

Bisfenol-A: un ejemplo paradigmático en alteración endocrina

Mariana F. Fernández

Universidad de Granada
marieta@ugr.es

Desde la definición de alteradores endocrinos en la conferencia de Wingspread en el año 1991, los avances en esta área han sido muchos y el conocimiento científico tanto desde el punto de vista de la ecología como de la epidemiología ha progresado de manera exponencial en estos 25 años. No obstante, aún quedan aspectos que necesitan ser investigados en profundidad como por ejemplo la existencia de umbrales de seguridad y de curvas dosis-respuesta no monotónicas, los mecanismos involucrados en la exposición a bajas dosis, la importancia de considerar periodos críticos de exposición, y/o la necesidad de incorporar en los diseños experimentales la exposición a múltiples compuestos que podrían actuar a través de mecanismos de acción comunes.

Uno de los alteradores endocrinos de mayor producción mundial es, sin lugar a dudas, bisfenol-A [(BPA; 2,2-(4,4'-dihidroxidifenil) propano, ó 4,4'-isopropilidendifenol o 2,2'-bis (4-hidroxifenil) propano], lo que ha favorecido que la exposición a este compuesto, tanto humana como animal, sea hoy en día generalizada. Esta ubicuidad medioambiental se ha visto acompañada por una atención considerable en los últimos años, por parte de científicos, gobiernos, medios de comunicación y público en general.

El uso principal de BPA es como intermedio de reacción en la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi. Los plásticos de policarbonato tienen múltiples usos como por ejemplo en envases alimenticios, botellas de agua y biberones, en la producción de compact discs, DVDs o distintos utensilios médicos. 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, y también en las tuberías de abastecimiento de agua. En menor medida, BPA se emplea en la producción de resinas de poliéster, resinas de polisulfona, resinas de poliácilato y retardantes de llama, o como aditivo en la manufactura de otros muchos productos. También se utiliza en la fabricación de plásticos de polivinilo y se encuentra en el papel térmico reciclado. Algunos polímeros usados en selladores dentales y composites contienen BPA.

A) Mecanismos de acción: Bisfenol-A es un demostrado alterador endocrino, diseñado para tal efecto por Dodd & Lawson (1938)¹, que mimetiza la acción de los estrógenos^{2,3}. BPA era considerado hasta hace relativamente poco

tiempo un estrógeno medioambiental sintético débil, debido a su relativamente baja afinidad por el receptor estrogénico nuclear comparado con estradiol [EC50 = 2.7×10^{-7} M para BPA, 1.6×10^{-13} M para estradiol]⁴. Sin embargo, estudios más recientes han revelado que BPA es un potente estrógeno sintético que puede estimular la respuesta celular a través de múltiples mecanismos de acción iniciados fuera del núcleo donde los receptores estrogénicos no actúan como factores de transcripción, incluso a concentraciones por debajo de las que se habían establecido necesarias para unirse a receptores nucleares estrogénicos "clásicos"^{5,6}. Así, BPA modifica el funcionamiento de células implicadas en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, adipocitos y células β -pancreáticas⁶. BPA se comporta también como un antagonista tiroideo que interfiere con las hormonas tiroideas uniéndose al receptor hormonal e impidiendo la unión de la hormona T3⁴.

B) Niveles de exposición humana: En la última década, numerosos estudios han tratado de monitorizar los niveles de exposición a BPA en el hombre, utilizando para ello 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 de tejido⁷. Los estudios han concluido que la mayoría de la población está expuesta a este monómero del plástico. De particular interés son los niveles que se han encontrado en sangre de mujeres embarazadas y 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.

De acuerdo con la toxicología clásica, BPA debería ser inocuo a las concentraciones a las que los humanos están expuestos. La mayoría de los estudios descritos concluyen que la exposición del hombre a BPA es extremadamente baja, generalmente por debajo de cualquier límite legal establecido. Sin embargo, no todos los autores consultados coinciden en estas estimaciones. Así, Kang y colaboradores han estimado que la dosis humana diaria de BPA está por debajo de 1 μ g/Kg de peso corporal/día teniendo en cuenta todas las posibles vías de exposición (aire-agua-suelo-dieta)⁸. Alternativamente, la European Commission's Scientific Committee on Food

(2002) estima que la exposición a BPA es de 0,48-1,6 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso corporal/día, aunque considera solamente las fuentes alimentarias. Por su parte, la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) determinó como Límite Específico de Migración para la protección de los consumidores en la Unión Europea, 3 mg de BPA por Kg de alimento (3 ppm). Distintos estudios toxicológicos han determinado que la dosis máxima tolerada de BPA por el hombre es de 1000 mg/Kg/día. La ingesta diaria tolerable (TDI) para BPA se ha establecido en 0,05 mg/Kg de peso corporal, tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos, mientras que Canadá establece una ingesta diaria tolerable provisional (pTDI) inferior, concretamente de 0,025 mg/Kg de peso corporal.

Sin embargo, los niveles de BPA medidos en las diferentes matrices biológicas de la población (suero, orina y otros tejidos), están dentro del rango descrito como causante de efectos en animales de laboratorio, así como en ensayos *in vitro*. Por lo tanto, es perfectamente posible, e incluso probable, que estos niveles sean biológicamente activos, con potencial obvio de causar enfermedades ó disfunciones particulares en el hombre.

C) Vías de exposición humana: Según los datos disponibles en la bibliografía científica, la principal fuente de exposición a BPA es a través de la dieta⁹, aunque otras vías de exposición como el aire, el polvo y el agua (incluyendo el contacto cutáneo durante el baño) no deben ser descartadas. La exposición a BPA es generalizada y tiene su origen en muy variadas fuentes en el medio ambiente. Numerosos productos de consumo contienen y liberan BPA. El contenido en BPA ha sido medido en contenedores de comida, resinas epoxi, plásticos, biberones y selladores dentales, y las tasas de lixiviado han sido cuantificadas bajo condiciones normales de uso. De igual forma, BPA ha sido detectado en un amplio rango de alimentos envasados en latas con resinas epoxi. Además, ha sido descrito como un contaminante habitual en agua potable, agua del mar, aguas residuales, aire y partículas de polvo. Todos estos estudios han permitido estimar y definir cuál es el grado de exposición humana a través de productos de consumo, determinando que esta oscila entre $<1 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ y $5 \mu\text{g} /\text{Kg}/\text{día}$ (0,325 mg/día/adulto). No obstante, para poder explicar los niveles circulantes en humanos hasta ahora publicados los modelos farmacocinéticos sugieren que se requeriría una ingesta oral superior a 100 mg/Kg/adulto. Esta discrepancia podría explicarse bien porque: i) la exposición a BPA sea mucho mayor de lo que se ha sugerido, o ii) a largo plazo, la exposición continua ocasionaría bioacumulación de este compuesto, lo que supondría niveles de BPA que no están representados por ninguno de los actuales modelos de metabolismo de

BPA propuestos, basados en administraciones agudas y únicas¹⁰⁻¹².

D) BPA y salud humana: La mayor parte de los estudios publicados sobre efectos de BPA en animales de experimentación, realizados tanto en el ámbito académico como de financiación gubernamental, confirman los efectos a bajas dosis. Sin embargo, prácticamente el 100 % de los estudios financiados por la industria no advierten de ningún tipo de efecto adverso. Esta extraordinaria disparidad, virtualmente imposible de atribuir a variaciones del azar, es un rasgo característico de la literatura sobre los efectos del BPA a los niveles de exposición humana actual, y aumenta la controversia en este campo del conocimiento.

Algunos grupos de investigación, han evidenciado alteraciones importantes en la estructura y la función del sistema reproductivo y de la glándula mamaria en fetos expuestos a dosis de BPA 4000 veces menores que las dosis necesarias para producir efectos uterotrópicos en el animal adulto o pre-púber^{13,14}. Otros autores han evidenciado igualmente efectos muy diversos a dosis consideradas como seguras; por ejemplo: incremento del volumen de la glándula prostática y cáncer de próstata, alteración del desarrollo y de la organización tisular en la glándula mamaria y cáncer de mama, modificación de la diferenciación sexual en el cerebro, morfología vaginal alterada e inducción de ciclicidad menstrual, pubertad precoz, aumento de peso corporal, malformaciones genitales, etc⁴.

Debido a su elevada disponibilidad en el entorno y su alta actividad hormonal en respuestas específicas, tanto *in vitro* como *in vivo*, los efectos adversos de BPA sobre la salud humana son verosímiles y esperados. De hecho, se ha sugerido que la exposición a BPA, junto a otros alteradores endocrinos, durante momentos críticos del desarrollo, puede ser la causa subyacente de la creciente incidencia de infertilidad (bajo recuento espermático, descenso de la calidad del esperma), de alteraciones relacionadas con las hormonas, incluyendo síndrome de ovarios poliquísticos y obesidad, así como de participar en patologías más complejas (cáncer de testículo, próstata, mama, útero, ovario, etc.), observadas en las poblaciones expuestas de Europa y Estados Unidos en los últimos 50 años.

La pregunta que hay que hacerse es si BPA es seguro, y si no lo es, qué medidas deberían de adoptarse para proteger la salud de los ciudadanos. La respuesta a estas cuestiones implica una evaluación crítica del proceso histórico utilizado para definir y evaluar la seguridad de los nuevos compuestos químicos de síntesis, impulsada

por el nuevo conocimiento científico, junto con la reforma de las medidas legislativas que regulan y limitan la exposición a contaminantes medioambientales.

14. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA et al. Perinatal exposure to low doses of bisphenol-A affects body weight, patterns of estrous cyclicity and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* 2001;109:675-80.

REFERENCIAS

1. Dodds EC, Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 1936;137:996.
2. Krishnan AV, Starhis P, Permuth SF et al. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 1993;132:2279-86.
3. Perez P, Pulgar R, Olea-Serrano F et al. The estrogenicity of bisphenol A-related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxy groups. *Environ Health Perspect* 1998;106(3):167-74.
4. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C et al. Bisphenol-A and the great divide: A review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 2009;30(1):75-95.
5. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S et al. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355(2):201-7.
6. Soriano S, Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M et al. Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor β . *PLoS One* 2012;7(2):e31109.
7. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M et al. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007;24:139-77.
8. Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology* 2006;226:79-89.
9. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK et al. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environ Res* 2007;103:9-20.
10. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of Bisphenol A at level of human exposure. *Endocrinology* 2006;147:S56-S69.
11. Fernández MF, Arrebola JP, Taoufiki J et al. Bisphenol A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol* 2007;24:259-64.
12. Stahlhut RW, Welshons W, Shanna SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial non-food exposure, or both. *Environ Health Perspect* 2009;117(5):784-6.
13. Vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect* 2005;113:926-33.