Análisis de la toxicidad del Bisfenol A en la salud humana: Una aproximación conceptual

Trabajo de grado para optar por el título de Especialista en Alimentación y Nutrición

Maira Torres Sánchez
Concha María Rendón Rojas
Maritza Santacruz Guerra

Asesora
Yuly Nataly Franco Tobón
Nutricionista Dietista, Magíster en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias

Corporación Universitaria Lasallista
Facultad de Ingeniería
Ingeniería de Alimentos
Especialización en Alimentación y Nutrición
Caldas – Antioquia
2018

Contenido

Resumen 6

Introducción 8

Planteamiento del problema 10

Justificación 11

Metodología 13

Objetivos 14

Objetivo General 14

Objetivos Específicos 14

Marco Teórico 15

Empaques utilizados en la industria alimentaria 15

Bisfenol A 17

Generalidades 17

Contenido de BPA encontrado en alimentos 21

Fuentes de exposición 25

Metabolismo 26

Migración del compuesto al alimento 28

Legislación existente 33

Efectos sobre la salud del Bisfenol A 36

Estudios *In Vitro*..... 36

Estudios “In Vivo” 41

Modelos animales..... 41

Estudios en humanos……43

Conclusiones..... 54

Recomendaciones..... 56

Referencias .....**¡Error! Marcador no definido.**

Lista de figuras

Figura 1. Estructura del BPA..... 13

Figura 2. Producción de policarbonato y resina epoxi a partir del BPA como intermediario
……..15

Figura 3. Metabolismo general del BPA, iniciando en el hígado y excretado vía urinaria
..... ……22

Lista de tablas

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas del BPA.....14

Tabla 2. Concentración media de BPA en algunos alimentos enlatados y no enlatados (µg/Kg) ……17

Tabla 3. Resultados de BPA en muestras de bebidas enlatadas 19

Resumen

El Bisfenol A (BPA, por sus siglas en inglés) es una sustancia que se obtiene por la condensación de dos moléculas de fenol con una molécula de acetona en presencia de ácido clorhídrico, siendo utilizada para la fabricación de diferentes tipos de botellas y utensilios, como aditivo para mejorar las características de los plásticos, proporcionándoles mayor dureza sin aumentar su peso. Por esta característica es tan apreciada desde el punto de vista industrial.

Sin embargo, se ha observado que el BPA puede migrar desde los envases al alimento que contiene, en mayor o menor proporción, según el tipo de alimento y el procesamiento que este haya sufrido. Siendo de gran interés el hecho de que envases como botellas de agua, biberones, vajillas sean los que pueden contener más cantidad de BPA, y sean productos que se encontrarán en contacto con muchos alimentos de gran consumo y/o con población vulnerable como niños. Además, se ha determinado que el contenido de esta molécula en los alimentos, genera diferentes efectos nocivos sobre la salud.

Por esta razón, es que en este trabajo de revisión bibliográfica, se planteó abordar el BPA, desde diferentes temáticas, mencionando las generalidades de esta molécula, el contenido encontrado en diferentes alimentos, especialmente por migración del envase al alimento; rutas para su metabolismo postprandial, normatividad para dicho compuesto en países de la Unión Europea, Norte América y Asia, así como los efectos nocivos para la salud encontrados en estudios *in vitro* e *in*

vivo (tanto en modelos animales como en humanos), con el fin de poder brindar una actualización en el BPA, que pueda proporcionar la información necesaria para que se brinde una mayor regulación a este compuesto en el país, mejorando la normativa vigente.

Introducción

Los alimentos para consumo humano, deben ser inocuos, es decir no deberían afectar la salud del consumidor final. Para ello, dichos alimentos están contenidos en diferentes tipos de envases, con la finalidad de protegerlos de agentes externos de alteración y contaminación. Dentro de éstos tipos de envase se encuentra el envase primario, que es aquel que está en contacto directo con el alimento, destinado a contenerlo desde su fabricación hasta la entrega al consumidor (Resolucion 2674, ministerio de salud y proteccion social, 2013). Dichos envases son elaborados a partir de diferentes elementos, dentro de los que se encuentra el plástico, material macromolecular obtenido a partir de la polimerización de monómeros y ampliamente usado en la industria de los alimentos, el cual utiliza algunos aditivos para su fabricación, tales como: ftalatos, estireno, cloruro de vinilo, metales pesados, y el Bisfenol A (BPA), sustancia de interés en el presente trabajo; ésta sustancia le confiere al plástico mayor dureza sin que aumente el peso. El BPA es una sustancia química que se utiliza fundamentalmente como monómero en la producción de plástico de policarbonato, utilizado para la fabricación de botellas de agua, biberones, vajillas, utensilios de horno y microondas, equipos de procesamiento y tuberías de agua y resinas epoxi usadas como revestimiento de protección de diversos enlatados, también es utilizado en la fabricación de resinas de poliéster, polisulfona y poliacrilato de retardadores de llama (Lorenzo-Rodriguez, 2018).

A pesar de los beneficios que esta sustancia química confiere a los envases destinados a contener alimentos, se ha encontrado que ésta puede liberarse de los envases a los alimentos que los contienen y traer efectos nocivos sobre la salud humana (Cámara-Melero, 2018; Gies & Soto, 2012; Sungur, Köroğlu, & Özkan, 2014).

Por lo anterior, con este trabajo se pretende realizar una revisión bibliográfica en donde se puedan mostrar las principales características del BPA, las concentraciones encontradas debido a su migración desde el envase primario al alimento y los posibles efectos que puede traer este compuesto para la salud reportados en múltiples estudios “in vitro” e “in vivo” en modelos animales y en humanos.

Planteamiento del problema

En la elaboración de los diferentes materiales de envase, la materia prima que más se trabaja y está ampliamente distribuida en todo el mundo es el plástico. Este es empleado para la fabricación de varios implementos en diferentes áreas, una de ellas es el sector de alimentos, en la que se pueden elaborar desde botellas hasta utensilios de cocina con plástico. Sin embargo, es necesario reconocer que en el proceso de elaboración de envases el adicionar aditivos como el BPA, puede mejorar las características de estos, principalmente su dureza. Razón por la cual es tan acogido en la industria.

A pesar de lo anterior, varios estudios han demostrado que el BPA, puede migrar desde el material de envase a los alimentos, generando un amplio rango de posibles efectos negativos en la salud (Cao & Corriveau, 2008; Mercea, 2009; Sungur et al., 2014). La migración de este compuesto al alimento depende de varios factores, entre ellos los mas importantes son la temperatura, la composición del alimento (tipo de alimento), tiempo de exposición o contacto envase-alimento, pH.

Dado que se ha determinado que el BPA en los alimentos, y posteriormente en el cuerpo, pueden alterar su normal funcionamiento, se hace necesario ahondar en temas como la legislación que se ha estado implementando en diferentes países del mundo, para conocer los limites permisibles de este compuesto en los alimentos; factores que promueven la migración del BPA al alimento y los efectos negativos en el organismo, mediante aproximaciones con ensayos *in vitro* e *in vivo.*

Justificación

El BPA, es una sustancia que se obtiene por la condensación de dos moléculas fenol con una molécula de acetona en presencia de ácido clorhídrico. (Fernández Cabrera, 2013), es una sustancia ampliamente utilizada en la industria, con múltiples usos, uno de ellos es ser utilizado como aditivo en envases que contienen los alimentos, debido a que le confiere al plástico mayor dureza sin que aumente el peso. El BPA es utilizado para la fabricación de botellas de agua, biberones, vajillas, utensilios de horno microondas, equipos de procesamiento, tuberías de agua, resinas epoxi, resinas de poliéster, polisulfona, poliacrilato (Lorenzo-Rodriguez, 2018), entre otros. Se ha encontrado que éste compuesto puede liberarse de los envases a los alimentos que los contienen y traer efectos nocivos sobre la salud humana (Cámara-Melero, 2018); sin embargo, la información existente sobre el BPA, es muy amplia,, pero dispersa, en temas sobre: como se puede dar la migración al alimento, cuáles condiciones la promueven o la favorecen, qué concentraciones pueden encontrarse en alimentos y hasta donde pueden tener un efecto nocivo para para la salud.

Por ende este trabajo de revisión, se realiza para mostrar las principales características del BPA, las concentraciones encontradas en alimentos y los posibles efectos que en la salud que han sido reportados hasta la fecha, destacando con ello la importancia de buscar más investigaciones al respecto, donde se pudieran realizar cuantificaciones del compuesto en alimentos que hacen parte de nuestra alimentación diaria y así poder tomar medidas de control con la finalidad de que los alimentos destinados a consumo

final para el ser humano, sean totalmente inocuos. Es por esto, que esta monografía puede además dar una visión más amplia al tema normativo y de información sobre el BPA en el mundo.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Redalyc, Scielo, Sciencie Direct y google académico que abordaron los estudios de Bisfenol A y efectos en la salud humana. Los términos utilizados en la búsqueda fueron: Bisfenol A, migración, toxicidad, salud, alimentos, durante los años 2002-2018.

De los artículos encontrados se hizo una revisión de 55 documentos que hacían referencia a la toxicidad de Bisfenol A. Los artículos fueron transmitidos al programa de referencia Mendeley. Se excluyeron los artículos duplicados, los escritos en un idioma diferente a inglés o español, los estudios con efectos diferentes a la salud. Se seleccionaron revisiones sistemáticas, estudios clínicos y transversales. Después de descartar los estudios considerados irrelevantes a partir del título y el resumen, se obtuvo la versión de texto completo de los artículos seleccionados y se recogió la información sobre conceptos de Bisfenol A, migración, tipos de migración y efectos tóxicos sobre la salud.

Objetivos

Objetivo General

Mostrar las principales características del Bisfenol A y los múltiples estudios *in vitro e in vivo,* tanto en modelos animales como en humanos que evidencian los efectos nocivos para la salud que puede traer dicho compuesto cuando migra hacia el alimento y logra entrar en contacto con órganos y tejidos.

Objetivos Específicos

- Identificar las fuentes de exposición del BPA en el ser humano
- Describir la migración del BPA a los alimentos a través del material de empaque
- Conocer los efectos “in vitro”, “in vivo” y en humanos que pueden generarse por exposición al BPA.

.

Marco Teórico

Es importante tener claro la definición de alimento, para lograr determinar la importancia de estos y de su inocuidad dentro de la salud humana- Según la resolución 2674 de 2013, “se considera alimento, a todo producto natural o artificial, elaborado o no, que ingerido aporta al organismo humano los nutrientes y la energía necesaria para el desarrollo de los procesos biológicos”. Por ello para lograr el objetivo de los alimentos, se hace necesario que puedan ser protegidos de los agentes externos que hacen que se genere alteración y contaminación en este. Los empaques juegan un papel muy importante en la vida cotidiana de las personas, específicamente en el campo alimentario, estos cumplen funciones específicas tales como contener, proteger, informar y atraer todo ello en aras de satisfacer las exigencias de los clientes (Villada, Ayala, & Navia, 2014)

De allí el interés, de garantizar que en los diferentes alimentos, el empaque, el material y los aditivos usados para su fabricación sean adecuados, para evitar daños no solo físicos y sensoriales, sino también químicos y microbiológicos, que pueden influir en la salud humana.

Empaques utilizados en la industria alimentaria

Mediante la definición brindada por la resolución 2674 de 2013, los envases se pueden clasificar como: envase primario, aquel que se encuentra en contacto directo

con el alimento y está destinado a contener el producto desde la fabricación hasta su consumo, con el objetivo de protegerlo de agentes externos y contaminación. Envase secundario, se entiende por aquel que brinda una protección adicional al alimento contenido en un envase primario; y envase terciario el que permitirá una adecuada protección y manipulación, durante el proceso de transporte de varios envases primarios o secundarios (ministerio de salud y protección social, 2013). Es necesario aclarar que los materiales que se mantienen en contacto permanente con el alimento (como en los envases primarios), son un factor de contaminación que debe tenerse en cuenta, estar evaluados y regulados (Juan-García, Gallego, & Font, 2015), como en el caso del BPA.

Entre los diferentes materiales para la elaboración de empaques aptos para alimentos, se pueden encontrar el vidrio, plásticos, cartón, metal, celulósicos, cerámicos, entre otros. Sin embargo, el plástico es uno de los principales materiales usados en la industria alimentaria para empacar los productos alimenticios. Los plásticos más frecuentemente usados para empaques de alimentos son: polietileno (PE) de alta densidad (HDPE) y de baja densidad (LDPE), polipropileno (PP), poliestireno (PS), cloruro de polivinilo (PVC) y tereftalato de polietileno (PET). También se usa el etilen-vinil-alcohol (EVOH) y las poliamidas (PA) más comúnmente conocidas como nylon (Marsh & Bugusu, 2007).

Los plásticos llevan incorporados aditivos para mejorar sus propiedades, para colorearlos, ablandarlos, endurecerlos o hacerlos más duraderos, pero dichos aditivos

pueden conllevar a generar toxicidad por contacto, inhalación o al ser ingeridos, afectando la salud humana (Cámara-Melero, 2018).

Los aditivos más comunes utilizados en los plásticos son: ftalatos, estireno, cloruro de vinilo, metales pesados, y el Bisfenol A. Este último le confiere al plástico mayor dureza sin que aumente el peso. Este compuesto es una sustancia química que se utiliza fundamentalmente como monómero en la producción de plástico de policarbonato, utilizado para la fabricación de diferentes botellas, equipos, tuberías, resinas, entre otros insumos que entran en contacto directo con los alimentos. A pesar de estos beneficios de esta sustancia química se ha encontrado que ésta puede liberarse de los envases a los alimentos que los contienen y traer efectos nocivos sobre la salud humana (Cámara-Melero, 2018).

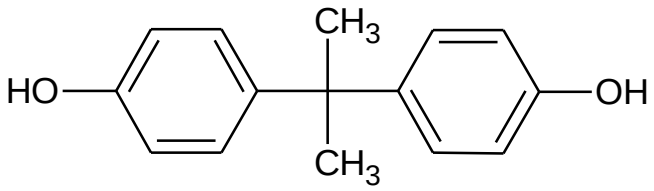
Bisfenol A

Generalidades

El BPA, es un fenol sintético, empleado en la elaboración del policarbonato y las resinas epoxi. En la figura 1, se puede apreciar la estructura química del Bisfenol A [4,4’dihidroxi-2,2-difenilpropano]; compuesto químico obtenido industrialmente por la condensación de dos moléculas fenol con una molécula de acetona en presencia de ácido clorhídrico (Fernández Cabrera, 2013; Jalal, Surendranath, Pathak, Yu, & Chung, 2018). Esta molécula, fue sintetizada por primera vez en la década de 1930-1940 como estrógeno sintético, y sustituido posteriormente por el dietilestilbestrol. Sus niveles de

producción mundial alcanzan cifras elevadas, en el año 2006 se registró una producción de 3.8 millones de toneladas (Fernández Cabrera, 2013), y para el 2011 aumentó esta cantidad a 5.5 millones de toneladas(Rodriguez-Jorquera, Yang, & Toor, 2015).

Figura 1. Estructura del BPA



En la tabla 1, se muestran algunas de las propiedades físicas y químicas del compuesto de estudio. Estas propiedades permiten identificar de una forma más crítica el por qué este compuesto es clave para la elaboración de envases; además de algunas características sobre su resistencia, como aditivo (dadas las temperaturas).

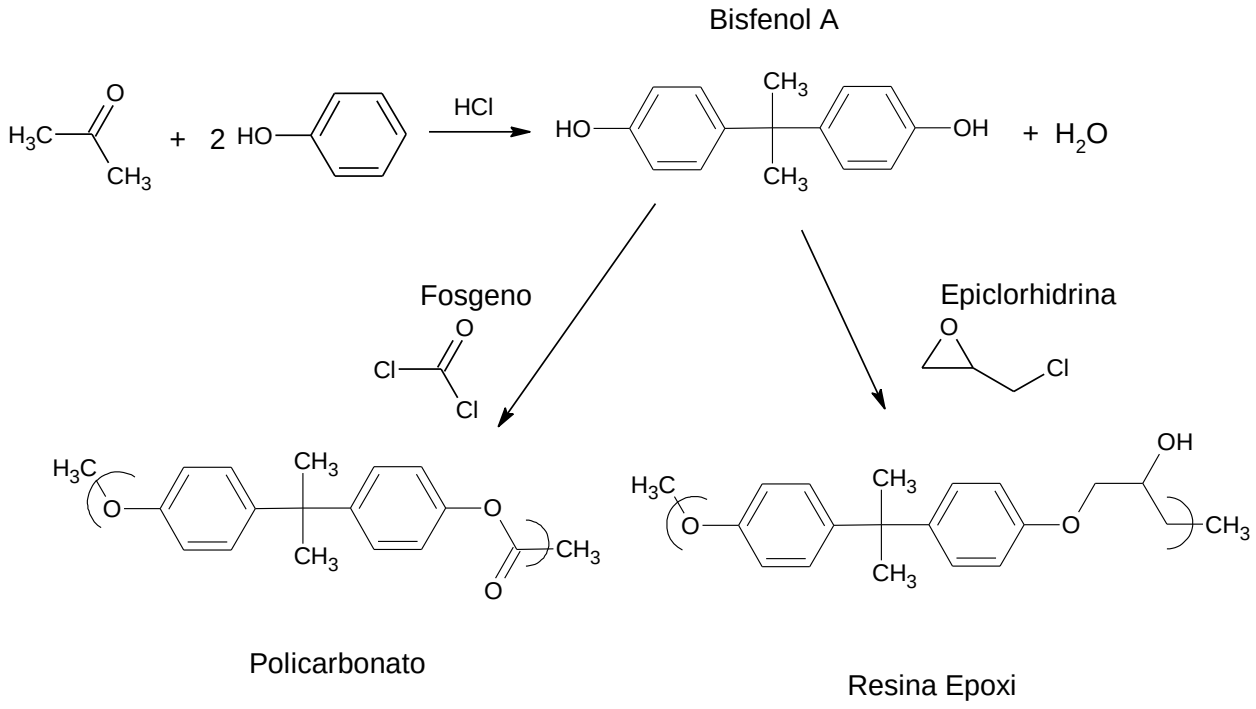
Tabla 1 Propiedades físicas y químicas del BPA

Perfil fisicoquímico del BPA	
Número CAS	80-05-7
Formula Molecular	C15H16O2
Masa molar	228.287 g/mol
Densidad	1.14-1.195 g/ml 20°-25°C en agua
Constante de disociación pK_a	10.29± 0,69
Solubilidad	120-300 mg/L a 25 °C agua
Punto de ebullición	360.5 °C A760 mm Hg
Punto de fusión	153 °C
Temperatura y presión critica	Temperatura 849 K; Presión: $2.93*10^6$ Pa
Calor de combustión	-7.465 j/kmol
Presión de vapor	$40*10^{-8}$ mm Hg a 25° C

Fuente: Ochoa Ortega, 2016

El BPA es comúnmente utilizado en la industria, como intermediario de reacción en la fabricación de plásticos de policarbonato, polivinilo y resinas epoxi (Figura 2). Las resinas epoxi, por su parte, son usadas frecuentemente, para el recubrimiento interno de latas de alimentos y bebidas, a fin de evitar el contacto directo con el metal, aunque existe una tendencia a su sustitución por poliésteres (Fernández Cabrera, 2013). El BPA también es utilizado en las tuberías de abastecimiento de agua y en menor medida, en la producción de resinas de poliéster, resinas de polisulfona, resinas de poliacrilato y retardantes de llama. También se utiliza para la fabricación de papel térmico reciclado y en algunos polímeros usados en selladores dentales (Fernández Cabrera, 2013).

Figura 2. Producción de policarbonato y resina epoxi a partir del BPA como intermediario



Fuente: Adaptado de Ritter, 2011

En la figura 2, se observan las reacciones químicas que se llevan a cabo para obtener a partir del BPA compuestos como policarbonato y resinas. Las resinas tipo epóxicas se obtienen industrialmente reaccionando Bisfenol A (BPA) con Epiclorhidrina para dar Bisfenol A- diglicidil éter (BADGE). Si la reacción no se lleva a cabo estequiométricamente o si el proceso de curado de las resinas no es el adecuado, estas pueden convertirse en una fuente de contaminación por BPA y BADGE, compuestos que son estrictamente regulados en diferentes países (Gies & Soto, 2012).

Adicional a lo anterior, se han encontrado peligros asociados con la posible toxicidad del Bisfenol A al ser consumido, riesgos que pueden ir desde el sistema

reproductor, efectos neurológicos, obesidad y diabetes, hasta problemas cardiovasculares, renales y otros. Es un compuesto que afecta la salud pública especialmente a los infantes que han sido expuestos a este (Mas, Egido, & González-Parra, 2017). También se han asociado efectos sobre la salud como cáncer de mama, de próstata, malformaciones en el feto, menor fertilidad, disruptor endocrino y carcinógeno (Cámara-Melero, 2018).

En la última década, numerosos estudios han tratado de monitorear los niveles de exposición a BPA en el hombre, utilizando distintas matrices biológicas: sangre (suero y plasma), leche materna, líquido amniótico y tejido placentario, orina y otros fluidos, encontrando niveles de BPA en el rango de ng/mL ó ng/g en algunos de los tejidos y fluidos evaluados (Cámara-Melero, 2018).

Contenido de BPA encontrado en alimentos

En la Tabla 2 se muestra la concentración media de BPA (µg/kg) en varios alimentos tanto enlatados como no enlatados comprados en los países de la UE (Unión Europea). Dentro del trabajo realizado por Ochoa Ortega en el 2016, los datos muestra que la concentración de este compuesto es mayor en los alimentos enlatados que en los no enlatados (Ochoa Ortega, 2016), esto se debe a que al tipo de material de empaque empleado en los alimentos analizados, de los cuales se pudo haber facilitado la migración del BPA al alimento

Tabla 2. Concentración media de BPA en algunos alimentos enlatados y no enlatados (µg/Kg)

Alimento	n [(a)]	Concentración media de BPA (µg/kg)	%< LOD/LOQ [(b)]
Enlatados/Envasados			
Verduras y Hortalizas	123	22.9	27
Legumbres ,frutos secos y semillas oleaginosas	20	32.6	30
Productos de frutas y frutas	21	13.1	14
Carne y productos cárnicos	47	27.7	45
Pescado y otros mariscos	174	34.7	27
Leche y productos lácteos	22	4.4	55
Zumos de fruta y verdura	5	2.7	0
Alimentos para lactantes y niños pequeños	10	0.3	70
Aperitivos postres y otros	1	52	0
No enlatados /no envasados			
Verduras y hortalizas	205	1.2	33
Legumbres. frutos secos y oleaginosas	5	0.1	60
Productos de frutas y frutas	88	0.2	71
Carnes y productos cárnicos	192	9.4	5
Alimentos para lactantes y niños pequeños	1	0	100
Aperitivos. postres y otros	31	0.1	68

Fuente: EFSA (European Food Safety Authority), 2015 ; Ochoa Ortega, 2016 .

n: número de muestras. (b): %< LOD / LOQ, porcentaje de muestras por debajo del límite de detección/límite de cuantificación, µg/Kg (microgramos/Kilogramos) concentración de BPA.

Se observa que la concentración de este compuesto en productos con el mismo tipo de embalaje puede variar según el tipo de alimento, ya que el BPA presenta una mejor solubilidad en productos tales como pescados y mariscos, debido a su liposolubilidad, y una menor en comida para lactantes y niños pequeños. Los alimentos enlatados que presentan una mayor cantidad de BPA son aperitivos con una concentración de 52 µg/kg, seguido de pescados y otros mariscos con 34.7 µg/kg y los frutos secos, semillas oleaginosas con 32.6 µg/kg, mientras que de los no enlatados se encuentran carnes, pescados y mariscos presentado concentraciones medias de 9.4 µg/kg siendo muy inferior comparada con los productos enlatados (Ochoa Ortega, 2016).

Por otra parte, la EFSA (por su nombre en inglés “European Food Safety Authority”), encargadad de la seguridad de los alimentos en la Unión Europea, en el año 2016 realizó una evaluación de la exposición via oral del BPA, en 7 categorías de alimentos, envasado y no envasado. Se encontró que las concentraciones mas altas de BPA se presentan a los alimentos envasados, con concentraciones medias de BPA de 18.68 mg/kg comparada con alimentos no envasados donde el promedio muestra concentraciones de 1.5 mg/kg de BPA. Dentro de los alimentos envasados se destacan: cereales, legumbres, carnes, pescados, condimentos, comida preparada, snacks y helados, estas 7 categorías alcanzan valores superiores a 30 µg/kg BPA. Entre los alimentos no envasados las concentraciones de BPA más altas aparecieron en carne y pescado, con valores de 9.4 µg/kg y 7.4 µg/kg de BPA, respectivamente (García, Gallego, & Font, 2015)

En la tabla 3 se observa un estudio realizado en el año 2015 por la Agencia Española de consumo, seguridad alimentaria y nutrición (AECOSAN), de la presencia de Bisfenol A en bebidas enlatadas, con el objetivo de aportar datos sobre las concentraciones de BPA en el mercado español (Bustos, Santillana, Lomo, & Ruiz, 2015). Allí, se observan concentraciones superiores de BPA (µg/Kg) en refrescos y bebidas sin alcohol, con una concentración de 6.3 (µg/Kg) para el biter, seguida por refresco de naranja 4.6 y el 3.0 del refresco limón-mosto-tintoverano, para las bebidas alcohólicas y bebidas energizantes no se encontró presencia de BPA.

Tabla 3. Resultados de BPA en muestras de bebidas enlatadas

Tipo de bebida	**Numero de muestras**	**Muestras positivas (≥2µg/kg)**	**Niveles de BPA encontrados**		
			µg/kg	**µg/dm^2**	**Tipo de muestra**
Refrescos/ bebidas sin alcohol	21	6	4.6	0.77	Refresco de naranja
			2	0.26	Refresco de piña
			6.3	1.05	Bíter
			2	0.27	Refresco lima-limón
			3	0.5	Limón- mosto-tinto verano
Bebidas alcohólicas	6	0	-	-	Cervezas
Bebidas energéticas	8	0	-	-	-
Total	35	6	Rango concentraciones: (2-6) µg/kg Valor medio: 3.4 µg/kg		

Fuente: Bustos et al., 2015

De igual manera se encontró que los alimentos enlatados que presentaban mayor migración de BPA eran: vegetales enlatados, refrescos enlatados, fórmulas infantiles, enlatado de pescado y productos cárnicos, café enlatado y salsas (Sungur, Köroğlu, & Özkan, 2014).

Fuentes de exposición

El ser humano puede entrar en contacto con BPA por múltiples vías de exposición como lo son : vía oral, a través de alimentación, agua, materiales dentales, vía respiratoria a través de polvos o en medio ambiente, lo que puede producir tos, ataques asmáticos y broncoespasmos; y vía cutánea por contacto con papel térmico o dispositivos usados en medicina causando edema periorbital, prurito facial, conjuntivitis y enrojecimiento y aspereza de la piel (García et al., 2015)

Se ha demostrado que la vía oral, es la fuente de mayor importancia de exposición a este compuesto, específicamente a través del consumo de conservas, enlatados o por el desprendido del BPA a los alimentos envasados en plásticos (policarbonatos) o resinas epoxi siendo finalmente absorbidos por el organismo humano (Geens et al., 2012).

Tanto la dosis máxima aceptable y la ingesta diaria tolerable para BPA se establecieron en 50 µg/kg de peso corporal/día por la Agencia de Protección Ambiental de EE. UU. y la EFSA, (Sungur et al., 2014).

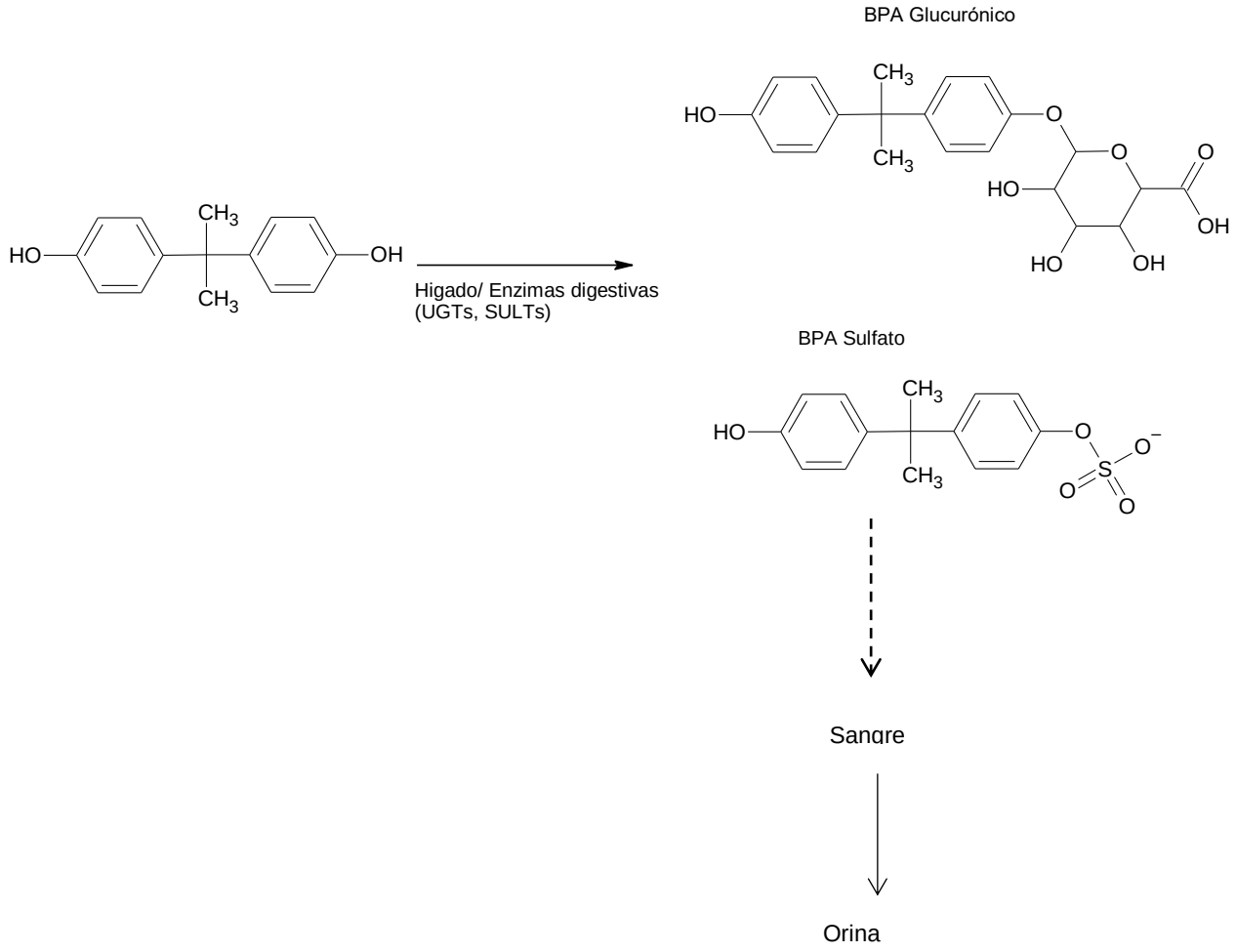
Metabolismo

Dado que se ha visto, que el BPA, puede migrar desde el empaque al alimento y de ahí al organismo, principalmente por vía oral, se hace necesario explicar el metabolismo de este compuesto dentro del cuerpo humano. Una vez el compuesto es ingerido a través de un alimento “contaminado” con BPA, es absorbido de forma inmediata (entre los 5-20 min) y luego pasa a la sangre, con una biodisponibilidad del 70 %. Al igual que pasa con los fenoles de origen intestinal, el BPA se conjuga en el intestino e hígado con ácido glucorónico y se elimina en su totalidad por la orina (Mas et al., 2017). Tras la exposición oral, el BPA libre es muy poco biodisponible, lo que demuestra la eficacia del metabolismo hepático de primer paso del BPA (García et al., 2015).

Ampliando un poco lo anterior, se puede decir que después de la administración oral, el BPA experimenta un rápido metabolismo de primer paso a nivel intestinal y hepatico, siendo completamente absorbido en el tracto gastrointestinal. El BPA no se metaboliza extensamente a través de reacciones de Fase I, pero se conjuga rápidamente con ácido glucurónico (metabolismo de Fase II) con el BPA-glucurónico no activo en la pared intestinal y el hígado. El BPA puede conjugarse con el ácido glucurónico (BPAG) y eliminarse a través de la orina pero puede desconjugarse a través de la β-glucuronidasa que está presente a altas concentraciones en hígado, riñón, intestino y placenta. La desconjugación de BPAG a BPA aumenta la reactivación potencial de los efectos inducidos por BPA (Jalal et al., 2018).

Cantidades menores de BPA también pueden reaccionar con sulfato para formar sulfato de BPA (un resumen grafico de la ruta metabólica que sigue el BPA una vez ingresa al hígado, se plasma en la figura 3). La formación de conjugados de BPA se considera un proceso de detoxicación y solo las formas de BPA libres muestran actividad estrogénica (Geens et al., 2012).

Figura 3. Metabolismo general del BPA, iniciando en el hígado excretado vía urinaria



Fuente: Modificación Thayer et al., 2015

El mecanismo de acción del BPA varía, según la dosis, el tejido y la etapa de exposición. Como se ha indicado el BPA es un compuesto que tiene la capacidad de imitar las acciones de los estrógenos, y algunos estudios recientes han revelado que es un potente estrógeno sintético, ya que tiene la capacidad de alterar las respuestas celulares en diferentes tejidos y mediante diferentes mecanismos de acción y a dosis muy bajas, al unirse a los receptores endocrinos (ER) con gran afinidad (García et al., 2015).

Migración del compuesto al alimento

Debido a que muchos procesos de la industria de los alimentos requieren de procesos de esterilización, llenado en caliente, pasteurización, entre otros en los que el envase juega un papel muy importante para su conservación, la posibilidad de migración del BPA al alimento es alta (Sungur et al., 2014).

Es por ello, que se hace interesante en este trabajo, el estudio de las interacciones que pueden ocurrir entre el empaque y el alimento; por lo que teniendo en cuenta el estudio realizado por Villada et al., (2014), se pueden clasificar estas interacciones de la siguiente manera:

Migración: Es la transferencia de componentes desde el empaque hacia el alimento durante su almacenamiento o preparación, dicha migración puede ocurrir en una serie de diferentes caminos. Los tipos de migración son migración de contactos,

migración en fase gaseosa, migración de penetración, migración de compensación y migración de condensación (Villada et al., 2014).

Migración de contactos: implica la transferencia de sustancias, como el BPA, que ocurre entre el contacto directo del alimento y la superficie del envase que contiene el alimento.

Migración en fase gaseosa: implica la transferencia de sustancias volátiles a través del espacio aéreo entre la comida y el empaque y dentro de la comida por el proceso de difusión (Villada et al., 2014).

Migración de compensación: implica la transferencia de sustancias de tintas de impresión, recubrimientos o barnices del lado impreso, sin contacto con los alimentos del envase al lado del contacto con los alimentos (Villada et al., 2014).

Migración de condensación / destilación: implica la transferencia de sustancias a los alimentos durante los procesos de calentamiento como la esterilización o ebullición de comida envasada, cocinar en microondas alimentos en cajas de cartón o bandejas. Implica la evaporación de volátiles componentes del envase y por vapor destilación en el caso de alimentos húmedos o acuosos (Villada et al., 2014)

La migración del BPA de los envases de policarbonato a los alimentos por contacto entre el material de empaque (envase primario) y el alimento, puede explicarse a través de dos procesos diferentes: por medio de la difusión del BPA residual presente en el policarbonato después de la fabricación y la hidrólisis / aminólisis del polímero (Geens et al., 2012). Según Aschberger y colaboradores, (2010), la migración del BPA de los envases de alimentos de policarbonato a los

alimentos, principalmente líquidos, dependerá inicialmente de la temperatura, tiempo de contacto y tipo de alimento en la difusión del compuesto después del proceso de fabricación del envase. Por otra parte, la hidrolisis del polímero se cataliza por el ion hidroxilo (OH^-) que está en contacto con alimentos acuosos. Sin embargo, se encuentra poca información sobre la migración del BPA a alimentos reales, y una de las razones es que casi siempre se trabajan con modelos de alimentos, que simulen sus condiciones (Aschberger et al., 2010).

Al igual que otras sustancias químicas, la liberación de BPA al alimento depende de la temperatura y el pH. En los alimentos envasados se han registrado concentraciones elevadas de BPA, debido a los cambios de temperatura y pH que sufren los alimentos empacados (Wang et al., 2018).

Algunos estudios como el realizado por Geens y colaboradores (2012), se observó que el BPA migra mayormente de los plásticos de policarbonato (PC) a los alimentos líquidos (como el agua, la cual fue la matriz de análisis) con el aumento de temperatura y periodos prolongados de uso repetido. Debido a la hidrólisis del policarbonato, las concentraciones de BPA aumentan por el envejecimiento del plástico aumentando la humectabilidad de la pared de la botella, lo que a su vez promueve la adherencia del agua a la pared de esta. También, en el estudio llevado a cabo por Michałowicz, (2014), se demostró que el BPA se liberaba de botellas nuevas (biberones) en concentraciones medias de 0.03 y 013 $\mu g/dm^3$ a las temperaturas de 40 y 95 °C, respectivamente. Después de 6 meses de uso de las botellas, las

concentraciones de BPA en agua tuvieron un aumento hasta 0.18 μg/dm^3 y 18.47 μg/dm^3 a las temperaturas evaluadas de 40 y 95 °C, respectivamente.

En términos de pH del alimentos, se identificó que la disminución del pH de una solución se puede asociar con un aumento en la migración del BPA de los policarbonatos al agua, mientras que la presencia de cationes en una solución (a temperatura ambiente) no afecta significativamente la hidrólisis de PC (Mercea, 2009).

Se encontró que la proporción de migración de BPA de las botellas de PC a soluciones acuosas variaba dependiendo de sus propiedades químicas del alimento liquido. En la mezcla etanol-agua, se observó una liberación más rápida de BPA de PC, en comparación con el agua, mientras que en el aceite de aceitunas (no afectó la hidrólisis de PC se observó una liberación insignificante de BPA (Michałowicz, 2014).

La composición del alimento contenido en el recipiente puede acelerar la migración de BPA. Se ha observado que esta migración es mayor al aumentar el contenido en glucosa del alimento y de cloruro de sodio (Fischnaller M., 2016). Factores como la acidez, la composición del alimento, la temperatura de almacenamiento y el tiempo que el alimento son parámetros que afectan a la migración (Ochoa Ortega, 2016) desde el envase a los alimentos que se encuentran contenidos. Sin embargo, estos factores no son los únicos que afectan la migración, el tipo de envase y el procesamiento del alimento, también son factores a tener en cuenta.

Uno de los componentes con mayor migracion de BPA son los materiales enlatados. El calentamiento de las latas durante la esterilización o la preparación de alimentos provocan la filtración del BPA del contenido de lata con revestimiento epoxi

de la pared de la lata y, por lo tanto, aumenta el potencial de la exposición de consumo al BPA (Goodson, Summerfield, & Cooper, 2002).

Prácticamente la mayoría de los alimentos enlatados son esterilizados después de envasados. Cuando los polímeros son expuestos a altas temperaturas, los monómeros residuales, disolventes y aditivos presentes en él, pueden migrar hacia el alimento; ya que se crean condiciones favorables para ello (Gies & Soto, 2012). En el caso de la exposición de las latas a la temperatura de 100 °C (generalmente usada durante procesos térmicos como la pasteurización) causa una liberación de BPA hasta 18 veces más rápida que la del polímero sin ninguna temperatura (Michałowicz, 2014).

Los niveles de BPA en los alimentos están relacionados con el tiempo de almacenamiento en los envases plásticos, con las temperaturas utilizadas durante la esterilización, la pasteurización o el calentamiento de los mismos antes del consumo. Este compuesto puede migrar al contenido de una lata como consecuencia de factores mecánicos tales como abolladuras y remodelado de latas (Cases et al., 2018).

Legislación existente

Gracias a los diferentes estudios, en los que se ha permitido demostrar que si hay migración del material de envase al alimento, diferentes entidades gubernamentales, han tomado cartas, en este asunto, haciendo mayor cantidad de estudios respecto a este tema y planteando regulaciones sobre el uso de aditivos en el material de empaque como el BPA.

La EFSA, ha evaluado en varias ocasiones el BPA. La primera evaluación se llevó a cabo en 2006, estableciéndose una ingesta diaria tolerable (IDT) de 50 µg/kg de peso corporal/día, basándose en que no existían efectos adversos en los estudios con animales a una dosis de 5 µg/kg peso corporal/ día. . Este valor de IDT se ha mantenido en las dos revisiones posteriores realizadas en 2008 y 2010. En su última revisión, publicada en 2015, a la vista de los últimos estudios y teniendo en cuenta las incertidumbres que rodean los efectos potenciales para la salud del BPA, la EFSA ha establecido una IDT temporal de 4 µg/ kg peso corporal/ día (EFSA, 2015).

En la Unión Europea, el uso del BPA está autorizado en materiales plásticos destinados a estar en contacto con los alimentos con un límite de migración específica de 0.6 mg/kg según el Reglamento (UE) Nº 10/2011 (Comisión Europea, 2011a), pero está prohibido su utilización en la fabricación de biberones de plástico para lactantes desde junio de 2011 de acuerdo al Reglamento (UE) Nº 321/2011 (Comisión Europea, 2011b).

Específicamente en España, los recubrimientos de las latas y contenedores de metal no se encuentran incluidos en el ámbito de aplicación del reglamento de plásticos. No obstante, a nivel nacional, el Real Decreto 847/2011 (Agencia estatal BOE, 2011), por el que se establece la lista positiva de sustancias permitidas para la fabricación de materiales poliméricos destinados a entrar en contacto con los alimentos, sí contempla los recubrimientos en su alcance de aplicación. Adicional, el Real Decreto 847/2011, autoriza el uso de las sustancias enumeradas en el anexo 1 del reglamento de plásticos (UE) Nº 10/2011, con las restricciones de uso que figuran allí. Por tanto, se entiende que el uso de BPA está autorizado en la fabricación de recubrimientos, aplicando una restricción de 0.6 mg/ kg.

En Francia, bajo la Ley nº 2012-1442, (2012) se mantiene en suspensión la fabricación, importación, exportación y comercialización de cualquier envase de alimentos que contenga BPA (Loi Nº 2012-1442, 2012) (Juan-García et al., 2015).

En Japón, mediante el documento "*Japan: National Institute of Advanced Industrial Science and Technology Risk Assessment Document*", se concluyó que era improbable que los niveles actuales de exposición al BPA presentaran riesgos inaceptables para la salud humana. El Documento de evaluación del riesgo de BPA se produjo bajo el programa integral de evaluación y gestión de sustancias químicas financiado por la Organización para el Desarrollo Tecnológico y de la Nueva Energía (NEDO, por sus siglas en inglés).

El límite especifico de migración para el BPA en alimentos, o materia prima para la elaboración de estos se estableció en 0.6 µg/g por la Directiva de la Comisión

Europea (CE) en un documento de enmienda relativo a los materiales y objetos de plástico destinados a entrar en contacto con alimentos (Sungur et al., 2014).

Diferentes países de América del Norte y Europa, han tomado medidas para prohibir el uso de BPA o han mostrado preocupación con respecto a su uso en contenedores de alimentos. Dado esto, Canadá se convirtió en el primer país en prohibir el BPA en octubre de 2008 a través de su plan de gestión de productos químicos. Otros países han emitido advertencias de exposición, pero no han prohibido el compuesto debido a un vínculo directo insuficiente entre la dosis y la incidencia. Asia en general y el sur de Asia, en particular, solo recientemente se han dado cuenta de los riesgos para la salud que plantea la naturaleza tóxica del BPA (Jalal et al., 2018).

Los primeros estudios de la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus sigla en inglés) de los Estados Unidos, en 2008, basados en los datos de investigación disponibles, pero no en nuevas investigaciones, sugirieron que el BPA no es tóxico para los humanos, incluso para los bebés por nacer. Según la recopilación realizada por Jalal y colaboradores (2018), expertos especializados en toxicología, química analítica, endocrinología, epidemiología y otros campos relacionados de la FDA, completaron una revisión de cuatro años de más de 300 estudios científicos en el 2014, en la que se observó la necesidad de impulsar una revisión más detallada sobre la evaluación de seguridad de la FDA del BPA en el envasado de alimentos en este momento. Con pautas similares, la EFSA concluyó el 21 de enero de 2015 que el BPA no presenta ningún riesgo para la salud humana a los niveles de exposición actuales, incluso para mujeres embarazadas, bebés, niños y

ancianos. Sin embargo, la naturaleza tóxica probable del BPA utilizado en botellas de plástico y envases de alimentos enlatados se realizó inicialmente cuando se asociaron tasas de mortalidad fetal más altas de lo normal (Jalal et al., 2018).

En el caso de la EFSA, esta emitió una nueva IDT de 4 µg/kg de peso corporal / día de BPA en 2011, lo que redujo significativamente la cantidad de exposición al BPA que la EFSA consideró previamente "segura" como IDT de 50 µg/kg de peso corporal / día (equivalente a 0.05 mg/kg de peso corporal / día).

Sin embargo, como medida de precaución, el uso de BPA en la fabricación de biberones de plástico para lactantes ha sido estrictamente restringido en Europa en el Reglamento UE Nº 321/2011 (Comisión Europea, 2011b). El último informe se publicó después de que la agencia reguladora redujera el IDT a solo 4 µg/kg de peso corporal/día. Siguiendo el ejemplo de la EFSA, la Organización para la Alimentación y la Agricultura / Organización Mundial de la Salud (FAO / OMS) emitió en 2010 una nueva IDT segura de 1,5-4,2 µg de BPA / kg de peso corporal (Jalal et al., 2018).

Efectos sobre la salud del Bisfenol A

Estudios *In Vitro*

Problemas renales:

El BPA es capaz de inducir hipertrofia y apoptosis en podocitos murinos en cultivo. Estos efectos se acompañaron de un aumento en la síntesis de moléculas clásicamente implicadas en la patogenia de la glomeruloesclerosis, tales como el

inhibidor de cinasas dependiente de ciclinas p27kip1, el sistema TGF- y del colágeno iv. En estas células, además, el BPA disminuyó la síntesis de nefrina y podocina, proteínas de la hendidura de filtración involucradas tanto en los mecanismos de proteinuria como en la supervivencia de los podocitos (Olea-Herrero et al., 2014).

Problemas vasculares e hipertensión:

El análisis de expresión génica por micro ensayos en células endoteliales murinas tratadas con BPA demostró la activación de genes implicados en la regulación vascular como la angiotensina y la calcio-calmodulina cinasa. Posteriormente se comprobó que esta activación ocurre también in vivo y es responsable de la disfunción endotelial e hipertensión inducida por el BPA, dado que la activación de la CaMKII promueve el desacople enzimático de la óxido nítrico sintasa endotelial, lo que conduce a la producción de radicales libres del oxígeno en vez de óxido nítrico, principal factor vasodilatador y protector del endotelio. Este aumento en la producción de radicales libres del oxígeno indica que el BPA, además de inducir hipertensión, podría participar en los mecanismos de daño vascular, así como en la progresión de la lesión arteriosclerótica (Bosch et al., 2016).

Respuestas Inflamatorias:

El papel inflamatorio de BPA en células microgliales BV2 murinas diana también se estudió recientemente y se descubrió que la ruta de la proteína activada por mitógenos (MAPK) era un objetivo de interés. Los análisis de expresión por

inmunofluorescencia indicaron que el BPA está realmente involucrado en la activación de respuestas inflamatorias en células microgliales BV2 murinas a través de TNF-α e IL-6 regulados por incremento que podrían revertirse usando el antagonista del receptor de estrógenos ICI182780. Además, el inhibidor de la proteína cinasa N-terminal (JNK) c-Jun (SP600125), en lugar del bloqueador ERK1 / 2 (PD98059), mostró propiedades antiinflamatorias sobre las respuestas de las citoquinas inducidas por BPA, lo que indica que la vía JNK desempeña un papel en la cadena descendente vía de inflamación señalización. El factor de transcripción inflamatorio NF-κB fue específicamente activado por BPA también en este estudio. Estos datos indican claramente que el BPA tiene un papel proinflamatorio en las células microgliales, y en el sistema nervioso podría iniciar una respuesta neurodegenerativa que progrese a la enfermedad de Alzheimer (EA) o la enfermedad de Parkinson (EP) en etapas posteriores de la vida (Jalal et al., 2018).

Reproducción

En un estudio *in vitro*, se informó que el ensayo con BPA disminuyó la progresión de la meiosis y aumentó las anomalías del huso, incluida la morfología anormal del huso y la alineación cromosómica a dosis de 15 y 30 ng / ml (Ferris, Favetta, & King, 2015).

En estudios “in vitro” han demostrado que la exposición a 44 y 440 μM BPA inhibe estradiol, testosterona, androstenediona, estrona, dehidroepiandrosterona, y la producción de progesterona, y la disminución de expresión CYP11A1 en los folículos cultivadas intactas murinos antrales (Ziv-Gal, Craig, Wang, & Flaws, 2013).

Otro estudio “in vitro” examinó los efectos del BPA a dosis de 0.1; 1 y 10 µM en células de la granulosa porcina. En este estudio, la dosis más baja aumentó los niveles de estradiol, mientras que las dosis más altas los disminuyeron (Grasselli et al., 2010). En ese momento, los estudios indicaron que el BPA exhibía efectos adversos dependientes de la dosis en la esteroidogénesis (Siracusa, Yin, Measel, Liang, & Yu, 2018).

Sólo un estudio *in vitro* reportó que la exposición al BPA (2 o 20 mg/ml) disminuyó la síntesis de P4 y los niveles de expresión de proteínas de las enzimas esteroidogénesis (3β-HSD, CYP11A1 y CYP19A1) en células de la granulosa de humanos (Mansur et al., 2016).

Efectos Endocrinos:

Se demostró que el BPA afecta no solo al sistema estrogénico sino también a las funciones de andrógenos, prolactina, insulina y hormonas tiroideas. En adipocitos, el BPA, es capaz de suprimir las oscilaciones de calcio inducidas por glucosa, que controlan la secreción de glucagón en las células. Adicional el BPA, induce procesos de estrés oxidativo principalmente en el hígado, disminuyendo la expresión de las enzimas anti-oxidativas (Fenichel, Chevalier, & Brucker-Davis, 2013).

En estudios “*in vitro*” e “*in vivo*” (en pez cebra) se observaron que el BPA en dosis bajas (9-10 M) afectó a las células foliculares tiroideas por la expresión de los genes implicados en la síntesis de hormona tiroidea y factores transcripcionales específicos de tiroides alterados

(Gentilcore et al., 2013).

En otro estudio realizado con células CV-1 derivadas de riñones de mono de Cercopithecus aethiopis, se demostró que el BPA a 10^{-9} M suprime la transcripción del receptor de la hormona tiroidea a través del mecanismo no genómico (Michałowicz, 2014; Sheng et al., 2012).

Sistema inmune:

Se establecieron los efectos tóxicos del BPA en el sistema inmune. Considerando que disminuyó la capacidad de unión al sustrato de las células presentadoras de antígenos que incluyen macrófagos en condiciones *in vitro*, desencadenando la proliferación del bazo (GómezMercado et al., 2018). Se indicó que causó el aumento en la inmunoreactividad de CD3, CD4 y CD8 en linfocitos y también Niveles de IL-4 e IFN-g en el bazo de ratas expuestas prenatalmente a BPA (Yoshino et al., 2004).

Efectos cancerígenos

Se ha demostrado la capacidad del BPA de inducir aneuploidia en un estudio in vitro en células mamíferas, produciendo la inducción de micronúcleos como consecuencia de interferencias en los husos (Johnson & Parry, 2008). Sin embargo, el BPA no tiene efectos mutagénicos ni clastogénicos, y la posibilidad de producir aneuploidía sólo se ha demostrado in vitro, esto ha llevado a asignar como “no

probable” la posibilidad de producir genotoxicidad del BPA. De esta forma, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) lo incluye en el grupo de sustancias que “no pueden ser calificadas respecto a su carcinogenicidad para el ser humano”, debido a la falta de datos epidemiológicos relevantes y pruebas en animales de laboratorio (Johnson & Parry, 2008).

Estudios “*In Vivo*”

Se definen dentro del texto los estudios *in vivo,* para modelos animales, tales como ratones y para modelos en humanos

Modelos animales

Problemas Renales:

Los riñones de los animales tratados con BPA, desarrollaron hipertrofia, hiperfiltración y proteinuria. Junto al aumento en la expresión de p27kip1, TGF- y de colágeno IV en los riñones, se observó expansión mesangial y disminución del número de podocitos por apoptosis. . Sin embargo, aun cuando los animales tratados con BPA no desarrollaron hiperglucemia, sus riñones presentaron cambios funcionales y estructurales similares a los que ocurren en la etapa inicial de la nefropatía diabética (ND) (Bosch et at.,2016) .

Disfunción endotelial e hipertensión:

Se ha demostrado que animales tratados con BPA desarrollan hipertensión arterial y disfunción endotelial en forma dosis dependiente, efecto que comenzó a observarse con dosis menores de la mitad de las consideradas seguras. (Bosch et at.,2016).

Existen, además, diversos trabajos que correlacionan la exposición al BPA y el daño vascular, por mencionar el estudio realizado por Melzer y colaboradores, (2011) en Norfolk (Reino Unido) en el que se evaluaron 758 casos de enfermedad coronaria y 861 sujetos controles con un seguimiento de 10,8 años, demostraron una asociación significativa entre una alta excreción urinaria de BPA y episodios de enfermedad coronaria. (Bosch et at.,2016)

Trastornos neurológicos:

Los experimentos *in vivo* con ratas expuestas a dosis bajas (10-1000 nM) de BPA (0.5 µg/kg de peso corporal / día durante 3 días) indujeron una respuesta hormonal. Para investigar la influencia del BPA en la esteroidogénesis, los investigadores estudiaron la actividad del gen esteroidogénico Cyp11a1 y sus vías reguladoras en las células de la corteza suprarrenal Y1 de ratón. Informaron que la actividad del gen Cyp11a1 se regulaba positivamente a través de la vía JNK y esta asociación también podría tener consecuencias neurológicas. En un estudio diferente, el inhibidor de JNK (SP600125) mostró propiedades antiinflamatorias sobre la

respuesta de las citoquinas de IL-6 mediada por BPA en células BV2 (Jalal et al., 2018).

La exposición posnatal al BPA causó disminución de la reactividad inmune TH en ratas. De igual manera, estudios in vitro muestran que la exposición al BPA puede causar el transportador de dopamina (DAT) - eflujo de dopamina mediado y aumento del tráfico de DAT en línea celular de feocromocitoma 12 (PC12) (Landolfi et al., 2017).

Una relación entre la exposición al BPA y la sustancia degenerativa de negra ha sido mostrada por Ishido, Masuo, Kunimoto, Oka, & Morita, (2004), quienes trataron a las ratas adultas con una dosis de 20 mg de Bisfenol A inyectado en la sustancia negra, 3 mg / kg / día por vía subcutánea durante 28 días. Ambos tratamientos llevaron a degeneración de la sustancia negra. Se realizó un estudio que fue el primero en explorar la asociación de BPA metabolizado y la enfermedad de Parkinson. El posible papel de esta molécula fue investigada mediante la cuantificación de BPA libre y conjugado en la sangre de los pacientes con Parkinson y sus cónyuges; evaluando los hábitos de trabajo, alimentación, y la presencia de selladores, como una estimación de la exposición (Ishido et al., 2004).

El metabolismo del BPA puede estar asociado con la neurodegeneración de la EP. Aún que estudios *in vivo* y estudios *in vitro* han demostrado que la toxicidad del BPA es inducida por las células dopaminérgicas, un síndrome de Parkinson que no es reportado en animales expuestos a BPA (Ishido et al., 2004).

Disruptor endocrino

En estudios realizados tanto en animales como en humanos, se demostró que incluso en concentraciones muy bajas (relaciones de pico y nanomolar) ejercía efectos multidireccionales sobre las funciones fisiológicas de las células y los tejidos uniéndose a los receptores presentes en el núcleo. Además, se observó que la mayoría de los metabolitos del BPA ejercían actividades estrogenicas más fuertes que el mismo BPA. (Michalowicz, 2014).

El BPA es un disruptor endocrino que interfiere con la producción, secreción, transporte, acción, función y eliminación de hormonas naturales. BPA puede imitar las hormonas de nuestro cuerpo de una manera que podría ser peligrosa para la salud. (Sungur et al., 2014).

Reproducción:

Datos de algunos estudios recientes han sugerido que la exposición al BPA afecta adversamente la calidad y maduración de los opocitos, la producción y calidad de espermatozoides son disminuidas, las células testiculares dañadas, los niveles de hormonas perturbadas, y la función ovarica interrumpida (Siracusa, Yin, Measel, Liang, & Yu, 2018) Por otra parte, entre los estudios realizados por Zhang et al., (2012), los estudios arrojaron que la exposición de BPA a abajas dosis en ratones en estado gestacional induce a una mayor expresión de Stra8 y una variedad de genes meióticos en C57BL / 6, en la que la exposición más prolongada regulaba negativamente la expresión de Stra8, Dazl y Nobox en CD-1 ratones (Siracusa et al., 2018)

En corderos recién nacidos, expuestos al BPA en bajas dosis, demostró el aumento de número de folículos multioocitos, resultado demostrado en otro estudio en donde se utilizó macacos con una dosis baja de BPA en la dieta (Rivera, Varayoud, Rodríguez, Muñoz-de-Toro, & Luque, 2011). En un estudio realizado en el año 2015 por Moore y colaboradores, se administró BPA en dosis bajas (50 µg/kg) por vía oral a ratones C57BL/6J adultos y se disminuyó significativamente el porcentaje de ovocitos fertilizados sin ningún cambio en la ovulación (Moore-Ambriz et al., 2015). Por otra parte, se demostró que el BPA no solo causaba un aumento en el peso corporal de la próstata en ratones, sino también que la exposición en ratones gestantes a dosis ambientalmente relevantes de BPA causó una apertura vaginal más temprana y una primera ciclicidad estral previa en sus crías. Los animales también mostraron un envejecimiento reproductivo avanzado (Krementsov et al., 2013) . También se demostró que el BPA alteraba el desarrollo de órganos reproductivos, la excreción de testosterona y la producción de esperma en esos animales (Richter, Taylor, Ruhlen, Welshons, & vom Saal, 2007). Los autores concluyeron que los cambios observados se debieron al efecto del BPA sobre la función del eje gónadas de cerebro-glándula pituitaria (Michałowicz, 2014)

Efecto cancerígeno

Se han realizado estudios en animales de laboratorio y primates sobre su relación con el cáncer de mama. Aunque los resultados fueron insuficientes para establecer una relación causal, parece ser que el BPA podría tener relación con el

aumento de la susceptibilidad de la glándula mamaria a la carcinogénesis. Se trata de estudios muy complejos donde es muy difícil establecer la causa-efecto, hay que tener en cuenta que el desarrollo de tumores aparece a largo plazo, y que generalmente a lo largo de la vida se está expuesto a una multitud de compuestos con actividad endocrina, que además a muy bajas dosis de exposición podrían ser nocivos para la salud del consumidor o de la fauna a muy largo plazo. (Bellino-Moyano, 2018)

Estudios en humanos

Problemas Renales:

De acuerdo con estudios realizados, el BPA y sus metabolitos son excretados en la orina, es por esto que los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o con hemodiálisis, presentan niveles más elevados de BPA que los de la población general, observando una correlación negativa entre el aumento del BPA sérico y el filtrado glomerular (Bosch et al., 2016). Esto hace que al no ser capaces de excretar el BPA en la orina, se genera una condición entre el acúmulo de BPA y el deterioro de la función renal (Mas et al., 2017). Un ejemplo de lo anterior, es el estudio realizado por Krieter et al., (2012), en el que se analizaron 152 pacientes con ERC y 24 sujetos controles, y observaron aumentos significativos en la concentración plasmática de BPA a partir del estadio 3 de la enfermedad, siendo máxima en pacientes en estadio 5 (diálisis) y en los que se han observado valores hasta 6 veces superiores a la población sin enfermedad renal. Por otra parte, se ha demostrado que los niveles de BPA pueden subir o

mantenerse estable tras la sesión de hemodiálisis. Esto podría deberse a que el BPA presenta una alta unión a las proteínas séricas, aproximadamente del 75 %. Tampoco son concluyentes los datos sobre el papel de la diuresis residual en la excreción de BPA en la ERC, por lo que se necesitarán, más estudios en un futuro para clarificar las posibles implicaciones fisiopatológicas de la acumulación de BPA en la ERC, así como para evaluar si debería incluirse al BPA en la larga lista de tóxicos urémicos (Bosch et al., 2016).

En estudios epidemiológicos realizados en la población de Nueva York, Shanghái y Seúl, se describe que la exposición humana al BPA está asociada al aumento en la excreción urinaria de proteínas y a la hipertensión arterial (Bosch et al., 2016). Desde un punto de vista nefrológico, cabe destacar 2 grandes estudios poblaciones, uno de ellos en población china adulta (n = 3.077) y otro que incluye a 710 niños americanos. En ambos trabajos se demuestra la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la excreción urinaria de BPA y la albuminuria. Esta asociación no se modificó en los diferentes sexos, en los diabéticos, en los fumadores, hipertensos ni en los que tenían ERC (Bosch et al., 2016).

Resultados similares han sido publicados en estudios de *la National Health and Nutritional Survey* (NHANES) de EE. UU (Scinicariello & Buser, 2016), donde los autores, tras analizar a 745 sujetos, hallaron una asociación significativa entre la excreción urinaria de BPA y la enfermedad arterial periférica de forma independiente a los factores de riesgo tradicionales (Bosch et al., 2016).

El consumo de una dosis diaria de bebida enlatada produce con el lapso de algunos días un aumento en la excreción urinaria de BPA superior al 1.000% (sobre 20 ng/ml), mientras que la exposición a BPA estaba asociada a la presencia de albuminuria en adultos, presentando estos una concentración media de BPA en orina de 1 ng/ml. Por lo tanto, la exposición al BPA demostrada en repetidos estudios epidemiológicos, realizados mayoritariamente en países desarrollados, está en el rango de las asociadas a proteinuria e hipertensión (Bosch et al., 2016).

Estos indicios apuntan a que una posible causa en la enfermedad renal, está el hecho de que en adultos sanos, los niveles de BPA urinario >1.4 mg/l se asocian con un 23% más de riesgo de oligoalbuminuria que en adultos con niveles <0.5 mg/L y en niños. Asimismo, se ha relacionado con la existencia de albuminuria de bajo grado en adultos chinos. Entre los posibles mecanismos de nefrotoxicidad mediados por BPA, se han propuesto el aumento del estrés oxidativo, la inflamación y la inducción de la hipertensión arterial. Recientemente también se ha señalado que el BPA sérico puede ser un predictor de progresión de enfermedad renal en pacientes con diabetes de tipo II, de manera que aquellos pacientes con niveles plasmáticos más elevados tienen una mayor progresión de su enfermedad renal (Mas, Egido, & González-Parra, 2017)

Aparato reproductor y alteraciones endocrinas.

Se ha observado que incluso concentraciones muy bajas de BPA son capaces de producir alteraciones tanto en la espermatogénesis como estrogénica, daño

pancreático, alteraciones tiroidea o daño hepático (Mas et al., 2017).Según los datos obtenidos en el estudio realizado por Peretz y colaboradores, (2014) en la exposición de animales y humanos en el periodo comprendido de 2007 a 2013, los autores concluyeron que el BPA en dosis inferiores al nivel mas bajo de efecto adverso (LOAEL, por sus siglas en inglés) (50 mg/kg/día) afectaba la reproducción femenina y tenía posibles efectos adversos en el sistema reproductivo masculino (Peretz et al., 2014). estudios epidemiológicos han indicado que la exposición al BPA puede estar asociada con alteraciones en los niveles hormonales, deterioro de la función ovárica y uterina, y reducción de la calidad del esperma (Goldstone, Chen, Perry, Kannan, & Louis, 2015) .

.Desde el 2014, un estudio de casos y controles de 112 mujeres entre las edades de 13 y 19 sugirió que los niveles urinarios de BPA se asociaron con un mayor riesgo de SOPQ (Sindrome de Ovario Poliquistico) (Goldstone et al., 2015). En otro estudio realizado a 62 cajeras de mercado diagnosticados con SOPQ, los niveles séricos de BPA y la relación LH/FSH (hormona luteinizante/homona estimulante del folicuo) aumentaron significativamente, mientras que los niveles de TSH (hormona estimuladora de la tiroides) disminuyeron en comparación con las mujeres sanas con trabajos similares (Vahedi, Saeedi, Poorbaghi, Sepehrimanesh, &Fattahi, 2016).

En humanos se observó un efecto negativo del BPA sobre el nivel de hormonas. (Meeker, Calafat, & Hauser, 2010)dado que se analizaron a 167 hombres reclutados a través de una clínica de infertilidad y se observaron que las concentraciones de BPA

en su orina estaban inversamente asociadas con la relación estradiol: testosterona. Resultados similares a otros estudios científicos en el que se observaron que el BPA afectaba la expresión génica responsable tanto de la síntesis de estrógenos como de los andrógenos (Melzer et al., 2011). En un estudio transversal, se analizó una población europea de 1453 personas, entre los 20-102 años, de Chianti (Italia) y reveló asociaciones positivas entre concentraciones más altas de BPA en orina, con una mayor expresión de dos genes que responden a estrógenos

Efectos neurológicos:

La exposición prenatal al BPA, en un subgrupo de niños pequeños, se asoció con el aumento de la hiperactividad y la agresión (Mas et al., 2017)Adicional, la exposición al BPA se ha asociado con una amplia gama de efectos adversos reproductivos, metabólicos y de desarrollo en humanos (Rochester, 2013), debido a que el estrógeno aumenta la liberación de dopamina (DA) de Neuronas GABAérgicas (Landolfi et al., 2017).

Varios estudios tienen documentado los efectos del BPA en el sistema nervioso central. Se ha demostrado que la exposición a estrógenos puede afectar la expresión de tirosina hidroxilasa (TH) en neuronas DA, así como la expresión del receptor DA (Landolfi et al., 2017)

Obesidad y diabetes.

La exposición al BPA se ha relacionado con el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes, e inhibe la liberación de adiponectina. (Mas et al., 2017). Una alta evidencia ha contribuido a la hipótesis de que la exposición a los productos químicos disruptores endocrinos “obesógenos” como el BPA, conducen a través de vías causales complejas al desarrollo en útero de la obesidad infantil (Fernández & Olea, 2014)

Estudios experimentales han demostrado que la exposición a BPA altera el metabolismo normal de los lípidos, vinculando los receptores PPAR-γ, los cuales son un componente regulador crítico de metabolismo lipídico y la adipogénesis. El periodo fetal es el más vulnerable, durante este tiempo los obesógenos tienen la capacidad de alterar el tejido adiposo e inducen al aumento de contenido graso de las células (hipertrofia) y el aumento del número de células (hiperplasia), este efecto sobre la promoción de adipogénesis, causa daños irreversibles sobre los sistemas metabólicos, cardiovascular, inmunológico, neurológico, reproductor y respiratorio (Gómez-Mercado et al., 2018).

Enfermedad cardiovascular.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que relacionan el BPAa con diferentes alteraciones en el aparato cardiovascular, como arritmias, mediante unión a canales del calcio, e incremento del riesgo cardiovascular. Así, por

cada aumento de 4,5mg/l de BPA en orina, el aumento de la incidencia de enfermedad coronaria se incrementó en un 13% a 10 años. Aunque no puede descartarse que este aumento sea probablemente debido a su influencia sobre otras causas, dado que este incremento se perdió después del ajuste por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. El más probable de estos factores es la influencia del BPA sobre la tensión arterial. En adultos estadounidenses sanos, los niveles de BPA en orina superiores a 4g/L se asoció con un aumento del 50% en la prevalencia de hipertensión en comparación con los niveles de BPA <1,5mg/L (Mas et al., 2017)

Estado Gestacional:

Es de gran interés los niveles que se han encontrado en sangre de mujeres embarazadas y bebes prematuros, sangre fetal, cordón umbilical, placenta y líquido amniótico. Debido a la alta sensibilidad del feto en desarrollo a la exposición a alteradores endocrinos, los niveles detectados son especialmente preocupantes (Mas et al., 2017).

El BPA es considerado un disruptor endócrino que interviene en el desarrollo gonadal y del sistema nervioso central. Es preocupante la exposición de mujeres embarazadas al BPA ya que puede alterar el desarrollo del feto, debido a que puede atravesar la placenta pasando a la sangre del cordón umbilical y al líquido amniótico. Esto se suma a la escasa o nula actividad enzimática fetal para biotransformarlo en BPA glucurónico inactivo, causando posibles efectos nocivos a la descendencia a dosis muy bajas y sostenidas (Cases et al., 2018).

Estudios realizados en animales demuestran que el BPA pasa a la placenta y se distribuye tanto en tejidos placentarios como fetales, encontrándose valores de concentración más altos en ciertos tejidos fetales que en el suero materno luego de la dosificación(Cases et al., 2018)

Conclusiones

- El Bisfenol A, puede ingresar al organismo humano por múltiples vías, incluyendo vía oral, respiratoria y cutánea, lo que facilita el ingreso de este compuesto y por ende la necesidad de mayor control para minimizar sus posibles efectos nocivos.
- A pesar de las contradicciones que se encuentran en la legislación relacionada con el BPA, es necesario tener claro que aunque la EFSA permita un límite máximo de 0,6 mg BPA/ kg de plástico para la fabricación de envases destinados a contener alimentos (exceptuando su uso en biberones) y permita además ingesta diaria tolerable de 4µg/kg de peso corporal, y la FDA, considere que no es tóxico para las personas, indiferente de la población de la que se trate, ambas determinan la necesidad de una revisión más profunda sobre este tema, para así, regular de una mejor forma su uso en envases para alimentos.
- que permitan evaluar conceptos de efecto probable o no probable del BPA sobre la salud de las personas.
- En cuanto a los estudios en humanos, se ha contar con información necesaria para determinar la toxicidad del BPA, comprobando la aparición de problemas renales, alteraciones a nivel hormonal, deterioro de la función ovárica, reducción de esperma y alteraciones en el estado gestacional, obesidad y diabetes. Lo que permite pensar que es necesario, que las entidades gubernamentales de seguridad alimentaria, tomen pronto decisiones con respecto al control y uso del BPA.

- Entre los estudios realizados en humanos más representativos de los efectos del BPA sobre la salud, se encuentra el recopilado por Bosch en el 2016, en el que participaron más de 3000 personas, encontrando una relación estadísticamente significativa entre la excreción urinaria de BPA y la albuminuria, como marcadores de la insuficiencia renal.
- Tanto los estudios “in vitro” como “in vivo” se , han mostrado tener claros los mecanismos por los cuales se definen los efectos tóxicos del BPA en el organismo, principalmente, en aquellos relacionados con el sistema urinario, nervioso y reproductor

.

Recomendaciones

Ampliar la investigación en BPA, en cuanto métodos para su identificación y cuantificación en los alimentos más comunes para consumo humano con la finalidad de instaurar un adecuado control y llegar así, a contar con envases primarios para alimentos que no contengan BPA.

Apoyar con este trabajo a que se pueda endurecer la legislación nacional con respecto al control de los materiales de envase en alimentos, no solo con relación al control del BPA, sino también otros aditivos que mejoran las características de los plásticos pero pueden migrar al alimento a partir de los envases.

Referencias

Agencia estatal BOE. Real Decreto 847/2011, de 17 de junio, por el que se establece la lista positiva de sustancias permitidas para la fabricación de materiales poliméricos destinados a entrar en contacto con los alimentos, Boletin oficial del Estado (BOE (2011).

Aschberger, K., Castello, P., Hoekstra, E., Karakitsios, S., Munn, S., Pakalin, S., & Sarigiannis, D. (2010). Bisphenol A and baby bottles: challenges and perspectives. *Joint Research Centre – Institute for Health and Consumer Protection*, *EUR 24389*.

Bellino-Moyano, C. (2018). *Contribución al estudio de las alteraciones del bisfenol a sobre el tendón y los efectos de recuperación mediante la aplicación de plaquetas (prp) y monocitos medulares*. Universidad de Córdoba.

Bosch, R. J., Quiroga, B., Muñoz-Moreno, C. N. O.-H., Arenas, M. I., González-Santander, M., Reventún, P., … Saura, M. (2016). El Bisfenol A: un factor ambiental implicado en el daño nefrovascular. *Nefrologia*, *36*(1), 5–9.

Bustos, J., Santillana, M. I., Lomo, M. L., & Ruiz, E. (2015). Estudios de prospección de bisfenol A y melamina en bebidas enlatadas. *Revista Del Comité Científico de La AESAN*, *22*, 151–164.

Cámara-Melero, R. (2018). *Ensayos físico-químicos en materiales plásticos en contacto con alimentos. Trabajo de grado.* Universidad de Jaén.

Cao, X.-L., & Corriveau, J. (2008). Migration of Bisphenol A from Polycarbonate Baby and Water Bottles into Water under Severe Conditions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *56*(15), 6378–6381. JOUR. http://doi.org/10.1021/jf800870b

Cases, G. G., Calinski, G. J., Méndez, M. L., Vidal, F. A., Otaño, L., Mariani, G. L., … Giménez, M. I. (2018). Cuantificación de Bisfenol-A libre en sangre de cordón umbilical humano a nivel de trazas. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, *52*(1), 79–87.

Comisión Europea. Reglamento (UE) N° 10/2011 de la Comisión de 14 de enero de 2011.Sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos (2011).

Comisión Europea. Reglamento de ejecución (UE) N° 321/2011 de la Comisión de 1 de abril de 2011 que modifica el Reglamento (UE) N° 10/2011 por lo que respecta a la restricción del uso de bisfenol A en biberones de plástico para lactantes (2011).

EFSA (European Food Safety Authority). Reglamento (UE) 2018/2013 de la Comisión de 12 de febrero de 2018. Sobre el uso de bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos y por el que se modifica el Reglamento (UE) n.o 10/2011 por lo que respecta al (2018). Diario Oficial de la Unión Europea

Fenichel, P., Chevalier, N., & Brucker-Davis, F. (2013). Bisphenol A: An endocrine and metabolic disruptor. *Annales d'Endocrinologie*, *74*(3), 211–220. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.04.002

Fernández, M. F., & Olea, N. (2014). Disruptores endocrinos: ¿suficiente evidencia para actuar? *Gaceta Sanitaria*. JOUR, scieloes.

Fernández Cabrera, M. F. (2013). Bisfenol-A: un ejemplo paradigmático en alteración endocrina. *Revista de Salud Ambiental*, *13*, 63–66.

Ferris, J., Favetta, L. A., & King, W. A. (2015). Bisphenol A Exposure during Oocyte Maturation in vitro Results in Spindle Abnormalities and Chromosome Misalignment in *Bos taurus*. *Cytogenetic and Genome Research*, *145*(1), 50–58. JOUR.

García, J. A., Gallego, C., & Font, G. (2015). Toxicidad del Bisfenol A: Revisión. *Revista de Toxicología*, *32*(2), 144–160. JOUR.

Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J.-P., Goeyens, L., Lecomte, P., … Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and Chemical Toxicology*, *50*(10), 3725–3740. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.059

Gentilcore, D., Porreca, I., Rizzo, F., Ganbaatar, E., Carchia, E., Mallardo, M., … Ambrosino, C. (2013). Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression. *Toxicology*, *304*, 21–31. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.12.001

Gies, A., & Soto, A. M. (2012). Bisphenol A: contested science, divergent safety evaluations. In E. E. Agency. (Ed.), *Lessons from health hazards* (pp. 215–239).

Goldstone, A. E., Chen, Z., Perry, M. J., Kannan, K., & Louis, G. M. B. (2015). Urinary bisphenol A and semen quality, the LIFE Study. *Reproductive Toxicology*, *51*, 7–13. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.11.003

Gómez-Mercado, C. A., Mejía-Sandoval, G., Segura-Cardona, Á. M., Arango-Alzate, C. M., Hernandez-Gonzalez, S. I., Patiño-García, D. F., & Barraza-Villarreal, A. (2018). Exposición a Bisfenol A (BPA) en mujeres embarazadas y su relación con la obesidad en sus hijos: Revisión sistemática. *Facultad Nacional de Salud Pública;*

Vol. 36, Núm. 1 (2018): Enero - Abril. JOUR.

Goodson, A., Summerfield, W., & Cooper, I. (2002). Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods. *Food Additives & Contaminants*, *19*(8), 796–802. JOUR. http://doi.org/10.1080/02652030210146837

Grasselli, F., Baratta, L., Baioni, L., Bussolati, S., Ramoni, R., Grolli, S., & Basini, G. (2010). Bisphenol A disrupts granulosa cell function. *Domestic Animal Endocrinology*, *39*(1), 34–39. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2010.01.004

Ishido, M., Masuo, Y., Kunimoto, M., Oka, S., & Morita, M. (2004). Bisphenol A causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hydroxylase immunoreactivity. *Journal of Neuroscience Research*, *76*(3), 423–433. Comparative Study, Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't. http://doi.org/10.1002/jnr.20050

Jalal, N., Surendranath, A. R., Pathak, J. L., Yu, S., & Chung, C. Y. (2018). Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicology Reports*, *5*, 76–84. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.013

Johnson, G. E., & Parry, E. M. (2008). Mechanistic investigations of low dose exposures to the genotoxic compounds bisphenol-A and rotenone. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *651*(1), 56–63. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.10.019

Krementsov, D. N., Katchy, A., Case, L. K., Carr, F. E., Davis, B., Williams, C., & Teuscher, C. (2013). Studies in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Do

Not Support Developmental Bisphenol A Exposure as an Environmental Factor in Increasing Multiple Sclerosis Risk. *Toxicological Sciences*, *135*(1), 91–102.

Krieter, D. H., Canaud, B., Lemke, H.-D., Rodriguez, A., Morgenroth, A., von Appen, K., … Wanner, C. (2012). Bisphenol A in Chronic Kidney Disease. *Artificial Organs*, *37*(3), 283–290. JOUR. http://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2012.01556.x

Landolfi, A., Troisi, J., Savanelli, M. C., Vitale, C., Barone, P., & Amboni, M. (2017). Bisphenol A glucuronidation in patients with Parkinson's disease. *NeuroToxicology*, *63*, 90–96. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.09.008

Lorenzo-Rodriguez, M. M. (2018). *Efecto del contaminante bisfenol A, a distintas temperaturas, sobre la microalga marina Tetraselmis Suecica*. Universidade da Coruña.

Mansur, A., Adir, M., Yerushalmi, G., Hourvitz, A., Gitman, H., Yung, Y., … Machtinger, R. (2016). Does BPA alter steroid hormone synthesis in human granulosa cells in vitro? *Human Reproduction*, *31*(7), 1562–1569. JOUR.

Marsh, K., & Bugusu, B. (2007). Food Packaging—Roles, Materials, and Environmental Issues. *Journal of Food Science*, *72*(3), R39–R55. JOUR. http://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00301.x

Mas, S., Egido, J., & González-Parra, E. (2017). Importancia del bisfenol A, una toxina urémica de origen exógeno, en el paciente en hemodiálisis . *Nefrología (Madrid)* . JOUR , scieloes .

Meeker, J. D., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2010). Urinary Bisphenol A Concentrations in Relation to Serum Thyroid and Reproductive Hormone Levels in Men from an

Infertility Clinic. *Environmental Science & Technology*, *44*(4), 1458–1463. JOUR. http://doi.org/10.1021/es9028292

Melzer, D., Harries, L., Cipelli, R., Henley, W., Money, C., McCormack, P., … Galloway, T. (2011). Bisphenol A Exposure Is Associated with in Vivo Estrogenic Gene Expression in Adults. *Environmental Health Perspectives*, *119*(12), 1788–1793. JOUR. http://doi.org/10.1289/ehp.1103809

Mercea, P. (2009). Physicochemical processes involved in migration of bisphenol A from polycarbonate. *Journal of Applied Polymer Science*, *112*(2), 579–593. JOUR. http://doi.org/10.1002/app.29421

Michałowicz, J. (2014). Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *37*(2), 738–758. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.02.003

ministerio de salud y proteccion social. Resolución 2674 de 2013 (2013). Colombia: Invima.

Moore-Ambriz, T. R., Acuña-Hernández, D. G., Ramos-Robles, B., Sánchez-Gutiérrez, M., Santacruz-Márquez, R., Sierra-Santoyo, A., … Hernández-Ochoa, I. (2015). Exposure to bisphenol A in young adult mice does not alter ovulation but does alter the fertilization ability of oocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *289*(3), 507–514. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.10.010

Ochoa Ortega, P. (2016). *Estudio comparativo de métodos de tratamiento de muestra para la determinación de bisfenol A en alimentos / bebidas*. universidad de Jaen.

Olea-Herrero, N., Arenas, M. I., Muñóz-Moreno, C., Moreno-Gómez-Toledano, R.,

González-Santander, M., Arribas, I., & Bosch, R. J. (2014). Bisphenol-A Induces Podocytopathy With Proteinuria in Mice. *Journal of Cellular Physiology*, *229*(12), 2057–2066. JOUR. http://doi.org/10.1002/jcp.24665

Peretz, J., Vrooman, L., William, R., Hunt, P., Ehrlich, S., Hauser, R., … Flaws, J. (2014). Bisphenol A and Reproductive Health: Update of Experimental and Human Evidence, 2007–2013. *Environmental Health Perspectives*, *122*(8), 775–786. JOUR. http://doi.org/10.1289/ehp.1307728

Richter, C. A., Taylor, J. A., Ruhlen, R. L., Welshons, W. V, & vom Saal, F. S. (2007). Estradiol and Bisphenol A Stimulate Androgen Receptor and Estrogen Receptor Gene Expression in Fetal Mouse Prostate Mesenchyme Cells. *Environmental Health Perspectives*, *115*(6), 902–908. JOUR. http://doi.org/10.1289/ehp.9804

Ritter, S. K. (2011). Debating BPA's Toxicity. *Chemical and Engineering News*, *89*(23), 14–19.

Rivera, O. E., Varayoud, J., Rodríguez, H. A., Muñoz-de-Toro, M., & Luque, E. H. (2011). Neonatal exposure to bisphenol A or diethylstilbestrol alters the ovarian follicular dynamics in the lamb. *Reproductive Toxicology*, *32*(3), 304–312. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.06.118

Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*, *42*, 132–155. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008

Rodriguez-Jorquera, I. A., Yang, Y.-Y., & Toor, G. S. (2015). Contaminants in the Urban Environment: Bisphenol-A. *Soil and Water Science Departmen*, *SL434*, 1–7.

Scinicariello, F., & Buser, M. (2016). Serum Testosterone Concentrations and Urinary Bisphenol A, Benzophenone-3, Triclosan, and Paraben Levels in Male and Female Children and Adolescents: NHANES 2011–2012. *Environmental Health Perspectives*, *124*(12), 1898–1904. JOUR. http://doi.org/10.1289/EHP150

Sheng, Z.-G., Tang, Y., Liu, Y.-X., Yuan, Y., Zhao, B.-Q., Chao, X.-J., & Zhu, B.-Z. (2012). Low concentrations of bisphenol a suppress thyroid hormone receptor transcription through a nongenomic mechanism. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *259*(1), 133–142. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.12.018

Siracusa, J. S., Yin, L., Measel, E., Liang, S., & Yu, X. (2018). Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review. *Reproductive Toxicology*, *79*, 96–123. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.005

Sungur, Ş., Köroğlu, M., & Özkan, A. (2014). Determinatıon of bisphenol a migrating from canned food and beverages in markets. *Food Chemistry*, *142*, 87–91. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.034

Thayer, K. A., Doerge, D. R., Hunt, D., Schurman, S. H., Twaddle, N. C., Churchwell, M. I., … Birnbaum, L. S. (2015). Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environment International*, *83*, 107–115. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.008

Vahedi, M., Saeedi, A., Poorbaghi, L. S., Sepehrimanesh, M., & Fattahi, M. (2016). Metabolic and endocrine effects of bisphenol A exposure in market seller women with polycystic ovary syndrome. *Environmental Science and Pollution Research*,

23(23), 23546–23550.

Villada, H. S., Ayala, A. A., & Navia, D. P. (2014). Interacciones empaque-alimento: migración. *Revista Ingenierías Universidad de Medellín*, *13*(25).

Wang, B., Zhou, W., Zhu, W., Chen, L., Wang, W., Tian, Y., … Zhang, J. (2018). Associations of female exposure to bisphenol A with fecundability: Evidence from a preconception cohort study. *Environment International*, *117*, 139–145. JOUR. http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.003

Yoshino, S., Yamaki, K., Li, X., Sai, T., Yanagisawa, R., Takano, H., … Mori, Y. (2004). Prenatal exposure to bisphenol A up-regulates immune responses, including T helper 1 and T helper 2 responses, in mice. *Immunology*, *112*(3), 489–495. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't. http://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01900.x

Zhang, X.-F., Zhang, L.-J., Feng, Y.-N., Chen, B., Yan-Min, F., Gui-Jin, L., … Shen, W. (2012). Bisphenol A exposure modifies DNA methylation of imprint genes in mouse fetal germ cells. *Molecular Biology Reports*, *39*(9), 8621–8628.

Zhou, W., Fang, F., Zhu, W., Chen, Z.-J., Du, Y., & Zhang, J. (2017). Bisphenol A and Ovarian Reserve among Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health* . EJOU. http://doi.org/10.3390/ijerph14010018

Ziv-Gal, A., Craig, Z. R., Wang, W., & Flaws, J. A. (2013). Bisphenol A inhibits cultured mouse ovarian follicle growth partially via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Reproductive Toxicology*, *42*, 58–67. JOUR.

http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.07.022