puede provocar la aparición de enfermedades, discapacidades y daños económicos (Duh-Leong et al., 2023). Hasta el 2022 se han regulado 105 sustancias como EDCs, pero la actividad industrial humana genera cientos de sustancias químicas anuales, además de los miles existentes (Duh-Leong et al., 2023). Ya existen estudios que muestran su carga social, con costos que van hasta los 340 mil millones de dólares en los EE.UU (2.33 % del PIB) (Duh-Leong et al., 2023) (282 mil millones por efectos neurológicos, 43 mil millones por endometriosis y fibromas, 7.9 mil millones por mortalidad cardiovascular temprana, 5.4 mil millones por obesidad y diabetes, y 2.4 mil millones por enfermedades reproductivas masculinas (Attina et al., 2016)), a los 217 mil millones de dólares en la unión europea (1.28 % del PIB) (Attina et al., 2016), pasando por los 24.6 mil millones de dólares por año en Canadá (Duh-Leong et al., 2023). En el mismo sentido estos costos recaen en personas de grupos raciales, étnicos y socioeconómicos minoritarios, e incluso entre los países con un PIB menor, siendo más frecuente en países de ingresos bajos y medios (Duh-Leong et al., 2023).

Se debe recordar además que muchos de estos productos se fabrican a partir de combustibles fósiles, lo que hace que tengan un vínculo estrecho con las consideraciones climáticas globales y su regulación (Duh-Leong et al., 2023), deuda ambiental que cada vez se hace más evidente y mayor.

La ingesta estimada de parabenos a partir de alimentos alcanza los 307-940 ng/kg de peso corporal (Rousseau-Ralliard et al., 2024). Aunque no existe restricción en los Estados Unidos algunas organizaciones de la industria cosmética como el *Cosmetic Ingredient Review* (CIR) han solicitado seguir los niveles de la Unión Europea (Chatterjee et al., 2024). En la Unión Europea ya se han prohibido cinco de ellos y existe un límite de 8 gr/kg de producto (Lin et al., 2024). Solo se permite el uso de metilparabeno y etilparabeno con un límite máximo de 0.4 % para los ésteres individuales como ácido y de 0.8 % para la suma de los ésteres como ácido. La combinación de propilparabeno y butilparabeno está restringida a un máximo de 0.14 % como ácido (Chatterjee et al., 2024).

3.2. Técnicas de medición y sus avances

Algunos estudios reportan el uso de técnicas UHPLC de fase inversa para identificación de metilparabeno y propilparabeno en productos farmacéuticos usando ácido perclórico 0.1 % y metanol como fase móvil, con tiempos de retención de 9.3 min y 18.9 min para metilparabeno y propilparabeno, respectivamente, para la validación, se evidencia el seguimiento a las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización ICH Q2B y según la USP 1225

(Pippalla et al., 2024). Otra metodología usa la extracción en fase sólida (SPE) y UHPLC/DAD, con fase móvil (acetonitrilo/metanol, 2:1 % V/V), a una longitud de onda 255 nm; encontrando un rango lineal entre 0.008-20 µg/mL, con coeficientes de determinación entre 0.997-0.999, límites de detección entre 0.001-0.002 µg/mL, con una precisión en función de la desviación estándar (RSD) menor del 3 % intradía y del 6 % entre días, con porcentajes de recuperación entre 92.33-101.43 % para 4 parabenos en cosméticos (Ali et al., 2020).

Por otro lado, usando cloroformato de metilo como agente derivatizante, seguido de microextracción en fase sólida (SPME) y análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas de triple cuadrupolo (GC-QqQ-MS), se identificaron concentraciones de metilparabeno en saliva humana, con exactitud y precisión intra e interdiaria entre 73 % y 118 %, respectivamente, a partir de una mezcla de 100 ng/L de metilparabeno y bisfenoles (Naccarato et al., 2023). Por LC-MS/MS con detector de triple cuadrupolo, se identificó una relación significativa entre las concentraciones de metilparabeno en sangre y el uso de labial con etiqueta, que afirmaba el contenido de metilparabeno y propilparabeno, con buena linealidad, precisión, recuperación y exactitud (Tahan et al., 2016). Otras muestras evaluadas en Bélgica, como el cabello humano, reportan concentraciones de metilparabeno promedio de 28.9 pg.mg⁻¹, empleando UPLC-MS/MS (Claessens et al., 2022).

Continuando con productos para cuidado personal, se reporta el uso de QuEChERS para la extracción de parabenos de productos sin tensoactivos (perfumes, solución de enjuague bucal) y con tensoactivos (champú, cremas) y posteriormente cromatografía líquida con detección ultravioleta visible, con coeficientes de determinación superiores a 0.990, recuperaciones entre 80 % y 110 %, con desviaciones relativas inferiores a 8 %, obteniendo concentraciones entre 2.0 y 1270 mg.kg⁻¹ de parabenos (Nguyen, 2020).

3.2.1. Alternativas diferentes a cromatografía empleadas en la medición de metilparabeno

Dado que técnicas de extracción como SPE, QuEChERS entre otras, y el uso de técnicas cromatográficas implican el gasto de reactivos de alto costo y posible impacto negativo de sus residuos sobre el medio ambiente, otros estudios, reportan el uso de pulseras de silicona en condiciones controladas para la identificación de absorción de parabenos, asociado a las concentraciones de metabolitos excretados en la orina (Levasseur et al., 2024). En alimentos comerciales, se reporta el diseño de metodologías para la cuantificación de metilparabeno usando microchips y plataformas de detección analítica basadas en WiFi. Para cantidades de 5 µL de alimentos sometidos a reacción de Fenton se formaron complejos cuya intensidad de color

(RBG), se midió a través de software, encontrando coeficientes de determinación R² 0.9944 y correlación entre 100 y 300 ppm, con desviación entre repeticiones inferiores a 5.88 % respecto a técnicas convencionales (Ko et al., 2023).

Por otra parte, se reportan tecnologías para la identificación selectiva de parabenos usando polímeros de impresión molecular magnética superficial a base de sílice seguido de uso de cromatografía líquida de alto rendimiento en matrices de jugo de frutas, identificando límites de detección de 0.028 mg.L⁻¹ para metilparabeno, precisión expresada como desviación estándar relativa entre 2.6 % y 8.9 %; y porcentajes de recuperación entre 72.5 % y 89.4 % (You et al., 2016).

Metilparabeno y organismos acuáticos

Debido a la alta comercialización de productos cosméticos y la bioacumulación de parabenos provenientes de las plantas de tratamiento de aguas residuales en los ríos, se produce la muerte de organismos acuáticos, por ejemplo, se ha demostrado que las concentraciones letales medias (CL50) de MP son de 105.09 mg.L⁻¹ para adultos y 211.12 mg.L⁻¹ para larvas de pez cebra *Danio rerio* (De Carvalho Penha et al., 2021). Como alternativas para eliminar parabenos, se han usado pulpas naturales como la cáscara del fruto de tamarindo, ya que constituye una alternativa eficiente y económica para la eliminación de metilparabeno de corrientes acuáticas, en concentraciones de 10 ppm, 0.5 g del biosorbente a un pH de 7.0 y tiempo de contacto de 60 min, presentando una capacidad de adsorción de 87.47 % (Modi et al., 2023), adicionalmente, se han evaluado modificaciones estructurales de materiales orgánicos mediante procesos de grafitización y activación simultáneas con K₂CO₃ de cáscara de capulí, *Physalis pubescens* para la adsorción de metilparabeno, con t_e de 12 minutos (tiempo en el cual se logra la mayor capacidad de adsorción) y Q_e de 482.15 mg.g⁻¹ (máxima capacidad de adsorción) (Liu et al., 2023).

3.2.2. Espectrofotometría UV-Vis como alternativa para la remoción de metilparabeno en agua

Si bien es cierto, las técnicas cromatográficas constituyen una herramienta con alta sensibilidad y selectividad para la medición de metilparabeno, estrategias de remoción de esta sustancia de medios acuáticos, como el proceso de adsorción implican un alto costo en su ejecución, ya que, para predecir la capacidad y efectividad de este proceso se requiere el desarrollo de isothermas y cinéticas de adsorción, las cuales consisten en mediciones en intervalos de tiempo específicos, con gasto de reactivos de alto costo y generación de residuos químicos, situación que se podría solucionar con el uso de la espectrofotometría UV-Vis, dado que es una técnica que mide la absorbancia de la radiación electromagnética que incide sobre una muestra

líquida, en cualquier intervalo de tiempo, sin requerir de ningún reactivo y accesibles para la industria y la academia.

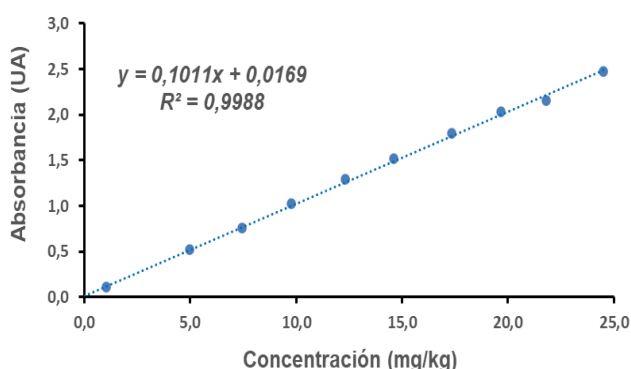
En la revisión bibliográfica, se evidenciaron pocos estudios de medición de metilparabeno por espectrofotometría, entre ellos, se destaca el desarrollo de técnicas espectrofotométricas combinadas con quimiometría para identificación de metilparabeno e hidroquinona en productos cosméticos con ayuda de algoritmos de proyecciones sucesivas de regresión lineal múltiple (SPA-MLR), con errores cuadráticos de medio de predicción (RMSEP) 0.083 para metilparabeno, con porcentajes de recuperación entre 84 % y 112 % (Esteki et al., 2016), que podría ser útil para identificar cosméticos y marcar una pauta para la eliminación de este en matriz agua.

3.3. Medición de MP por espectrofotometría

3.3.1. Validación de la medición de MP

3.3.1.1. Linealidad

Se obtuvo la siguiente curva de regresión, ver gráfica 1 (Graf. 1).



Graf. 1. Curva de linealidad.

Al analizar el cumplimiento de la linealidad por medio del criterio del coeficiente de correlación, cuyo criterio es que sea mayor a 0.98, la linealidad del método es conforme. Se realizó una prueba de hipótesis para determinar el cumplimiento estadístico de la correlación, obteniendo una *t* calculado de 68.808, que es mayor que la *t*-Student para una confiabilidad de 95 % y con 10 grados de libertad igual a 2.69, por lo cual se rechazó la hipótesis nula “no existe correlación entre las dos variables analizadas” y que determina nuevamente el cumplimiento de la curva de regresión. Del ANOVA se obtuvo un valor de error típico de 0.031. Se analizó el cumplimiento de los tres supuestos de homocedasticidad, normalidad e independencia.

3.3.1.2. Veracidad

Con respecto a los valores nominales el sesgo obtenido fue de 0.731 % y de -0.291 % respectivamente, valores que no tienen referentes para su comparación por espectrofotometría UV-Vis.

Por lo anterior, se hizo un análisis de la veracidad por medio de *t*-Student, usando una prueba de hipótesis, en la cual se obtuvo un *t* calculado de 1.559 y de 1.123 que al comparar con el *t*-crítico de *t*-Student con una confiabilidad del 95 % y 9 grados de libertad igual a 2.69, denotan que el método no presenta errores sistemáticos.

3.3.1.3. Repetibilidad y precisión intermedia

Los valores promedios obtenidos del ensayo de repetibilidad de cada día, ver **Tabla 2**:

Tabla 2. Resultados de repetibilidad.

	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
Concentración (mg.kg ⁻¹)	50.356	48.884	198.953	201.768
Límite de repetibilidad	0.0296	0.0494	0.2272	0.1284
Criterio de aceptación	0.2171		0.4523	

Por el criterio de límite de repetibilidad (2.8 multiplicada por la desviación estándar obtenida en condiciones de repetibilidad) y tomando los resultados de cada nivel de concentración se observa que son menores, lo que indica que se cumple con la repetibilidad para cada día y nivel de concentración analizados. Ahora bien, analizando la precisión intermedia, se obtuvo, ver **Tabla 3**:

Tabla 3. Resultados de precisión intermedia.

	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
Concentración (mg.kg ⁻¹)	5.0356	4.8884	19.8953	20.1768
Diferencia entre los promedios	0.1472		0.2815	
Límite de repetibilidad	0.2945		0.6336	

Al analizar que la diferencia entre los promedios obtenidos entre días para cada nivel de concentración, son menores al criterio de aceptación en este caso (2.8 multiplicada por la desviación estándar obtenida en condiciones de precisión intermedia), se da el cumplimiento para cada nivel de concentración analizada. Estadísticamente se realizó una prueba de hipótesis con *F*-Fischer, en la cual se obtuvieron los datos que se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Prueba de *F*-Fischer para la precisión intermedia.

Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
-------	-------	-------	-------

Varianza	0.006	0.0053	0.0261	0.038
F calculado	1.131		1.455	
F-crítico	4.026		4.026	

El F calculado es menor que el F-crítico para cada prueba interdías, denotando el cumplimiento estadístico de la precisión intermedia.

3.3.1.4. Límite de detección (LoD) y cuantificación (LoQ)

Se obtuvieron las absorbancias de 20 muestras de blanco de reactivo preparadas de forma independiente y los resultados se presentan en la **Tabla 5**:

Tabla 5. *Determinación de LoD y LoQ.*

DS blancos	0.0054
LoD (mg.kg ⁻¹)	0.161
LoQ (mg.kg ⁻¹)	0.538

De lo anterior se deduce que el intervalo de medición del método validado se encuentra entre 0.538 mg.kg⁻¹ hasta 25 mg.kg⁻¹.

3.3.1.5. Robustez

Los valores promedio del triplicado para cada ensayo se presentan en la **Tabla 6**:

Tabla 6. *Ensayos de robustez.*

Ensayos	Promedio
1	1.54
2	1.4477
3	1.5227
4	1.513
5	0.2073
6	1.4933

Notando que todos los ensayos fueron llevados a cabo a la misma concentración de 15 mg.kg⁻¹ con una desviación estándar de 0.53 mg.kg⁻¹ y cuyo criterio de cumplimiento está dado si este valor es menor al valor obtenido por la desviación estándar multiplicada por la raíz cuadrada de 2, que es igual a 0.75. De lo anterior se presentan los resultados en la **Tabla 7**, en la cual se puede observar que un cambio no intencional o intencional en el pH del medio de preparación de la muestra tiene un efecto sobre la medición de MP. Lo anterior se denota al ver que el valor del efecto, calculado como la diferencia entre dos valores, el valor del efecto alto o bajo con respecto al valor en condiciones normales de medición (sin cambios en la condiciones) obtenido al aplicar un cambio, es mayor

a criterio de aceptación, que es igual a 0.75.

Sin embargo se puede observar que el cambio no intencional del pH a condiciones más ácidas parece no afectar la medición del MP por espectrofotometría, lo cual se recomienda si es de interés, analizar con mayor detenimiento.

Tabla 7. *Efectos de las condiciones de influencia sobre el método de medición.*

Parámetro	Valor alto	Valor normal	Efecto
Temperatura (° C)	30	21	0.009
pH	10	8	1.2967
Agitación (rpm)	300	250	0.0187

Parámetro	Valor bajo	Valor normal	Efecto
pH	4	8	0.0536
Agitación (rpm)	200	250	0.0107

3.3.1.6. Estimación de la incertidumbre de medición

Para evaluar la incertidumbre de la medición, primero se calculó la contribución de la incertidumbre aportada por la preparación gravimétrica de las disoluciones usadas en la validación del método, estos resultados se presentan en la **Tabla 8**.

Tabla 8. *Evaluación de la contribución a la incertidumbre causada por la preparación gravimétrica.*

Disoluciones	Concentración (mg.kg ⁻¹)	Desviación estándar (mg.kg ⁻¹)	u ² _{dil}
1	2.5	0.005088	1.87E-05
2	5	0.009305	0.0001037
3	7.5	0.005987	0.000141
4	10	0.00546	0.0001688
5	12.5	0.004779	0.0001863
6	15	0.02678	0.001235
7	17.5	0.006249	0.0003424
8	20	0.01146	0.0005039
9	22.5	0.007791	0.0005658
10	25	0.008418	0.0006523

Para la estimación del aporte a la incertidumbre de la preparación gravimétrica se tomó la mayor contribución, que como se observa tomamos la

desviación estándar de la disolución 6 y con esta se calculó la componente de la incertidumbre ocasionada por la preparación gravimétrica para la validación.

Ahora bien, en la **Tabla 9** se presenta el presupuesto usado en la evaluación de la incertidumbre.

Tomando las contribuciones de cada componente a la incertidumbre, a las cuales se les aplicó la expansión de Taylor o ley de propagación de la incertidumbre y estimar la $u_c=0.2913 \text{ mg.kg}^{-1}$ que es la incertidumbre de medición.

Tabla 9. Presupuesto para la estimación de la incertidumbre de la medición.

No.	Fuente	Símbolo	Tipo U	Distribución de probabilidad	Factor x Distribución	Valor S_{x_i}	Unidad s	Contrib. x Comp. $uc(x_i)$ $(c_i \cdot u)^2$
1	Repetibilidad medición Sp	u_{srep}	A	Normal	$t/\sqrt{n}$	0.2262	mg/kg	0.05059
2	Concentración de MRC (k=2)	u_{certif}	B	Certificado	1/k	0.1999	mg/kg	0.09999
3	Resolución del IBC gravimetría	$u_{resol.g}$	B	Uniforme	$1/\sqrt{12}$	0.1	mg	0.02886
4	Deriva del IBC gravimetría	$u_{der.g}$	B	Uniforme	$1/\sqrt{12}$	0.4	mg	0.1155
5	Factor de dilución del MRC	u_{dil}	A	Uniforme	$1/\sqrt{12}$	0.02679	mg/kg	0.2071
6	Calibración del IBC gravimetría (k=2)	$u_{cal.b}$	B	Certificado	1/k	0.2299	mg	0.1149
7	Resolución del IBC medición	$u_{resol.sp}$	B	Uniforme	$1/\sqrt{12}$	0.0001	UA	2.89E-05
8	Calibración del IBC medición (k=2.01)	$u_{cal.sp}$	B	Certificado	1/k	0.0004	UA	0.000199
9	Deriva del IBC medición	$u_{der.sp}$	B	Triangular	$1/\sqrt{6}$	0.0001	UA	4.08E-05
10	Estimación concent. x calibración	$u_{c.calib}$	A	Normal	$t/\sqrt{n}$	0.34485	mg/kg	0.04452

4. DISCUSIÓN

4.1 Resultado de la revisión narrativa de la literatura

4.1.1 Efectos de los parabenos en la salud

a. Sobrepeso y obesidad

Muchos creen que el aumento de peso y obesidad es la simple consecuencia lógica de comer

demasiado y hacer poco ejercicio, siendo así su solución lógica, esta es una epidemia mundial impulsada por la industria alimenticia y que fue reconocida como un problema médico apenas en 1970 (James, 2018). El aumento de peso puede ser progresivo desde los 20 años (James, 2018) y alcanzar un pico a los 50 a 54 años en hombres y de 60 a 64 años en mujeres (The GBD 2015 Obesity

Collaborators, 2017).

Si se toma el criterio estándar de Índice de Masa Corporal (IMC) como sobrepeso (IMC 25 a 29) y obesidad (IMC ≥ 30) ((James, 2018), (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017)), se estimó que para el 2015 alrededor de 603.7 millones de adultos y 107.7 millones de niños serían obesos (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017). La obesidad produce alteraciones físicas y metabólicas, como: dolor de espalda, dolor articular, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, diabetes, cáncer, desórdenes musculares, osteoartritis, trastornos psicológicos ((The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017), (James, 2018), (Amon et al., 2024)), entre muchos otros poco visibilizados.

Nuevos estudios están demostrando que el sobrepeso y la obesidad, no son solo causados por estos múltiples factores, sino además por los EDCs, sustancias obesogénicas; sustancias químicas que promueven la obesidad al aumentar la cantidad de células grasas y la grasa en las células existentes (Kolatorova et al., 2018), (Gore et al., 2015).

Se encontró que a mayor IMC mayores niveles de metilparabeno (predominantemente) y propilparabeno, pudiendo ingresar los niveles más altos a través de la ingesta y los más bajos por la piel. Además, se encontró una asociación positiva entre la adiposidad y los parabenos, y como se sabe aquella tiene relación con la adiposidad y por ende la obesidad (Kolatorova et al., 2018).

b. Infertilidad

Enfermedad del sistema reproductor masculino o femenino caracterizada por la incapacidad de lograr un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección ((World Health Organization, 2019), (World Health Organization, 2023)), su prevalencia a lo largo de la vida es del 17.5 % (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024), (World Health Organization, 2023).

Los EDCs pueden comenzar su efecto desde el desarrollo embrionario del sistema reproductor femenino (útero), continuar en la pubertad y vida adulta y culminar al momento de la senescencia reproductiva (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024).

La exposición a parabenos durante la etapa juvenil prepuberal disminuye el número de cuerpos lúteos y aumenta el número de folículos quísticos, adelgazando además el folículo epitelial en ratas (Gore et al., 2015). Asociada además esta exposición a una duración más corta del ciclo menstrual y la presentación mayor a nivel urinario de butilparabeno (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024). Sumar parabenos pondera su actividad estrogénica y asocia con una menor duración del ciclo, así

butilparabeno > propilparabeno > etilparabeno > metilparabeno, esta menor duración lleva a menos probabilidad de embarazo y más tiempo para este (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024).

Las mezclas en las que se encuentran parabenos (más exactamente propilparabeno, conservante de productos de cuidado personal, medido en orina), se asocian con menos folículos antrales (marcador cuantitativo de la reserva ovárica y la capacidad de respuesta a los tratamiento de fertilidad (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024)) y más FSH lo que indica un envejecimiento ovárico e insuficiencia o falla ovárica prematura (Gore et al., 2015) en compensación a la caída de los niveles de estradiol siendo indicativo de una menopausia temprana (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024), es este EDCs además, el que produce más efectos en la ciclicidad estral, puede estar en suelo, aire, polvo, productos farmacéuticos y productos de cuidado personal (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024).

Estudios revelan disminución del peso de los testículos y de la vesícula seminal de ratas al inyectar metil y butilparabeno en concentraciones de 100 y 200 mg/kg de peso corporal, adicionalmente, provocando un incremento de superóxido dismutasa, enzima antioxidante natural que protege al organismo de los radicales libre (Martins et al., 2024), se ha identificado MP y otras sustancias consideradas no persistentes en tejido adiposo humano ((Artacho-Cordón et al., 2017)).

c. Gestación y recién nacido

En cuanto a la gestación el etilparabeno, metilparabeno y propilparabeno pueden prolongar la duración de esta en dosis relativamente altas o en momentos puntuales de la gestación (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024). Aunque también se ha encontrado partos prematuros placentarios o datos nulos (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024), esto podría deberse a varios factores como: falta de estudios más significativos y con mayor diversidad, concentración según la semana gestacional, mezclas de DEC y parabenos, y respuesta monotónica.

La longitud corporal al nacer pareció estar asociada negativamente con metilparabeno en recién nacidos masculinos y femeninos, mientras que el etilparabeno y el propilparabeno se asociaron con una longitud al nacer más corta solo en bebés femeninos (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024).

Etilparabeno y propilparabeno se relacionan con una longitud corporal más corta y menos peso al nacer, otros estudios no encontraron estos hallazgos. La exposición gestacional a parabenos generalmente se asoció con una mayor circunferencia de la cabeza en los bebés varones, pero menor en las niñas. Butilparabeno puede estar asociado con un

mayor peso al nacer en bebés varones y mujeres. El metilparabeno se asoció con un mayor peso al nacer en las niñas con niveles altos de exposición y un menor peso al nacer con niveles de exposición más bajos, en los hombres el metilparabeno se asoció con un mayor peso al nacer (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024).

d. Pubertad

La pubertad es un fenómeno biológico complejo donde se desarrollan características sexuales secundarias y maduración sexual, para pasar a la adolescencia y posteriormente la adultez. Sucede entre los 8 a 13 años en niñas (iniciando con la telarquia) y entre los 9 a 14 en niños (iniciando con aumento del tamaño testicular) [intervalo de ± 2.5 SDS (Z-score) para sexo y población de referencia] y dura de 2 a 4 años. La edad de la menarca depende de un 70 % a 80 % de la genética y un 20 % a 30 % de factores ambientales. Se ha propuesto que algunos mecanismos que alteran su desarrollo son la metilación e hidroximetilación del ADN (ver **plausibilidad biológica**), así mismo, la obesidad adelanta la pubertad («Desarrollo y pubertad en el ser humano», 2017) (ver **sobrepeso y obesidad**). En niñas peripúberes (9 años), la concentración de metilparabeno en orina se asoció con telarquia, pubarquia y menarquia más tempranas, mientras que el propilparabeno se asoció con pubarquia más temprana. En niños (9 años), la concentración de propilparabeno se asoció con gonadarquia más temprana (Pulcastro & Ziv-Gal, 2024).

4.2. Técnicas de medición y sus avances

Para la medición de metilparabeno, se han evaluado distintas técnicas cromatográficas, las cuales permiten identificar simultáneamente 2 o más compuestos en diferentes matrices, con límites de detección y cuantificación bajos, altos porcentajes de recuperación; y, alta precisión y exactitud. El desarrollo de estas capacidades analíticas, han permitido establecer concentraciones de estos contaminantes en matrices acuáticas que afectan la calidad de vida del ser humano y de organismos acuáticos, por lo cual, adicionalmente, los registros bibliográficos reportan que se han evaluado estrategias eficientes para la eliminación de estos contaminantes emergentes usando productos de desecho agroindustriales, a los cuales, se les modifica su área superficial, convirtiéndose en adecuados para procesos de tratamientos de agua como la adsorción.

En el proceso de adsorción, se distinguen dos componentes: el adsorbente y el adsorbato, un buen adsorbente generalmente es aquel que presenta: gran relación superficie/volumen, gran número de sitios tensioactivos, red porosa extensa y gran capacidad para unirse a los contaminantes

en fase acuosa. Adicionalmente, debe tener una alta tasa de adsorción, ser rentable, no ser tóxico ambientalmente, ser reutilizable y de fácil separación (Nayak et al., 2024). Los procesos de adsorción implican el análisis de la máxima capacidad de adsorción (Q_e), es decir, la cantidad de adsorbente necesaria de retener una determinada cantidad de adsorbato (MP), en un tiempo (t_e), mediante modelos matemáticos, desarrollados a partir de cinéticas e isoterma de adsorción, para lo cual la espectrofotometría UV-Vis, constituye una alternativa económica, rápida y eficiente.

4.3. Medición de MP por espectrofotometría

Se presenta un método rápido por espectrofotometría para la determinación de metilparabeno. El solo hecho de que sea por espectrofotometría, hace de esta validación una información muy valiosa, como método de medición para laboratorios de ensayo, al ser una técnica, más común y económica de ejecutar. La concentración de las soluciones medidas es adecuada para el uso de esta metodología y técnica de medición lo que se confirma por medio de la linealidad obtenida en la validación del método.

El intervalo de medición obtenido en su límite de cuantificación (LoQ) se debe tener en cuenta la incertidumbre de medición obtenida, lo que indica que el LoQ debe ser de $0.8293 \text{ mg.kg}^{-1}$. En el ensayo de robustez se analizaron sólo tres condiciones de influencia, de esta prueba se denota que posiblemente un ambiente ácido no afecta la medición, sin embargo, para poder hacer esta afirmación, hay que hacer más ensayos al respecto, así como se deben realizar estudios posteriores para analizar la estabilidad de estas disoluciones.

En este manuscrito no se contempla otros pasos de medición que tiene aporte al cálculo de la incertidumbre, como el muestreo, el pretratamiento de la matriz, las disoluciones de las muestras a analizar entre otras. Finalizando, como la validación se hace con agua, no hubo etapa de preparación de la muestra, por lo tanto, no se tiene contribución de este tipo a la incertidumbre de la medición.

5. CONCLUSIONES

Los parabenos (dentro de ellos, el metilparabeno) son sustancias químicas emergentes, de preocupación en salud, omnipresentes en el medio ambiente, con investigaciones limitadas actualmente, que requieren de más estudios *in vitro* e *in vivo* (en animales y humanos), análisis, discusión, consecuencias, niveles tóxicos, métodos de medición estandarizados, remoción del medio

ambiente, eliminación del organismo, exposición con uno solo, varios y en mezclas con otros EDCs, entre muchos otros parámetros que aún se desconocen para aclarar su impacto real en la salud.

Por lo tanto, se justifican más estudios y heterogeneidad en estos, para dilucidar los mecanismos de: absorción, distribución, metabolismo, acción, bioacumulación (no solo en la persona sino también en el feto si la persona se embaraza, aunado al hecho que su exposición es latente y no aparece hasta más tarde en la vida (Duh-Leong et al., 2023)), eliminación, excreción, medición, dado además los estudios no son concluyentes y derivan en su mayoría de modelos animales, se requiere muchos más y de mejor calidad.

La técnica de espectrofotometría UV-Vis constituye una alternativa económica y viable para la medición de MP en diferentes matrices acuosas, siendo además, una fundamental para el análisis cinético y termodinámico de procesos de remoción como la adsorción, que si bien, no cuenta, con la sensibilidad analítica de la cromatografía, es fundamental para identificar las concentraciones adecuadas de adsorbente necesarias para eliminar determinada cantidad de metilparabeno.

Este manuscrito presenta un método viable, con un equipo de medición común en la mayoría de los laboratorios de ensayo, que requieran la medición de MP en este caso en agua, que lo hace más asequible a laboratorios que no cuentan con una infraestructura de alto nivel tecnológico, con una metodología más económica y con confiabilidad metrológica.

AGRADECIMIENTOS

A la Subdirección de Metrología Química y Biología (SMQB) del Instituto Nacional de Metrología de Colombia (INM) por brindar el espacio para realizar las mediciones con el espectrofotómetro UV-Vis.

A la Universidad de Caldas y al Grupo de Investigación en Estudios Ambientales en Agua y Suelo (GEASS) por proporcionar el material de referencia a partir del cual se prepararon las diluciones analizadas en este documento.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

Ali, H. M., Alsohaimi, I. H., Khan, M. R., & Azam, M. (2020). Simultaneous Determination of Isothiazolinones and Parabens in Cosmetic Products Using Solid-Phase Extraction and Ultra-High Performance Liquid Chromatography/Diode Array Detector.

- Pharmaceuticals*, 13(11), 412.
<https://doi.org/10.3390/ph13110412>
- Amon, M., Kek, T., & Klun, I. V. (2024). Endocrine disrupting chemicals and obesity prevention: Scoping review. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 43(1), 138.
<https://doi.org/10.1186/s41043-024-00627-y>
- Artacho-Cordón, F., Arrebola, Jp., Nielsen, O., Hernández, P., Skakkebaek, Ne., Fernández, Mf., Andersson, Am., Olea, N., & Frederiksen, H. (2017). Assumed non-persistent environmental chemicals in human adipose tissue; matrix stability and correlation with levels measured in urine and serum. *Environmental Research*, 156, 120-127.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.030>
- Attina, T. M., Hauser, R., Sathyanarayana, S., Hunt, P. A., Bourguignon, J.-P., Myers, J. P., DiGangi, J., Zoeller, R. T., & Trasande, L. (2016). Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: A population-based disease burden and cost analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(12), 996-1003.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30275-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30275-3)
- Cashman, A. L., & Warshaw, E. M. (2005). Parabens: A review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug*, 16(2), 57-66; quiz 55-56.
- Chang, C.-H., Wang, P.-W., Liang, H.-W., Huang, Y.-F., Huang, L.-W., Chen, H.-C., Pan, W.-C., Lin, M.-H., Yang, W., Mao, I.-F., & Chen, M.-L. (2019). The sex-specific association between maternal paraben exposure and size at birth. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(6), 955-964.
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.06.004>
- Chatterjee, S., Adhikary, S., Bhattacharya, S., Chakraborty, A., Dutta, S., Roy, D., Ganguly, A., Nanda, S., & Rajak, P. (2024). Parabens as the double-edged sword: Understanding the benefits and potential health risks. *Science of The Total Environment*, 954, 176547.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.176547>
- Claessens, J., Pirard, C., & Charlier, C. (2022). Determination of contamination levels for multiple endocrine disruptors in hair from a non-occupationally exposed population living in Liege (Belgium). *Science of The Total Environment*, 815, 152734.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152734>
- De Carvalho Penha, L. C., Coimbra Rola, R., Da Silva Junior, F. M., & De Martinez Gaspar

- Martins, C. (2021). Toxicity and sublethal effects of methylparaben on zebrafish (*Danio rerio*) larvae and adults. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(33), 45534-45544.
<https://doi.org/10.1007/s11356-021-12800-5>
- De Coster, S., & Van Larebeke, N. (2012). Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 1-52.
<https://doi.org/10.1155/2012/713696>
- DeCS – *Descritores em Ciências da Saúde*. (s. f.). Recuperado 26 de octubre de 2024, de <https://decs.bvsalud.org/es/>
- Desarrollo y pubertad en el ser humano. (2017). *Revista Española Endocrinología Pediátrica*, 8.
<https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Oct.428>
- Duh-Leong, C., Maffini, M. V., Kassotis, C. D., Vandenberg, L. N., & Trasande, L. (2023). The regulation of endocrine-disrupting chemicals to minimize their impact on health. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(10), 600-614.
<https://doi.org/10.1038/s41574-023-00872-x>
- Dyia Syaleyana, M. S., Nurul Asma, H., Nur Shakirah, H., & Wan Izhan, N. (2017). EXTRACTION OF METHYLPARABEN IN COSMETICS USING DISPERSIVE LIQUID-LIQUID MICROEXTRACTION BASED ON SOLIDIFICATION OF FLOATING ORGANIC DROP COUPLED WITH GAS CHROMATOGRAPHY FLAME IONIZATION DETECTOR. *Malaysian Journal of Analytical Science*, 21(6).
<https://doi.org/10.17576/mjas-2017-2106-10>
- EMA/CHMP/ICH/82072/2006. (2023). *ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q2r2-guideline-validation-analytical-procedures-step-5-revision-1_en.pdf
- Esteki, M., Nouroozi, S., & Shahsavari, Z. (2016). A fast and direct spectrophotometric method for the simultaneous determination of methyl paraben and hydroquinone in cosmetic products using successive projections algorithm. *International Journal of Cosmetic Science*, 38(1), 25-34.
<https://doi.org/10.1111/ics.12241>
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, 36(6), E1-E150.
<https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- Haman, C., Dauchy, X., Rosin, C., & Munoz, J.-F. (2015). Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: A review. *Water Research*, 68, 1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.09.030>
- International Programme on Chemical Safety, World Health Organization. (2002). *Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors*.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-PSC-EDC-02.2>
- James, W. P. T. (2018). Obesity: A Global Public Health Challenge. *Clinical Chemistry*, 64(1), 24-29.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.273052>
- Ko, C.-H., Liu, C.-C., Huang, K.-H., & Fu, L.-M. (2023). Finger pump microfluidic detection system for methylparaben detection in foods. *Food Chemistry*, 407, 135118.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.135118>
- Kolatorova, L., Sramkova, M., Vitku, J., Vcelak, J., Lischkova, O., Starka, L., & Duskova, M. (2018). Parabens and Their Relation to Obesity. *Physiological Research*, S465-S472.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.934004>
- Levasseur, J. L., Hoffman, K., Zhang, S., Cooper, E. M., & Stapleton, H. M. (2024). Monitoring human exposure to four parabens and triclosan: Comparing silicone wristbands with spot urine samples as predictors of internal dose. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 34(4), 670-678.
<https://doi.org/10.1038/s41370-024-00663-0>
- Lin, R. R., Lin, D. A., & Maderal, A. D. (2024). Toxic Ingredients in Personal Care Products: A Dermatological Perspective. *Dermatitis*, 35(2), 121-131.
<https://doi.org/10.1089/derm.2023.0215>
- Liu, S., Feng, Z., Ma, Y., Li, J., Wang, Y., & Sun, T. (2023). Hierarchically porous graphene-like biochar for efficient removal of aromatic pollutants and their structure-performance relationship: A combined experimental, MD and DFT study. *Environmental Pollution*, 330, 121758.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121758>
- Martins, F. C., Oliveira, M. M., Gaivão, I., A. Videira, R., & Peixoto, F. (2024). The administration of methyl and butyl parabens interferes with the enzymatic antioxidant system and induces genotoxicity in rat testis: Possible relation to male infertility. *Drug and Chemical Toxicology*, 47(3), 322-329.
<https://doi.org/10.1080/01480545.2023.2176512>
- Modi, G. D., Raval, A. R., & Shah, S. R. (2023).

- Efficient Removal of Methylparaben from an Aqueous Stream Using Waste Tamarind Fruit Shell as a Biosorbent. *Water, Air, & Soil Pollution*, 234(12), 730. <https://doi.org/10.1007/s11270-023-06742-6>
- Naccarato, A., Elliani, R., & Tagarelli, A. (2023). A protocol based on solid phase microextraction -gas chromatography-tandem mass spectrometry for the monitoring of parabens and bisphenols in human saliva. *Journal of Chromatography A*, 1707, 464303. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2023.464303>
- Nayak, A., Chaudhary, P., Bhushan, B., Ghai, K., Singh, S., & Sillanpää, M. (2024). Removal of emergent pollutants: A review on recent updates and future perspectives on polysaccharide-based composites vis-à-vis traditional adsorbents. *International Journal of Biological Macromolecules*, 258, 129092. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.129092>
- Nguyen, N.-V. T. (2020). QuEChERS and C18 as solid phase extraction sorbent—Ultra-high performance liquid chromatography-ultraviolet-visible method for determination of parabens in cosmetics products. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 31(2), 69. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm31iss2pp69>
- Pippalla, S., Nekkhalapudi, A. R., & Komreddy, V. R. (2024). A validated stability-indicating reversed-phase-UPLC method for simultaneous estimation of promethazine hydrochloride, methylparaben, propylparaben and sodium benzoate assay of cough suppressant and antihistamine liquid oral dosage forms. *Biomedical Chromatography*, 38(9), e5944. <https://doi.org/10.1002/bmc.5944>
- PubChem. (s. f.). *PubChem*. Recuperado 26 de octubre de 2024, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Pulcastro, H., & Ziv-Gal, A. (2024). Parabens effects on female reproductive health – Review of evidence from epidemiological and rodent-based studies. *Reproductive Toxicology*, 128, 108636. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108636>
- Rousseau-Ralliard, D., Bozec, J., Ouidir, M., Jovanovic, N., Gayard, V., Mellouk, N., Dieudonné, M.-N., Picard-Hagen, N., Flores-Sanabria, M.-J., Jammes, H., Philippat, C., & Couturier-Tarrade, A. (2024). Short-Half-Life Chemicals: Maternal Exposure and Offspring Health Consequences—The Case of Synthetic Phenols, Parabens, and Phthalates. *Toxics*, 12(10), 710. <https://doi.org/10.3390/toxics12100710>
- Tahan, G. P., Santos, N. D. K. S., Albuquerque, A. C., & Martins, I. (2016). Determination of parabens in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Correlation with lipstick use. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 79, 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.001>
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*, 377(1), 13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- World Health Organization. (2019). *International Classification of Diseases* (11th Revision (ICD-11)). <https://www.who.int/classifications/icd/en/>
- World Health Organization. (2023). *Infertility prevalence estimates, 1990–2021*. <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
- You, X., Piao, C., & Chen, L. (2016). Preparation of a magnetic molecularly imprinted polymer by atom-transfer radical polymerization for the extraction of parabens from fruit juices: Sample Preparation. *Journal of Separation Science*, 39(14), 2831-2838. <https://doi.org/10.1002/jssc.201600335>
- Zoeller, R. T., Brown, T. R., Doan, L. L., Gore, A. C., Skakkebaek, N. E., Soto, A. M., Woodruff, T. J., & Vom Saal, F. S. (2012). Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 153(9), 4097-4110. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>