

BISFENOL A Y EFECTOS DE DISRUPCIÓN ENDOCRINA EN HUMANOS Y ANIMALES: REVISIÓN SISTEMÁTICA



BISPHENOL A AND ENDOCRINE DISRUPTION EFFECTS ON HUMANS AND ANIMALS: A SYSTEMATIC REVIEW

Tamayo Cabarcas, Fernando; Agaméz Fuentes, Jorge; Aparicio Marengo, Dilia; Márquez Lázaro, Johana

Fernando Tamayo Cabarcas

ftamayoc10@curnvirtual.edu.co

Corporación Universitaria Rafael Núñez, Colombia

Jorge Agaméz Fuentes

jagamezf10@curnvirtual.edu.co

Corporación Universitaria Rafael Núñez, Colombia

Dilia Aparicio Marengo

dilia.aparicio@curnvirtual.edu.co

Corporación Universitaria Rafael Núñez, Colombia

Johana Márquez Lázaro

johana.marquez@curnvirtual.edu.co

Corporación Universitaria Rafael Núñez, Colombia

Revista de Investigación Agraria y Ambiental

Universidad Nacional Abierta y a Distancia, Colombia

ISSN: 2145-6097

ISSN-e: 2145-6453

Periodicidad: Semestral

vol. 13, núm. 2, 2022

riaa@unad.edu.co

Recepción: 04 Mayo 2021

Aprobación: 13 Julio 2021

Publicación: 17 Junio 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/130/1303297011/>

DOI: <https://doi.org/10.22490/21456453.4691>

Autor de correspondencia: johana.marquez@curnvirtual.edu.co

<https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/riaa/about>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

CÓMO CITAR: Tamayo, F., Agaméz, J., Aparicio, D. y Márquez, J. (2022). Bisfenol A y efectos de disrupción endocrina en humanos y animales: Revisión sistemática. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*, 13(2), 175 – 200. DOI: <https://doi.org/10.22490/21456453.4691>

Resumen: Introducción: El Bisfenol A (BPA es su sigla por su nombre en inglés, Bisphenol A) es una sustancia química utilizada en la fabricación de recipientes de plástico de policarbonato, recubrimiento de latas de metal, empaques de productos cosméticos y de cuidado personal, utensilios de cocina, juguetes, papel térmico para recibos, equipos deportivos y dispositivos médicos y dentales, que posee la facilidad de lixiviarse con el paso del tiempo y las altas temperaturas. En la actualidad, el BPA se ha categorizado como disruptor endocrino, debido a su capacidad de alterar la homeostasis del sistema endocrino tanto de humanos como animales.

Vacío de investigación: El uso de plásticos se ha convertido en una problemática mundial, debido al impacto generado en los diferentes compartimientos ambientales, así como la salud de los animales y el hombre. En este sentido, se hace necesario la recopilación de información que evidencie el panorama general de los efectos asociados a sustancias presentes en los plásticos, tales como el BPA.

Propósito del estudio: Revisar los efectos de disrupción endocrina inducidos por la exposición a BPA en humanos y animales.

Metodología: Revisión sistemática de acuerdo con la guía PRISMA. Para ello se realizaron búsquedas en las bases de datos Scielo, Science Direct, MedLine (PubMed, OVID) entre el periodo de 2017 hasta 2021. Como palabras claves se emplearon los siguientes términos: Bisphenol, endocrine disrupter, animals y humans. Se incluyeron todos los artículos que evidenciaran el efecto disruptor endocrino del BPA en humanos y animales.

Resultados: Para esta revisión se incluyeron 35 estudios, de los cuales 17 se realizaron en humanos y 18 en animales; los estudios seleccionados evidenciaron que la exposición a BPA puede tener efectos sobre la reproducción, aumento de peso (obesógeno), diabetes, neurotoxicidad, estrés oxidativo y función tiroidea.

Conclusión: El BPA puede filtrarse de plásticos y productos y ser ingerido o absorbido por vía transdérmica en los seres vivos, así como lixiviarse al ambiente; allí puede alcanzar aguas residuales, suelo y cuerpos de agua (superficiales y subterráneos). Por tanto, esta sustancia es considerada como ubicua en el medio ambiente e

inevitable para los humanos y animales, en los cuales ha mostrado inducir efectos de disrupción endocrina equiparables.

Palabras clave: Bisfenol A, disruptor endocrino, reproducción, obesógeno, hormonas.

Abstract: Contextualization: Bisphenol A (BPA) is a chemical substance used in the manufacture of polycarbonate plastic containers, lining of metal cans, packaging of cosmetic and personal care products, kitchen utensils, toys, thermal paper, sports equipment, and medical and dental devices. The BPA has the capacity to leach from containers or environmental matrices through time and high temperatures. Currently, BPA has been categorized as an endocrine disruptor, due to its capacity to alter the homeostasis of the endocrine system in humans and animals.

Knowledge gap: The use of plastics has become a global problem, due to the impact generated in the different environmental compartments, as well as the health of animals and man. In this sense, it is necessary to review the information that shows the general panorama of the effects associated with substances present in plastics, such as BPA.

Purpose: To review the endocrine-disrupting effects induced by exposure to BPA in humans and animals.

Methodology: Systematic review according to the PRISMA guide. For this, Scielo, Science Direct, PubMed and MedLine databases were searched between the period of 2017 to 2021. The keywords Bisphenol, endocrine disrupter, animals, and humans were used. All articles that evidenced the endocrine disrupting effect of BPA in humans and animals were included.

Results: In this review 35 studies were included, they were divided in humans (17) and animals (18). Selected studies showed that BPA exposure can have effects on reproduction, weight gain (obesogen), diabetes, neurotoxicity, oxidative stress, and thyroid function.

Conclusion: BPA can leach from plastics and other products and then be ingested or absorbed by living beings via transdermal, as well as leaching into the environment, where it can reach wastewater, soil, and water bodies (surface and underground). Thus, this substance is considered ubiquitous in the environment and unavoidable for humans and animals, and it has been shown to induce comparable endocrine disrupting effects on them.

Keywords: Bisphenol A, endocrine disruptor, reproduction, obesogen, hormones.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años el incremento de la síntesis y producción de compuestos químicos destinados a la fabricación de materiales y/o productos de uso cotidiano ha sido motivo de preocupación por parte de la

NOTAS DE AUTOR

johana.marquez@curvirtual.edu.co

comunidad científica, puesto que, en la mayoría de los casos, se desconoce su impacto a corto, mediano y largo plazo, tanto en la salud humana como en los distintos ecosistemas (Sivaranjane & Kumar, 2021). Un ejemplo de estas sustancias son los químicos disruptores endocrinos (EDCs es la sigla en inglés para Endocrine Disruptor Chemicals), cuyos efectos se han asociado a la capacidad de interferir con la síntesis, metabolismo y acción de hormonas endógenas (Chen et al., 2017; Paschoalini et al., 2021). Los EDCs, a diferencia de otras sustancias tóxicas, se caracterizan por ejercer su efecto a concentraciones por debajo de su Nivel de Efecto No Observado (NOAEL, del inglés No Observed Adverse Effect Level). Ese comportamiento, al graficarse, exhibe curvas dosis-respuesta no monotónicas (Figura 1) (Son et al., 2018).

Dentro de las sustancias catalogadas como EDCs se encuentra el BPA (2,2-bis (4-hidroxidifenil) propano), una sustancia química ampliamente utilizada en la síntesis de polímeros (policarbonato, resinas) y en la fabricación de envases de alimentos, contenedores de plástico, biberones, botellas, discos compactos y cosméticos (Ma et al., 2020; Song et al., 2019). Después de su síntesis en el año de 1891 por el químico Aleksandr Dianin, se ha estimado que la producción de este compuesto por cada año es de más de tres millones de toneladas (Hart et al., 2017); cantidad exorbitante pero coincidente con el número de materiales que lo contienen, en especial las botellas de plástico usadas para el almacenamiento de agua. Adicionalmente, se estima que alrededor de 100 toneladas/año de BPA son liberadas al medio ambiente (Hart et al., 2017), situación preocupante porque este puede acumularse en diferentes fuentes hídricas (superficial y subterráneas), potencializando su exposición tanto en seres humanos como en los animales (Hart et al., 2018; Zhang et al., 2018).

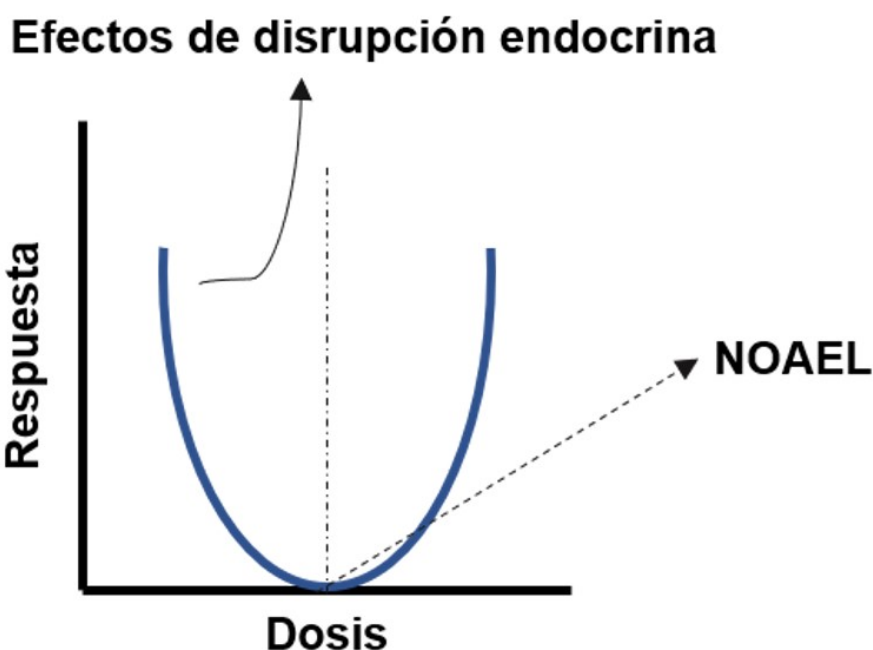


FIGURA 1

Curva dosis-respuesta no monotónica de compuestos disruptores endocrinos.

autore

Por otro lado, con el paso del tiempo, el BPA puede lixiviarse a los alimentos o las bebidas de los envases fabricados con esta sustancia; fenómeno que es acelerado por la temperatura (28 y 34°C) y cambios de pH (Sarria-Villa et al., 2019). Por tanto, bajo estas condiciones, la ingestión es la principal vía de exposición al BPA en humanos. Después de la ingestión el BPA es rápidamente metabolizado a varios metabolitos inactivos, como BPA-glucurónido y BPA-sulfato. El BPA libre se excreta principalmente en las heces (56 a 82

%) y sus metabolitos en la orina (13 a 28 %). A pesar del rápido metabolismo, el BPA libre se ha encontrado en la orina de adultos y niños, el suero de mujeres embarazadas y leche materna.

En particular, la presencia de esta sustancia en el suero materno y fetal, así como en la leche materna, puede provocar una exposición prolongada al BPA durante el período fetal y neonatal, y por tanto inducir efectos nocivos a largo plazo en el feto y el recién nacido (Murata & Kang, 2018). A nivel celular, el BPA mimetiza la acción hormonal e interfiere en vías de señalización involucradas en procesos como carcinogénesis, toxicidad reproductiva, respuesta inflamatoria o inmunitaria, cerebro y sistema nervioso (Chen et al., 2018; Eker et al., 2021; Qiu et al., 2020; Salehpour et al., 2020; Wen et al., 2020).

En los procesos cancerígenos (ej. mama, ovario, testicular) el BPA participa en la regulación del crecimiento, supervivencia, proliferación, migración e invasión de las células malignas a través de la unión o estimulación de los siguientes receptores: de estrógeno α / β ($ER\alpha / \beta$), de andrógenos (AR), de estrógeno acoplado a proteína G (GPER), del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R) y receptor gamma relacionado con el estrógeno (ERR γ) (Di Donato et al., 2017; Shafei et al., 2018; Sheng et al., 2019).

Respecto a la toxicidad reproductiva, el BPA en las hembras puede inducir desórdenes de desarrollo ovárico, desórdenes en la morfología del útero, decrecimiento de la implantación y desregulación de la secreción de hormonas sexuales (ej. Estrógeno y la progesterona) (Pivonello et al., 2020; Tomza-Marciniak et al., 2018; Ziv-Gal & Flaws, 2016), mientras que en los machos puede afectar la espermatogénesis y la calidad del esperma, criptorquidia, disfunción sexual y desregulación de hormonas sexuales (testosterona, androsterona y androstenediona) (Castellini et al., 2020; Mínguez-Alarcón et al., 2016; Rahman & Pang, 2019; Tomza-Marciniak et al., 2018). A pesar de que estos eventos no tienen un mecanismo definido, se han asociado a la capacidad antagonista del BPA con los receptores de andrógenos, estrógenos y procesos adyacentes como apoptosis y estrés oxidativo (Murata & Kang, 2018).

Por otra parte, el BPA puede inducir trastornos del desarrollo del cerebro y del sistema nervioso como memoria espacial y visión reducida, comportamientos similares a la migraña y morfogénesis dendrítica. Estos trastornos se han relacionado con la unión del BPA a los receptores IR, $ER\alpha / \beta$, GR, del ácido gamma-aminobutírico (GABAA), del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y GPER (Murata & Kang, 2018; Patisaul, 2020; Santoro et al., 2019).

En aras de proteger la salud, organizaciones internacionales como la Unión Europea (UE), a través de los Reglamentos 2011/10 y 2018/213, han prohibido el uso de BPA en la fabricación de biberones y establecieron el límite de migración del BPA a las superficies o al interior de los alimentos procedente de barnices o revestimientos aplicados a materiales u objetos en 0,05 mg de BPA por kg de alimento. La Ingesta Diaria Tolerable Temporal (TDI-t) para BPA en la UE es de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso/día (Reglamento 213/2018, Unión Europea), mientras que en Estados Unidos la EPA (Environmental Protection Agency) ha fijado la dosis de referencia (RfD) de BPA en 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso/día (Sarria-Villa et al., 2019). En Colombia, el Ministerio de Salud, a través de la Resolución 4143 de 2012, ha prohibido el uso de BPA en productos que tengan relación con el consumo humano y ha establecido como límite de migración 50 mg/Kg de alimento o estimulante, siendo esta cantidad 1000 veces mayor a la establecida por la UE; suponiendo así un riesgo más alto de exposición a BPA a través de la ingesta de alimentos o bebidas envasadas en recipientes fabricados con dicha sustancia. Por tanto, el objetivo de este trabajo es revisar los efectos de disrupción endocrina inducidos por la exposición a BPA en humanos y animales, a través de la búsqueda bibliográfica de artículos originales publicados entre 2017 y 2020.

2. METODOLOGÍA

2.1 Protocolo

Esta revisión se realizó bajo las directrices del protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Guidelines). La búsqueda de los artículos se realizó por dos

investigadores independientes en las siguientes bases de datos: Scielo, Science Direct, Springer Link y MedLine (OVID, PubMed), sin restricción de idioma o lugar, y abarco el periodo de enero de 2017 a junio de 2021. El resultado de la búsqueda se muestra en la Figura 2.

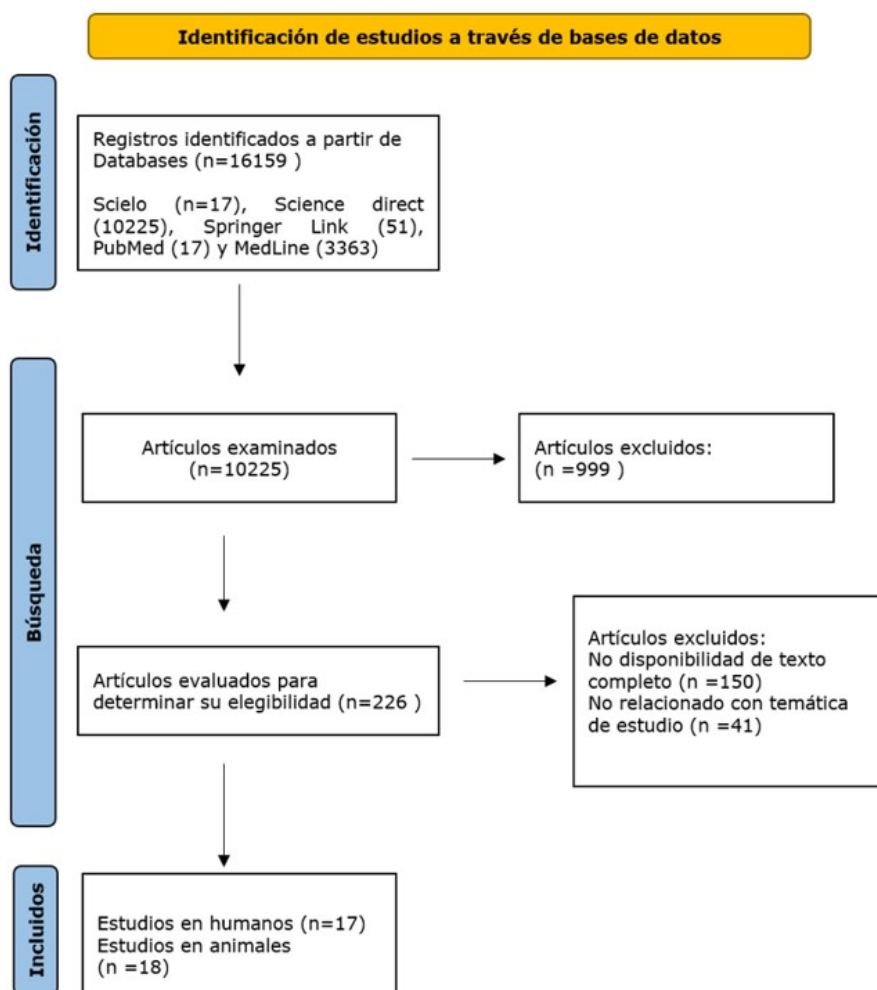


FIGURA 2
Flujograma de información obtenida durante el proceso de revisión.
Guía PRISMA 2020 (Moher et al., 2009).

Adicionalmente, la búsqueda se estructuró y organizó con base en la estrategia PICOS de esta manera: P: humanos y animales; I: exposición a BPA; C: no expuestos a BPA; O: disrupción endocrina; (S): estudios experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles.

2.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda de los artículos se seleccionaron estas palabras claves: Bisphenol A/ Bisfenol A, endocrine disrupter/ Disruptor endocrino, animals/animales y humans/humanos, las cuales fueron previamente verificadas en el tesoro MeSH (Subject Headings (MeSH)). La construcción de la ecuación de búsqueda incluyó el operador booleano and/y. Posteriormente, se procedió a su lanzamiento en las bases de datos: Scielo, Science Direct, Springer Link, PubMed y MedLine (OVID).

2.3 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión se basaron en la selección de artículos originales que indicaran la realización de estudios experimentales, estudios de cohortes y estudios de casos y controles, sin restricción de idioma o lugar, abarcando el periodo de enero de 2017 a junio de 2021.

2.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron de la revisión cartas al editor, resúmenes, comunicaciones cortas, revisiones narrativas y sistemáticas, y metaanálisis. También se excluyeron los artículos sin disponibilidad de texto completo, no relacionados a la temática y duplicados.

2.5 Extracción de datos

La selección de artículos se realizó mediante la lectura del título y/o resumen y, posteriormente, mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión al texto completo. El proceso de selección de los artículos fue realizado por dos revisores de forma independiente. Con el propósito de tabular la información obtenida de cada estudio se construyó una base de datos en Excel, la cual incluyó: autor, año de publicación, título, objetivo del estudio, modelo biológico, metodología, tipo de estudio, principales resultados y conclusión.

3. RESULTADOS

Identificamos 16.159 artículos a través de nuestra búsqueda en las bases de datos. Después de evaluar títulos y resúmenes, se seleccionaron 226 artículos que cumplían con los criterios inclusión. La revisión adicional de los textos completos y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión permitió seleccionar 35 estudios, como se observa en la Figura 2. Los artículos incluidos se clasificaron en estudios en animales y humanos, como se muestra en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

3.1 Efectos de disrupción endocrina del BPA en humanos

Los estudios seleccionados en humanos incluyeron cuatro estudios de cohorte prospectivo, seis de cohorte transversal, cinco de casos y controles, y dos experimentales in vitro (Tabla 1). Los niveles de BPA se cuantificaron en la mayoría de los estudios como BPA total y/o BPA-creatinina, empleando para esto muestras de orina (70,5 %), sangre (17,7 %) y tejido (11,8 %). Por otro lado, los desenlaces de cada estudio fueron variables, imposibilitando así la realización de un metaanálisis. A continuación, se describen los hallazgos de acuerdo con la similitud de los principales resultados.

3.1.1 BPA y reproducción

Hart y Col (2018) demostraron que la exposición perinatal a BPA indujo la reducción del volumen testicular, calidad del semen y motilidad de espermatozoides en la etapa de niñez y adultez de los participantes en el estudio, los cuales procedían de mujeres embarazadas con concentraciones de BPA en sangre comprendida entre $\leq 5 - 12\ 580$ ng/L. Por su parte, Li y Col (2020) encontraron una disminución en los niveles de estrógenos de mujeres embarazadas con concentraciones bajas de BPA en orina, así como una asociación significativa entre BPA y E3 de madres con fetos femeninos en el segundo trimestre, evento concordante con la curva dosis-respuesta no monotónica de un EDC. Chen y Col (2018) reportaron una correlación negativa entre las concentraciones de BPA en niñas y los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH, del inglés Follicle stimulating hormone). Joensen y Col (2018) encontraron asociaciones significativas entre los niveles urinarios de BPA y marcadores de función testicular (testosterona, estradiol y porcentaje de espermatozoides móviles), así como de portadores de la mutación del gen de la filagrina (FLG). Esta mutación conlleva a una mayor exposición a sustancias químicas a través de la piel, a causa de un incremento en permeabilidad de la barrera epidérmica.

Por otra parte, Shen y Col (2020) y Mínguez-Alarcón y Col (2019), tuvieron hallazgos contradictorios entre las concentraciones de BPA en orina y el proceso de fertilización in vitro. Los primeros autores relacionaron las concentraciones de BPA con una disminución en la cantidad de ovocitos y las tasas de embarazo clínico e implantación, mientras que los segundos no encontraron ninguna asociación con el recuento de ovocitos, tasa de fertilización y probabilidades de implantación, así como el embarazo clínico y los nacidos vivos.

3.1.2 BPA y efecto obesógeno

El efecto obesógeno del BPA fue descrito por autores como Li y Col (2017), quienes evaluaron el efecto del BPA en el índice de masa corporal en niños y adolescentes. Los niveles más altos de BPA en orina mostraron

estar relacionados con un aumento en el índice de masa magra en niños, hecho que también fue evidenciado por Zhang y Col (2017) en niños expuestos a BPA en la etapa prenatal. Adicionalmente, el estudio realizado por Choi y Col (2020) evidenció que la exposición prenatal a BPA indujo una metilación diferencial de IGF2R en niñas y niños de dos años. Este evento podría estar asociado con el aumento del índice de masa corporal dependiente del sexo.

Siguiendo esta línea, Jain y Col (2019) han reportado que los niveles de BPA en pacientes con diabetes tipo 2 podrían causar un desequilibrio en el tejido adiposo (adipocinas) de los pacientes, una situación que podría favorecer el incremento de esta patología a través del efecto obesógeno del bisfenol A. Soundararajan y Col (2019) refuerzan la hipótesis antes mencionada, porque ellos encontraron una asociación positiva entre niveles elevados de BPA, control glucémico, resistencia a la insulina, senescencia acelerada y acortamiento de los telómeros de pacientes con diabetes tipo 2. Adicionalmente, el estudio in vitro realizado por Ahmed y Col (2020) mostró que la exposición de células de tejido adiposo humano, a concentraciones ambientales de BPA por un periodo de 24 h, redujo la expresión génica de marcadores proinflamatorios y adipocinas e inhibió la captación de glucosa en los adipocitos independientemente de la señalización por insulina. Fenómeno que podría explicar la posible contribución de la exposición a BPA en el aumento de la obesidad en pacientes con diabetes (Ahmed et al., 2020).

3.1.3 BPA y efecto sobre hormonas tiroideas

En cuanto al efecto del BPA sobre las hormonas tiroideas, Derakhshan y Col (2019) relacionaron concentraciones altas de BPA con niveles bajos de T4 total, mientras que Know y Col (2020) hallaron niveles bajos de T3, los cuales fueron más notorios en el grupo con mayor índice de masa corporal. Adicionalmente, Li y Col (2019), reportaron un aumento en la presencia del anticuerpo tiroideo en sangre de mujeres con altos niveles de BPA en orina. Por su parte, el estudio realizado por Zhang y Col (2017) sobre células de cáncer de tiroides humano evidenció la susceptibilidad que tienen estas de activar mecanismos de proliferación celular, mediada por la sobreexpresión del receptor de estrógenos, ante la presencia de concentraciones ambientales de BPA. Bajo este contexto, la presencia de BPA puede desequilibrar la producción de hormonas tiroideas e inducir un aumento de peso, lo cual podría estar relacionado con el efecto obesógeno que ha mostrado este contaminante.

3.1.4 BPA y efectos sobre la capacidad cognitiva

Sobre este aspecto solo fue encontrado el estudio realizado por Rodríguez y Col (2019), en el que se evidenció que no existe una asociación entre los niveles de BPA y las capacidades cognitivas de niños de 9 a 11 años, excepto la disminución en la memoria de trabajo (almacenamiento y manipulación temporal de la información para la realización de tareas cognitivas complejas).

3.2 Efectos de disrupción endocrina del BPA en animales

Los estudios seleccionados en animales se muestran en la Tabla 2. Estos se realizaron en peces (55,5 %), ratas (16,7 %), caracol (11,1 %), cerdo (11,1 %) y cangrejo (5,6 %). Los tejidos diana incluyeron órganos reproductivos (55,5 %) y órganos en general (44,5 %, cerebro, hígado, riñones, etc.). Al igual que los resultados en humanos, estos se mostrarán de acuerdo con sus desenlaces.

3.2.1 BPA y reproducción

Zhang y Col (2018) reportaron que la exposición a BPA en concentraciones crecientes genera una disminución en la motilidad de los espermatozoides de peces *Gobiocypris rarus*, así como cambios en su estructura y capacidad de fertilización. Además, indujo un aumento en la expresión de genes de osmorregulación (aqp3 y aqp8), a través del receptor de estrógeno en su región flanqueante 5'. Por su parte, Chen y Col (2017) evidenciaron que la exposición de peces cebras juveniles a BPA, durante el período de diferenciación gonadal, tenía un impacto sobre la proporción de hembras en los peces tratados, con respecto al control (imposex); este evento podría estar mediado por la supresión de la expresión de fshb a nivel pituitario, así como de fshr y lhcg a nivel gonadal. Bajo este contexto, Li y Col (2017) indicaron que la exposición

de peces macho a BPA promovía daños a nivel testicular y disminuía la cantidad de esperma, así como la capacidad de cortejo hacia las hembras.

De Andrade y col (2017) indicaron que la exposición a BPA indujo cambios en los patrones de reproducción del caracol manzana (*Pomacea lineata*), así como la disminución en la frecuencia cardíaca, y un aumento de la actividad aspartato aminotransferasa. Estos hallazgos fueron corroborados por Forner-Piquer y Col (2020) y Wang y Col (2019), quienes, además, relacionaron la exposición a BPA con los trastornos reproductivos y asignación de sexo en peces cebras y de colores, respectivamente. Por otra parte, Spornly-Nees y Col (2018) no encontraron evidencias que indicaran alteración en la reproducción de ratas Fischer machos (jóvenes y adultas) expuestas a BPA, sin embargo, observaron en las ratas adultas un leve infiltrado en las células de epidídimo, hecho que podría afectar la maduración y activación de los espermatozoides en esta zona.

En contraste, Qiu y Col (2020) hallaron que la exposición prenatal a BPA promovía el inicio temprano de la pubertad en ratas hembra, evento que se relacionó con el incremento de LH, FSH y GnRH, así como con cambios en el tejido ovárico (estimulación de folículos) y con la expresión de la proteína kisspeptina (regulador crítico de la pubertad). Siguiendo en esta línea, Molina y Col (2018) encontraron que la exposición a dosis bajas de BPA afecta el sistema neuroendocrino de peces cebras adultos, observándose modificaciones en la adenohipófisis e hipertrofia/hiperplasia en las células gonadotropas, situación que podría afectar la fertilidad y reproducción femenina al interferir con la funcionalidad ovárica. Adicionalmente, Elmetwally y Col (2019) evidenciaron que la exposición a BPA indujo alteraciones en la proliferación, migración y adhesión de las células del trofotodermo porcino, hecho que podría repercutir en el desarrollo e implantación del blastocito y, por tanto, conllevar a una falla en el embarazo.

autores

LH: Hormona luteinizante; FSH: hormona estimulante del folículo; inhB inhibina B; AFC: recuento de folículos antrales; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; T4: Tiroxina libre; T3: Triyodotironina; TT3: Triyodotironina total; TSH: hormona estimuladora de tiroides; TPOAb: Anticuerpos peroxidasa tiroideos; TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa; IMC: Índice de masa corporal; Ers: Receptores de estrógenos; GRP30: Receptor de estrógeno acoplado proteína G30; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; TGs: Triglicéridos; GLB1: β -galactosidasa-1; SOCS-3: gen supresor de la señalización de citocinas-3; IL: interleuquinas; CYP: Citocromo; AhR: Receptor aromático, AR: Receptor de andrógenos.

3.2.2 BPA y efecto obesógeno

Manukyan y Col (2019) reportaron que la exposición a BPA de ratas embarazadas y su descendencia incrementó la producción de insulina, suponiendo así un posible riesgo de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2. Además, las concentraciones empleadas de BPA para este estudio fueron ocho veces menor que la ingesta diaria tolerable (TDI) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), situación alarmante dado que estas concentraciones son consideradas seguras para los seres humanos. Martínez y Col (2020) indicaron que la exposición intrauterina a BPA de peces cebra aumentó los niveles de triglicéridos, diglicéridos, fosfatidilcolinas y fosfatidilinositoles con respecto al control. En ambas situaciones la exposición a BPA puede conllevar a obesidad, considerando que los altos niveles de insulina conducen a una mayor captación de glucosa, la cual es posteriormente almacenada en forma de lípidos (triglicéridos). Otro aspecto revelado por estos estudios es la modulación del BPA al receptor PPAR γ , involucrado en procesos transporte y anabolismo de lípidos (Manukyan et al., 2019).

3.2.3 BPA y efectos sobre sistema nervioso

Gupta y Col (2018) encontraron que la exposición a BPA induce un aumento en la expresión del gen *cyp19a1b* en el cerebro de los peces (*Labeo rohita*). Este gen codifica la aromataso Citocromo P450, la cual cataliza la conversión del andrógeno C19 en estrógeno C18 durante el desarrollo y la reproducción temprana. En este contexto, los autores indican que la exposición temprana a BPA tiene efectos estrogénicos en el desarrollo del cerebro, aun cuando la gónada no se diferencia, evento que a su vez puede repercutir en la diferenciación sexual del pez. Adicionalmente, esta investigación resalta que el BPA induce una fuerte sobreexpresión de la aromataso B y su actividad en cerebro, a través de la unión a los receptores de estrógenos nucleares.

Por otro lado, Liliana y Col (2019) determinaron que la exposición a dosis bajas de BPA tenía un impacto significativo en la codificación química de nervios pertenecientes al sistema nervioso simpático ubicados en el cuello y cuernos del útero porcino. Este suceso evidencia los efectos neurotóxicos del BPA, los cuales, según los autores, pueden estar modulados por la unión a los receptores de estrógenos.

TABLA 2
Efectos de disrupción endocrina del BPA en animales.

Modelo	Espece	Exposición	Medición	Observaciones	Referencia
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)
Endocrino	Tejido conectivo	Exposición a BPA en ratas durante el desarrollo fetal y neonatal	Medición de niveles de estradiol y testosterona en suero y tejido conectivo	El BPA altera la expresión de genes implicados en la regulación de la síntesis de estradiol y testosterona en el tejido conectivo fetal y neonatal.	Davis et al. (2011)

autores

ROS: Especies reactivas de oxígeno; SOD: superóxido dismutasa, CAT: catalasa, GSH-PX: glutatión peroxidasa; GSH: Glutathion reducido; POD: peroxidasa; NOS: Óxido nítrico sintasa; MDA: malondialdehído; CYP: citocromo; rplp0: proteína ribosomal grande P0; 18s: ubunidad ribosomal 18s; vtg: vitelogenina; ACP: fosfatasa ácida; AKP: fosfatasa alcalina.

3.2.4 BPA y estrés oxidativo

Morales y Col (2018) hallaron que la exposición a BPA induce la expresión de los genes *hsp70* y *hsp90* en el caracol, los cuales codifican las proteínas de choque térmico Hsp70 y Hsp 90, respetivamente. Estos productos génicos actúan como sensores de estrés, mediados por la presencia de microorganismos, hipoxia, virus y/o sustancias químicas (Morales et al., 2018). Su función principal es reparar las proteínas que sufren daños por condiciones de estrés, incluido el oxidativo, el cual ha sido ampliamente documentado para el BPA en términos de actividades enzimáticas antioxidantes y daño a macromoléculas (Murata & Kang, 2018).

Por su parte, Liu y Col (2020) evidenciaron que la presencia de BPA induce en los linfocitos del bazo del pez carpa una sobreexpresión del gen *cyp1b1*, e interrumpe las actividades enzimáticas de SOD, GSH y CAT, situación que conlleva a un aumento del estrés oxidativo y activación de la vía apoptótica mitocondrial. Así mismo, Zhang y Col (2020) también encontraron un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno en el hepatopáncreas de cangrejos expuestos a BPA. Adicionalmente, Akram y Col (2021) observaron que la exposición a BPA inducía un aumento del estrés oxidativo y una reducción de las actividades enzimáticas antioxidantes de cerebro, hígado, riñones y branquias de la carpa cabezona de manera dosis-dependiente.

4. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática se centró en examinar los efectos de disrupción endocrina del BPA documentados para humanos y animales. Los estudios seleccionados evidenciaron que el BPA tiene impacto sobre la reproducción, hormonas tiroideas, aumento de peso (obesógeno), sistema nervioso y estrés oxidativo. Si bien los mecanismos por los cuales se dan estos eventos no son iguales, la gran mayoría confluyen en la importancia de la unión del BPA a los receptores de estrógenos y su efecto en la posterior modulación de vías de señalización involucradas en procesos apoptóticos, estrés, metabolismo hormonal y diferenciación celular. De ahí que la presencia ubicua de este contaminante a nivel ambiental suponga un riesgo para la salud del hombre y los ecosistemas (Ohore & Songhe, 2019).

En los últimos años, las investigaciones que estudian los efectos de la disrupción endocrina del BPA en los humanos se han incrementado, sin embargo, la extrema heterogeneidad en la medición de la exposición, población, diseño del estudio y resultados dificulta la posibilidad de encontrar una relación definitiva entre la exposición y los efectos observados (Tabla 1). De acuerdo con los hallazgos obtenidos en nuestra revisión, el bisfenol A puede afectar la fertilidad, tanto de hombres como mujeres, y la exposición prenatal tiene un rol preponderante en este fenómeno. Este impacto está evidenciado en la presencia de pubertad temprana, decremento en la calidad de espermatozoides y ovocitos, así como por fallas en la implantación de óvulos fecundados en la progeñe (Chen et al., 2018; Hart et al., 2018; Joensen et al., 2018; Jiufeng Li et al., 2020; Mínguez-Alarcón et al., 2019; Shen et al., 2020). Estos resultados son similares a los reportados por Gonsioroski y Col (2020), quienes (a través de una revisión sistemática) evidenciaron que el BPA reduce la función reproductiva de hombres y mujeres, a través del detrimento de la concentración de esperma, calidad del semen y disminución de los niveles de antioxidante, así como aumento en la producción de hormonas sexuales y pérdida de la calidad de ovocitos (Gonsioroski et al., 2020). Con relación a esto, existen varios estudios que han resaltado la implicación del BPA en la infertilidad. En hombres, se ha documentado que puede causar disminución en el recuento, motilidad y concentración de espermatozoides, así como daños en del ADN e incremento de la apoptosis en los tubos seminíferos; mientras que en mujeres, ha sido relacionado con la aparición de enfermedades como endometriosis y ovario poliquístico, razón por la cual se hipotetiza que la exposición a contaminantes ambientales, durante las actividades diarias, tiene un rol importante en el desarrollo de patologías (Adoamnei et al., 2018; De Toni et al., 2020; Di Nisio & Foresta, 2019; Radwan et al., 2018; Simonelli et al., 2017).

El efecto obesógeno de BPA es otro de los efectos de disrupción endocrina encontrado en esta revisión, el cual fue caracterizado por la ganancia de grasa (>IMC) en niños expuestos en la etapa prenatal (Choi et al., 2020; Li et al., 2017; Zhang et al., 2017). Además, este se relacionó con la susceptibilidad al desarrollo de diabetes tipo 2 y alteraciones en las hormonas tiroideas (Adoamnei et al., 2018; Derakhshan et al., 2019; Jain et al., 2020; (Li et al., 2019; Soundararajan et al., 2019). Al igual que los efectos en la reproducción, la ganancia de peso inducida por el BPA es un tema de gran interés en la comunidad científica, dados los altos índices mundiales de obesidad presentada en niños y adultos. No obstante, se requieren de más estudios en humanos que permitan validar esta información. De acuerdo con la evidencia presentada por diferentes autores, se cree que el efecto obesógeno estaría mediado por la activación de la adipogénesis y lipogénesis; así como por la modulación de la secreción de adipocinas (mediadas por la unión del BPA a receptores nucleares) y de los receptores de estrógeno, de los receptores de glucocorticoides, del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ), del receptor de retinoides X (RXR) y de los receptores de tiroides (TR) (Braun, 2017; Legeay & Faure, 2017; Rubin et al., 2019; Sonavane & Gassman, 2019).

Por otra parte, los efectos de disrupción endocrina del bisfenol A encontrados en animales son equiparables a los previamente descritos en humanos. Así, la reproducción, obesidad, y estrés oxidativo fueron los efectos más destacados (Ahmed et al., 2020; Akram et al., 2021; Chen et al., 2017; Forner-Piquer et al., 2020; Li et al., 2020; Li et al., 2017; Morales et al., 2018; Qiu et al., 2020; Spöndly-Nees et al., 2018; Wang et al., 2019; Zhang et al., 2020; Zhang et al., 2018; Zhang et al., 2017).

La inducción de estrés oxidativo es uno de los efectos regularmente asociado al bisfenol A, debido a su implicación en los daños observados en células sexuales femeninas y masculinas, los cuales pueden conllevar a la infertilidad, tanto en animales como humanos, como se describió anteriormente (Huang et al., 2020; Meli et al., 2020). En general, el estrés oxidativo puede promover daños al ADN e inducción de apoptosis en las células, como proceso subsecuente a la unión del BPA a receptores nucleares y su posterior expresión génica (Akram et al., 2021; Li et al., 2020; Zhang et al., 2020). Adicionalmente, los efectos del BPA sobre el sistema nervioso y cerebro de animales también se han atribuido al estrés oxidativo, hecho que resalta la importancia de este mecanismo bioquímico en la toxicidad de esta molécula (Arita et al., 2019; Birla et al., 2019).

Otro fenómeno observado en animales, fue el incremento de la población de peces cebra hembra expuestos a BPA en la etapa de diferenciación gonadal, las cuales no tuvieron desarrollo ovárico, evento que podría estar vinculado a una gónada intersexual (ovostesis), caracterizada por una morfología tanto testicular como ovárica (Chen et al., 2017). Bajo este panorama, sería de esperarse que el BPA impacte en la prolongación de la especie, considerando que las hembras con esta condición mueren en las etapas de reproducción (Liu et al., 2017; Zheng et al., 2015). En paralelo, este hecho resulta opuesto al imposex, imposición de características sexuales masculinas en el sistema reproductor femenino de algunos gasterópodos. Sin embargo, ambos evidencian la implicación de los disruptores endocrinos en la conservación de los ecosistemas (Rodríguez-Grimon et al., 2020; Sierra-Marquez et al., 2017).

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra que solo se consideraron artículos enfocados en la disrupción endocrina del BPA de forma general, excluyendo así aquellos que consideraban temas específicos como la infertilidad, intersexualidad, estrés oxidativo, cáncer etc., tanto en animales como humanos. Además, debido al acceso a algunas publicaciones, los autores de la revisión solo pudieron examinar los artículos que estaban de forma abierta en las bases de datos. Por otra parte, los resultados de esta revisión evidencian la necesidad de la realización de más investigaciones centradas en los efectos del BPA en humanos, especialmente en los países en vías de desarrollo donde los sistemas de monitoreo de contaminantes ambientales son laxos, y algunos materiales y utensilios aún incorporan esta sustancia dentro de su fabricación.

5. CONCLUSIÓN

De acuerdo con la evidencia publicada, se sugiere que la exposición ambiental y experimental a BPA tiene efectos de disrupción endocrina a nivel reproductivo, produce obesidad, afecta las hormonas tiroideas, y aumenta el estrés oxidativo en humanos, animales y sus progenies. Por tanto, la presencia ubicua de este contaminante constituye una problemática de interés global en salud pública que requiere de control y monitoreo constante, particularmente en los países donde aún se emplea a escala industrial.

LITERATURA CITADA

- Adoamnei, E., Mendiola, J., Vela-Soria, F., Fernández, M. F., Olea, N., Jørgensen, N., Swan, S. H. & Torres-Cantero, A. M. (2018). Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive parameters in young men. *Environmental Research*, *161*, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.002>
- Ahmed, F., Sarsenbayeva, A., Katsogiannos, P., Aguer, C. & Pereira, M. J. (2020). The effects of bisphenol A and bisphenol S on adipokine expression and glucose metabolism in human adipose tissue. *Toxicology*, *445*, 152600. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2020.152600>
- Akram, R., Iqbal, R., Hussain, R., Jabeen, F. & Ali, M. (2021). Evaluation of Oxidative stress, antioxidant enzymes and genotoxic potential of bisphenol A in fresh water bighead carp (*Aristichthys nobilis*) fish at low concentrations. *Environmental Pollution*, *268*, 115896. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115896>
- Arita, Y., Park, H. J., Cantillon, A., Getahun, D., Menon, R. & Peltier, M. R. (2019). Effect of bisphenol-A (BPA) on placental biomarkers for inflammation, neurodevelopment and oxidative stress. *Journal of Perinatal Medicine*, *47*(7), 741–749. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0045>
- Birla, H., Keswani, C., Rai, S. N., Singh, S. Sen, Zahra, W., Dilynashin, H., Rathore, A. S. & Singh, S. P. (2019). Neuroprotective effects of *Withania somnifera* in BPA induced-cognitive dysfunction and oxidative stress in mice. *Behavioral and Brain Functions*: *BBF*, *15*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12993-019-0160-4>
- Braun, J. M. (2017). Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature Reviews. Endocrinology*, *13*(3), 161–173. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.186>
- Castellini, C., Totaro, M., Parisi, A., D'Andrea, S., Lucente, L., Cordeschi, G., Francavilla, S., Francavilla, F. & Barbonetti, A. (2020). Bisphenol A and Male Fertility: Myths and Realities. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 353. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00353>
- Chen, W., Lau, S.-W., Fan, Y., Wu, R. S. S. & Ge, W. (2017). Juvenile exposure to bisphenol A promotes ovarian differentiation but suppresses its growth – Potential involvement of pituitary follicle-stimulating hormone. *Aquatic Toxicology*, *193*, 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.10.008>
- Chen, Y., Wang, Y., Ding, G., Tian, Y., Zhou, Z., Wang, X., Shen, L. & Huang, H. (2018). Association between bisphenol a exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school-aged girls in Shanghai, China. *Environment International*, *115*, 410–416. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.041>
- Choi, Y. J., Lee, Y. A., Hong, Y. C., Cho, J., Lee, K. S., Shin, C. H., Kim, B. N., Kim, J. I., Park, S. J., Bisgaard, H., Bonnelykke, K. & Lim, Y. H. (2020). Effect of prenatal bisphenol A exposure on early childhood body mass index through epigenetic influence on the insulin-like growth factor 2 receptor (IGF2R) gene. *Environment International*, *143*, 105929. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2020.105929>
- de Andrade, A. L. C., Soares, P. R. L., da Silva, S. C. B. L., da Silva, M. C. G., Santos, T. P., Cadena, M. R. S., Soares, P. C. & Cadena, P. G. (2017). Evaluation of the toxic effect of endocrine disruptor Bisphenol A (BPA) in the acute and chronic toxicity tests with *Pomacea lineata* gastropod. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, *197*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2017.04.002>
- De Toni, L., De Rocco Ponce, M., Petre, G. C., Rtibi, K., Di Nisio, A. & Foresta, C. (2020). Bisphenols and Male Reproductive Health: From Toxicological Models to Therapeutic Hypotheses. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00301>

- Derakhshan, A., Shu, H., Peeters, R. P., Kortenkamp, A., Lindh, C. H., Demeneix, B., Bornehag, C. G. & Korevaar, T. I. M. (2019). Association of urinary bisphenols and triclosan with thyroid function during early pregnancy. *Environment International*, 133, 105123. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2019.105123>
- Di Donato, M., Cerneria, G., Giovannelli, P., Galasso, G., Bilancio, A., Migliaccio, A. & Castoria, G. (2017). Recent advances on bisphenol-A and endocrine disruptor effects on human prostate cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 457, 35–42. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2017.02.045>
- Di Nisio, A. & Foresta, C. (2019). Water and soil pollution as determinant of water and food quality/contamination and its impact on male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*#: *RB&E*, 17(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0449-4>
- Elmetwally, M. A., Halawa, A. A., Tang, W., Wu, G. & Bazer, F. W. (2020). Effects of Bisphenol A on expression of genes related to amino acid transporters, insulin-like growth factor, aquaporin and amino acid release by porcine trophoblast cells. *Reproductive Toxicology*, 96, 241–248. <https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2020.07.008>
- Forner-Piquer, I., Beato, S., Piscitelli, F., Santangeli, S., Di Marzo, V., Habibi, H. R., Maradonna, F. & Carnevali, O. (2020). Effects of BPA on zebrafish gonads: Focus on the endocannabinoid system. *Environmental Pollution*, 264, 114710. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2020.114710>
- Gonsioroski, A., Mourikes, V. E. & Flaws, J. A. (2020). Endocrine Disruptors in Water and Their Effects on the Reproductive System. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1929. <https://doi.org/10.3390/ijms21061929>
- Gupta, S., Guha, P., Majumder, S., Pal, P., Sen, K., Chowdhury, P., Chakraborty, A., Panigrahi, A. K. & Mukherjee, D. (2018). Effects of bisphenol A (BPA) on brain-specific expression of cyp19a1b gene in swim-up fry of *Labeo rohita*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 209, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2018.04.002>
- Hart, R. J., Doherty, D. A., Keelan, J. A., Minaee, N. S., Thorstensen, E. B., Dickinson, J. E., Pennell, C. E., Newnham, J. P., McLachlan, R., Norman, R. J. & Handelsman, D. J. (2018). The impact of antenatal Bisphenol A exposure on male reproductive function at 20–22 years of age. *Reproductive BioMedicine Online*, 36(3), 340–347. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.11.009>
- Huang, M., Liu, S., Fu, L., Jiang, X. & Yang, M. (2020). Bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF induce oxidative stress and biomacromolecular damage in human granulosa KGN cells. *Chemosphere*, 253, 126707. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126707>
- Jain, J., Gupta, N., Mathur, R., Nimesh, S. & Mathur, S. K. (2020). A Study on Impact of BPA in the Adipose Tissue Dysfunction (Adiposopathy) in Asian Indian Type 2 Diabetes Mellitus Subjects. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(4), 451–457. <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00843-y>
- Joensen, U. N., Jørgensen, N., Thyssen, J. P., Szecsi, P. B., Stender, S., Petersen, J. H., Andersson, A. M. & Frederiksen, H. (2018). Urinary excretion of phenols, parabens and benzophenones in young men: Associations to reproductive hormones and semen quality are modified by mutations in the Filaggrin gene. *Environment International*, 121, 365–374. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2018.09.020>
- Kwon, J. A., Shin, B. & Kim, B. (2020). Urinary bisphenol A and thyroid function by BMI in the Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012–2014. *Chemosphere*, 240, 124918. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2019.124918>
- Legeay, S. & Faure, S. (2017). Is bisphenol A an environmental obesogen? *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 31(6), 594–609. <https://doi.org/10.1111/fcp.12300>
- Li, J., Lai, H., Chen, S., Zhu, H. & Lai, S. (2017). Gender differences in the associations between urinary bisphenol A and body composition among American children: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *Journal of Epidemiology*, 27(5), 228–234. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.12.001>
- Li, J., Zhang, W., Zhao, H., Zhou, Y., Xu, S., Li, Y., Xia, W. & Cai, Z. (2020). Trimester-specific, gender-specific, and low-dose effects associated with non-monotonic relationships of bisphenol A on estrone, 17 β -estradiol and estrinol. *Environment International*, 134, 105304. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2019.105304>

- Li, L., Ying, Y., Zhang, C., Wang, W., Li, Y., Feng, Y., Liang, J., Song, H. & Wang, Y. (2019). Bisphenol A exposure and risk of thyroid nodules in Chinese women: A case-control study. *Environment International*, 126, 321–328. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2019.02.026>
- Li, X., Guo, J. Y., Li, X., Zhou, H. J., Zhang, S. H., Liu, X. D., Chen, D. Y., Fang, Y. C. & Feng, X. Z. (2017). Behavioural effect of low-dose BPA on male zebrafish: Tuning of male mating competition and female mating preference during courtship process. *Chemosphere*, 169, 40–52. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2016.11.053>
- Liliana, R., Slawomir, G., Tomasz, J., Joanna, W. & Andrzej, P. (2019). The effects of Bisphenol A (BPA) on sympathetic nerve fibers in the uterine wall of the domestic pig. *Reproductive Toxicology*, 84, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.12.004>
- Liu, K. C., Lau, S.W. & Ge, W. (2017). Spatiotemporal expression analysis of nuclear estrogen receptors in the zebrafish ovary and their regulation in vitro by endocrine hormones and paracrine factors. *General and Comparative Endocrinology*, 246, 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.12.011>
- Liu, Q., Wang, W., Zhang, Y., Cui, Y., Xu, S. & Li, S. (2020). Bisphenol A regulates cytochrome P450 1B1 through miR-27b-3p and induces carp lymphocyte oxidative stress leading to apoptosis. *Fish & Shellfish Immunology*, 102, 489–498. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.05.009>
- Ma, L., Yu, H., Wang, X., Li, D., Zhang, Y., Pei, X., Duan, Z. & Ma, M. (2020). The effects of maternal exposure to BPA during pregnancy on the male reproductive system and the testicular microRNA expression profile. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(14), 17290–17302. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08156-x>
- Manukyan, L., Dunder, L., Lind, P. M., Bergsten, P. & Lejonklou, M. H. (2019). Developmental exposure to a very low dose of bisphenol A induces persistent islet insulin hypersecretion in Fischer 344 rat offspring. *Environmental Research*, 172, 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.009>
- Martínez, R., Navarro-Martín, L., Van Antro, M., Fuertes, I., Casado, M., Barata, C. & Piña, B. (2020). Changes in lipid profiles induced by bisphenol A (BPA) in zebrafish eleutheroembryos during the yolk sac absorption stage. *Chemosphere*, 246, 125704. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125704>
- Meli, R., Monnolo, A., Annunziata, C., Pirozzi, C. & Ferrante, M. C. (2020). Oxidative Stress and BPA Toxicity: An Antioxidant Approach for Male and Female Reproductive Dysfunction. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/antiox9050405>
- Mínguez-Alarcón, L., Hauser, R. & Gaskins, A. J. (2016). Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: a review. *Fertility and Sterility*, 106(4), 864–870. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1118>
- Mínguez-Alarcón, L., Messerlian, C., Bellavia, A., Gaskins, A. J., Chiu, Y. H., Ford, J. B., Azevedo, A. R., Petrozza, J. C., Calafat, A. M., Hauser, R. & Williams, P. L. (2019). Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to reproductive success among women undergoing in vitro fertilization. *Environment International*, 126, 355–362. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2019.02.025>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, T. P. (2009). Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1000097>
- Molina, A., Abril, N., Morales-Prieto, N., Monterde, J., Ayala, N., Lora, A. & Moyano, R. (2018). Hypothalamic-pituitary-ovarian axis perturbation in the basis of bisphenol A (BPA) reproductive toxicity in female zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 156, 116–124. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2018.03.029>
- Morales, M., Martínez-Paz, P., Sánchez-Argüello, P., Morcillo, G. & Martínez-Guitarte, J. L. (2018). Bisphenol A (BPA) modulates the expression of endocrine and stress response genes in the freshwater snail *Physa acuta*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 152, 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.01.034>
- Murata, M. & Kang, J.-H. (2018). Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnology Advances*, 36(1), 311–327. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.12.002>

- Ohore, O. E. & Zhang, S. (2019). Endocrine disrupting effects of bisphenol A exposure and recent advances on its removal by water treatment systems. A review. *Scientific African*, 5, e00135. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2019.e00135>
- Paschoalini, A. L., Savassi, L. A., Weber, A. A., Moreira, D. P., Ribeiro, Y. M., Rizzo, E. & Bazzoli, N. (2021). Evaluation of the oestrogenic potential of oestrone and bisphenol-A on the reproduction of *Astyanax bimaculatus* males after subacute exposure. *Fish Physiology and Biochemistry*, 47(4), 797–810. <https://doi.org/10.1007/s10695-021-00938-5>
- Patisaul, H. B. (2020). Achieving CLARITY on bisphenol A, brain and behaviour. *Journal of Neuroendocrinology*, 32(1), e12730. <https://doi.org/10.1111/jne.12730>
- Pivonello, C., Muscogiuri, G., Nardone, A., Garifalos, F., Provisiero, D. P., Verde, N., de Angelis, C., Conforti, A., Piscopo, M., Auriemma, R. S., Colao, A. & Pivonello, R. (2020). Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*#: *RB&E*, 18(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0558-8>
- Qiu, J., Sun, Y., Sun, W., Wang, Y., Fan, T. & Yu, J. (2020). Neonatal exposure to bisphenol A advances pubertal development in female rats. *Molecular Reproduction and Development*, 87(4), 503–511. <https://doi.org/10.1002/mrd.23329>
- Radwan, M., Wielgomas, B., Dziewirska, E., Radwan, P., Kałużny, P., Klimowska, A., Hanke, W. & Jurewicz, J. (2018). Urinary Bisphenol A Levels and Male Fertility. *American Journal of Men's Health*, 12(6), 2144–2151. <https://doi.org/10.1177/1557988318799163>
- Rahman, M. S. & Pang, M.-G. (2019). Understanding the molecular mechanisms of bisphenol A action in spermatozoa. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 46(3), 99–106. <https://doi.org/10.5653/cepm.2019.00276>
- Rodríguez-Carrillo, A., Mustieles, V., Pérez-Lobato, R., Molina-Molina, J. M., Reina-Pérez, I., Vela-Soria, F., Rubio, S., Olea, N. & Fernández, M. F. (2019). Bisphenol A and cognitive function in school-age boys: Is BPA predominantly related to behavior? *NeuroToxicology*, 74, 162–171. <https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2019.06.006>
- Rodríguez-Grimon, R., Campos, N. H. & Castro, Í. B. (2020). Imposex Incidence in Gastropod Species from Santa Marta Coastal Zone, Colombian Caribbean Sea. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 105(5), 728–735. <https://doi.org/10.1007/s00128-020-03020-7>
- Rubin, B. S., Schaeberle, C. M. & Soto, A. M. (2019). The Case for BPA as an Obesogen: Contributors to the Controversy. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 30. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00030>
- Santoro, A., Chianese, R., Troisi, J., Richards, S., Nori, S. L., Fasano, S., Guida, M., Plunk, E., Viggiano, A., Pierantoni, R. & Meccariello, R. (2019). Neuro-toxic and Reproductive Effects of BPA. *Current Neuropharmacology*, 17(12), 1109–1132. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190726112101>
- Sarria-Villa, R., Gallo-Corredor, J. & Perez, E. (2019). Bisfenol-A: Un contaminante presente en los envases plásticos. *Revista ITTPA*, 1(1), 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.041>
- Shafei, A., Ramzy, M. M., Hegazy, A. I., Husseny, A. K., EL-hadary, U. G., Taha, M. M. & Mosa, A. A. (2018). The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer. *Gene*, 647, 235–243. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2018.01.016>
- Shen, J., Kang, Q., Mao, Y., Yuan, M., Le, F., Yang, X., Xu, X. & Jin, F. (2020). Urinary bisphenol A concentration is correlated with poorer oocyte retrieval and embryo implantation outcomes in patients with tubal factor infertility undergoing in vitro fertilisation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 187, 109816. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2019.109816>
- Sheng, Z., Wang, C., Ren, F., Liu, Y. & Zhu, B. (2019). Molecular mechanism of endocrine-disruptive effects induced by Bisphenol A: The role of transmembrane G-protein estrogen receptor 1 and integrin $\alpha\beta 3$. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 75, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2018.05.002>

- Sierra-Marquez, L., Sierra-Marquez, J., De la Rosa, J. & Olivero-Verbel, J. (2017). Imposex in *Stramonita haemastoma* from coastal sites of Cartagena, Colombia. *Brazilian Journal of Biology*, 78(3), 548–555. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.173301>
- Simonelli, A., Guadagni, R., De Franciscis, P., Colacurci, N., Pieri, M., Basilicata, P., Pedata, P., Lamberti, M., Sannolo, N. & Miraglia, N. (2017). Environmental and occupational exposure to bisphenol A and endometriosis: urinary and peritoneal fluid concentration levels. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 90(1), 49–61. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1171-1>
- Sivaranjanee, R. & Kumar, P. S. (2021). A review on remedial measures for effective separation of emerging contaminants from wastewater. *Environmental Technology & Innovation*, 23, 101741. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.101741>
- Son, S., Nam, K., Kim, H., Gye, M. C. & Shin, I. (2018). Cytotoxicity measurement of Bisphenol A (BPA) and its substitutes using human keratinocytes. *Environmental Research*, 164, 655–659. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.03.043>
- Sonavane, M. & Gassman, N. R. (2019). Bisphenol A co-exposure effects: a key factor in understanding BPA's complex mechanism and health outcomes. *Critical Reviews in Toxicology*, 49(5), 371–386. <https://doi.org/10.1080/10408444.2019.1621263>
- Song, D., Wu, G., Wei, Q. & Shi, F. (2019). Bisphenol A attenuates thyroxine - induced apoptosis in ovarian granulosa cells of pigs. *Reproduction in Domestic Animals*, 54(6), 864–872. <https://doi.org/10.1111/rda.13436>
- Soundararajan, A., Prabu, P., Mohan, V., Gibert, Y. & Balasubramanyam, M. (2019). Novel insights of elevated systemic levels of bisphenol-A (BPA) linked to poor glycemic control, accelerated cellular senescence and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 458(1–2), 171–183. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03540-9>
- Spöndly-Nees, E., Boberg, J., Ekstedt, E., Holm, L., Fakhrzadeh, A., Dunder, L., Kushnir, M. M., Lejonklou, M. H. & Lind, P. M. (2018). Low-dose exposure to Bisphenol A during development has limited effects on male reproduction in midpubertal and aging Fischer 344 rats. *Reproductive Toxicology*, 81, 196–206. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.08.007>
- Tomza-Marciniak, A., Stepkowska, P., Kuba, J. & Pilarczyk, B. (2018). Effect of bisphenol A on reproductive processes: A review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *Journal of Applied Toxicology# JAT*, 38(1), 51–80. <https://doi.org/10.1002/jat.3480>
- Wang, Q., Yang, H., Yang, M., Yu, Y., Yan, M., Zhou, L., Liu, X., Xiao, S., Yang, Y., Wang, Y., Zheng, L., Zhao, H. H. & Li, Y. (2019). Toxic effects of bisphenol A on goldfish gonad development and the possible pathway of BPA disturbance in female and male fish reproduction. *Chemosphere*, 221, 235–245. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2019.01.033>
- Yang, T. C., Peterson, K. E., Meeker, J. D., Sánchez, B. N., Zhang, Z., Cantoral, A., Solano, M. & Tellez-Rojo, M. M. (2017). Bisphenol A and phthalates in utero and in childhood: association with child BMI z-score and adiposity. *Environmental Research*, 156, 326–333. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2017.03.038>
- Zhang, Y., Guan, Y., Zhang, T., Yuan, C., Liu, Y. & Wang, Z. (2018). Adult exposure to bisphenol A in rare minnow *Gobiocypris rarus* reduces sperm quality with disruption of testicular aquaporins. *Chemosphere*, 193, 365–375. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.11.034>
- Zhang, Y. H., Wei, F., Zhang, J., Hao, L., Jiang, J., Dang, L., Mei, D., Fan, S. S., Yu, Y. & Jiang, L. (2017). Bisphenol A and estrogen induce proliferation of human thyroid tumor cells via an estrogen-receptor-dependent pathway. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 633, 29–39. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2017.09.002>
- Zhang, Y., Mi, K., Xue, W., Wei, W. & Yang, H. (2020). Acute BPA exposure-induced oxidative stress, depressed immune genes expression and damage of hepatopancreas in red swamp crayfish *Procambarus clarkii*. *Fish & Shellfish Immunology*, 103, 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.04.032>
- Zheng, B., Liu, R., Liu, Y., Jin, F. & An, L. (2015). Phenolic endocrine-disrupting chemicals and intersex in wild crucian carp from Hun River, China. *Chemosphere*, 120, 743–749. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.10.049>

Ziv-Gal, A. & Flaws, J. A. (2016). Evidence for bisphenol A-induced female infertility: a review (2007-2016). *Fertility and Sterility*, 106(4), 827–856. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.027>

ENLACE ALTERNATIVO

<https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/riaa/article/view/4691> (html)

<https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/riaa/article/view/4691/5611> (pdf)