

El Bisfenol A (BPA), análisis de sus efectos en el ser humano

Bisphenol A (BP), analysis of its effects in humans

Guerrero Salazar, William¹ y Ardila Martínez, Jenny Cristina²
Fundación Universitaria de San Gil, UNISANGIL, Facultad de Ciencias Naturales e Ingeniería
Programa Ingeniería Ambiental
San Gil, Colombia

wguerrero@unisangil.edu.co
jennyardila@unisangil.edu.co

Fecha de recepción: 27 de abril de 2016
Fecha de aceptación: 16 de junio de 2017

Resumen - Este artículo de revisión explora los diversos efectos en el ser humano del Bisfenol A (BPA), sustancia que actúa como interruptor o disruptor endocrino (en inglés EDC, Endocrine Disrupting Chemicals). El BPA fue desarrollado inicialmente como una hormona sintética que luego se usó para hacer plástico y revestir envases de alimentos y bebidas. La principal vía de contaminación del BPA al cuerpo humano es por la vía digestiva; también se presenta contaminación por vía dérmica, pero en menor frecuencia y concentración. La principal vía por la que el BPA ingresa al cuerpo humano es digestiva, aunque también puede ocurrir, en menor concentración, por vía dérmica. Entre sus principales efectos se encuentran alteraciones físicas y psicológicas, en donde se destacan: cambios en el desarrollo mamario, adelantado en la pubertad femenina, anomalías en el aparato reproductor masculino, resistencia a la insulina, obesidad, y agresividad, entre otros. Por esta razón, es importante que las autoridades reguladoras en el tema de calidad y preservación de la salud humana alerten a los consumidores sobre las consecuencias del uso de elementos con BPA. Medidas como la implementación de etiquetas en envases de alimentos y bebidas indicando el adecuado manejo pueden evitar la alteración y movilización del BPA.

Palabras clave - Bisfenol A, disruptor endocrino, hormona sintética, movilización del BPA.

Abstract - This analysis explores the diverse effects Bisfenol A (BPA) has in human beings. This substance acts like an endocrine disruptor. It was developed as a synthetic hormone that back then was used for doing plastic and covering packs of food and drinks. The main way for BPA to enter to the human body is through the digestive system, though it can also happen in a minor concentration by air, dust and water through the skin. Between its main effects can be found: changes in the mammary development,

advancement in the feminine puberty, anomalies in the male reproductive system, aggressiveness, resistance to the insulin and obesity, among others. It is important that both, authorities and consumers, stay alerted on the consequences of using BPA goods. In addition, it is necessary to demand food and drinks tags, which show instructions for an appropriate managing to avoid the mobilization of BPA into the substances containers have.

Keywords - Bisfenol A, disrupt endocrine, synthetic hormone, mobilization of the BPA.

I. INTRODUCCIÓN

Los efectos generalizados de los entornos de la vida temprana son cada vez más evidentes en estudios de experiencias sociales, nutricionales y fisiológicas. Sin embargo, el medio ambiente también está saturado de productos químicos que tienen un importante potencial para interferir con las funciones biológicas normales y causar efectos adversos a la salud. Algunos de estos se conocen como compuestos interruptores o disruptores endocrinos (EDC, por su nombre en inglés Endocrine Disrupting Chemicals), presentes como sustancias químicas en el medio ambiente que imitan o inhiben la acción de las hormonas endógenas, y tienen el potencial de alterar la estructura y funciones del sistema endocrino de las personas expuestas [1]. Los efectos más preocupantes de los EDC ocurren en los hijos de madres expuestas durante el embarazo y la lactancia, los que pueden generarse incluso a partir de la exposición a bajas dosis [2].

¹ Ingeniero Agrícola, Administrador de Empresas, UNISANGIL; Especialista en Química Ambiental, Magister en Ingeniería Ambiental, Universidad Industrial de Santander. Docente investigador, UNISANGIL

² Ingeniera Ambiental, UNISANGIL. Especialista en Química Ambiental, Universidad Industrial de Santander. Investigador, UNISANGIL

En este artículo de revisión, se desarrolla un análisis de un importante número de documentos científicos que demuestran los efectos nocivos del BPA en la salud de seres vivos; estos trabajos de investigación han sido la base para gran parte de las regulaciones existentes en países europeos, donde se establece el manejo de productos y envases que contienen esta sustancia, lo cual se han constituido en una fuente de información esencial para que diversos estados de Europa tomen medidas sobre los permisos a la difusión de productos y recipientes que contienen esta sustancia. La importancia de este artículo se centra en informar a los consumidores acerca de los efectos del BPA en la salud humana y cómo ingresa al organismo, pero especialmente en lo relevante de reconocer las características no solo del producto que se consume, sino también conocer los materiales de los envases o empaques que los almacenan y el uso adecuado de los mismos.

II. ¿QUÉ ES EL BISFENOL A Y EN DÓNDE SE ENCUENTRA?

El Bisfenol A (BPA), es un compuesto químico industrial usado para la fabricación de polímeros plásticos y revestimientos, principalmente policarbonato y resinas epoxi, que evita la proliferación de bacterias en alimentos y la oxidación de latas [3]. A esta sustancia se expone a través de los alimentos y bebidas, o del aire, el polvo o el agua. Aunque el BPA es un EDC para el cual la evaluación de riesgo ha resultado ser polémica. Se han llegado a conclusiones con respecto a riesgos para la salud del BPA que varían entre "no hay ningún riesgo para ninguna parte de la población" a "existe un riesgo para toda la población"[4].

El (BPA) fue desarrollado en 1891 como una hormona sintética de estrógeno a la que se le dio uso general en la década de los cincuenta, cuando los científicos se dieron cuenta que se podía usar para hacer plástico reutilizable y latas para envasar alimentos y bebidas [5].

El BPA se utiliza en los envases de alimentos (botellas, recipientes de microondas, forros de alimentos enlatados y bebidas), también en artículos no alimentarios, incluidas pinturas, dispositivos médicos de PVC (son las siglas de "Polyvinyl chloride" en español significa "policloruro de vinilo", el cual es un plástico que surge a partir del cloruro de vinilo), revestimientos de superficie, papel térmico, piezas de electrónica, empastes dentales y retardantes de llama [6]. La cantidad de BPA filtrada de los envases de alimentos y bebidas es mayor si esos alimentos y líquidos están calientes o hirviendo. Si los envases de alimentos o las botellas están rayados o dañados, quizá se libere más BPA. Las comidas preparadas, que solo necesitan ser calentadas para consumirse y están empacadas en bandejas de plástico desechables, también son una ruta de exposición a este contaminante [7].

Asimismo, es uno de los productos químicos de mayor volumen producidos en todo el mundo, con más de 8 mil millones de libras producidas cada año y más de 100 toneladas liberadas a la atmósfera por la producción anual, basados en datos de 2005 y 2006 aproximadamente 1,15 millones de toneladas al año se utilizan en la Unión Europea. En los EE.UU. la producción estimada de BPA en 2004 fue de aproximadamente 1 millón de toneladas [8].

III. ¿CÓMO ES INCORPORADO EN EL CUERPO HUMANO?

Es conocido que la principal vía por la que el Bisfenol A llega al cuerpo humano es digestiva [9], cuando los alimentos entran en contacto con materiales que contienen BPA, como los utensilios de mesa, contenedores de plástico para alimentos, latas de alimentos y bebidas recubiertas de resinas epoxi. Concentraciones medidas de BPA en la sangre humana, orina y otros tejidos confirman que la exposición está muy extendida en la población humana. Sin embargo, las opiniones difieren en cuanto a cuál es el biomarcador más apropiado para medir la exposición al BPA [10].

Se han realizado investigaciones intentando, por ejemplo, evaluar la exposición de los niños pequeños al BPA en las casas y en las guarderías [11], detectándose la sustancia en las muestras de aire dentro y fuera de los edificios, en el polvo doméstico y en el suelo del área de juego. También, por supuesto, en la comida y la bebida. Los autores de uno de estos estudios estimaban que la exposición media al BPA para estos niños era de 42.98 ng/ kg por día. En otro estudio, se constató la presencia de BPA en buena parte de las muestras de aire dentro de los edificios, en las toallitas de manos, en la comida y en la bebida, llegando a la conclusión de que el 99% de la exposición al Bisfenol A de los niños estudiados provenía de la dieta, estimándose esta fuente de exposición en 52-74 ng/kg diarios, mientras que la exposición por inhalación se estimó en 0.24-0.41 ng/kg por día.

En relación con la principal vía de incorporación al cuerpo, específicamente sobre la contaminación de diferentes tipos de alimentos enlatados se han llevado las más variadas investigaciones. Por ejemplo, fórmulas para niños [12], vegetales enlatados [13], pescado [14], incluso latas de comida para mascotas [15].

Determinados factores como el tiempo de envasado, la temperatura o la naturaleza de los alimentos contenidos, pueden incrementar la liberación de la sustancia.

Sobre cómo el calor o los alimentos contenidos pueden disparar la migración del BPA, hay estudios muy interesantes como el realizado por científicos de la Miyazaki University (Japón) [16] o el de las Universidades de Nagasaki o Kumamoto [17]. En este último, al calentar a 100

grados centígrados el agua contenida en una de estas latas la concentración de BPA en el agua creció de 1.7 a 55.4 veces (con una media de 18.2x).

IV. EFECTOS DEL BISFENOL A EN LA SALUD HUMANA

La preocupación radica en la evidencia científica de que el BPA es una sustancia que actúa como disruptor endocrino, esto es, como una sustancia que altera el sistema hormonal de los seres vivos, seres humanos incluidos.

Una nutrida literatura científica ha asociado la exposición a esta sustancia, frecuentemente a niveles de concentración por debajo de las dosis de referencia establecidas por agencias como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), a las más diversas alteraciones. Entre ellas, abortos espontáneos, alteraciones del comportamiento, déficit de atención e hiperactividad, diabetes, obesidad o enfermedades cardiovasculares. También con problemas de fertilidad, adelanto de la pubertad, endometriosis y, probablemente, cáncer de próstata o de mama [18].

Son muchos los estudios que han asociado el BPA con los más diversos problemas sanitarios, muchas veces a niveles bajísimos de concentración, muy inferiores a las actuales dosis de referencia que han establecido algunas agencias reguladoras, como la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de EE.UU o la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

Entre las alteraciones detectadas en estudios realizados en animales con afán de prever posibles efectos sobre las personas figuran: cambios en el desarrollo mamario que en algún caso podrían tener que ver con una mayor propensión a la aparición de cánceres [19], adelanto de la pubertad en hembras [20], aparición de anomalías en el aparato reproductor masculino (como aumento del tamaño u otras modificaciones de la próstata [21], peor calidad espermática [22]), alteraciones de conducta [23], como mayor agresividad [24], hiperactividad [25], o deficiente cuidado de las crías [26], así como a la generación de la resistencia a la insulina que puede preceder a la diabetes tipo 2 [27].

Concentraciones urinarias de BPA detectadas en una población general humana han sido asociadas a problemas importantes de salud. Muestra de ello es la investigación publicada en el año 2008 en la *Journal of the American Medical Association (JAMA)* que establecía una asociación entre los niveles detectados de este contaminante y la diabetes tipo 2, concentraciones anormales de los enzimas del hígado y problemas cardiovasculares [28].

También, tras haberse reportado efectos sobre el embarazo a dosis frecuentemente detectadas en el cuerpo humano, se han realizado estudios que han mostrado la

presencia de esta sustancia contaminante en el entorno intrauterino [29]. Otras investigaciones han asociado el BPA a problemas en el aparato reproductor de las mujeres como diferentes anomalías ováricas [30]. Entre ellas el síndrome de Stein-Leventhal o también conocido como ovarios poliquísticos, tantas veces asociados a infertilidad femenina [31], como también lo está la endometriosis, que también ha sido asociada a la exposición al Bisfenol A [32].

Asimismo, se han realizado estudios epidemiológicos en personas, tras haberse constatado efectos sobre animales a concentraciones singularmente bajas [33], que han concluido, por ejemplo, que aquellas mujeres con unos niveles más altos de BPA en la sangre tenían un historial mayor de abortos espontáneos, en algunos casos ligados a anomalías cromosómicas (como la aneuploidía, asociada también por ejemplo al síndrome de Down y a algunos cánceres) [33].

Incluso cada vez va habiendo más investigaciones que asocian el BPA con la obesidad [34]. Investigaciones diversas han mostrado efectos de las sustancias *in vitro* en la diferenciación de los adipocitos, la acumulación de lípidos, o el transporte de la glucosa, por ejemplo). Cada vez hay más evidencia de que la exposición en las primeras etapas de la vida a una serie de sustancias que, como el BPA, actúan como EDC, puede estar implicada en el desarrollo del problema [35]. Una de las investigaciones más recientes, publicada también en la prestigiosa *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, concluía que las concentraciones urinarias de BPA estaban significativamente asociadas con la obesidad en un estudio realizado sobre niños y adolescentes [36]. Las más diversas investigaciones con animales no hacen más que mostrar resultados que señalan hacia estos posibles efectos del Bisfenol A [37].

Entidades como el Programa Nacional de Toxicología o la propia FDA de EE.UU. han expresado su preocupación por los efectos que el BPA podría (o pudiese) tener sobre el desarrollo del sistema nervioso. Numerosas investigaciones sobre animales, como roedores o primates, sustentan esta preocupación [38].

Otras investigaciones han asociado la exposición a sustancias como el BPA a posibles problemas reproductivos en los hombres [39]. Por ejemplo, los estudios sobre trabajadores expuestos que muestran una mayor incidencia, entre otras cosas, de problemas de erección y eyaculación [40] asociados a niveles bastante bajos de concentración de la sustancia.

Por otra parte, una investigación presentada durante el encuentro anual de las Sociedades Académicas de Pediatría en Denver (USA) mostraba que aquellas mujeres embarazadas que tenían en sus cuerpos unos niveles un poco

más altos de Bisfenol A, tenían el doble de riesgo de que sus hijos tuvieran síntomas asmáticos a los 6 meses de edad [41].

Igualmente existen varias evaluaciones recientes sobre el riesgo que significa para la salud el BPA. El formato y la estructura de estas evaluaciones varían dependiendo de qué tipo de autoridad llevó a cabo la evaluación y el uso final previsto. Algunos fueron llevados a cabo por los organismos reguladores con el propósito de la evaluación del margen de seguridad o la propuesta de una ingesta diaria tolerable (TDI). Otros se llevaron a cabo por grupos financiados por el gobierno con el fin de responder a preguntas específicas sobre posibles riesgos para la salud humana.

Es importante destacar que como resultado de la exposición a fuentes dietéticas y otros, la mayoría de las personas tienen BPA detectado en la orina, a pesar de sus diferentes estilos de vida [42]. Además, se ha relacionado con varios trastornos endocrinos incluyendo la pubertad precoz, dependiente de hormonas tumores como el cáncer de próstata y de mama, y varios trastornos metabólicos como la obesidad, diabetes y síndrome de ovario poliquístico en estudios humanos [42].

Desde un punto de vista cardiovascular, numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la exposición al BPA se asocia a hipertensión y daño vascular. En una muestra representativa de la población adulta de EE.UU. encontraron que altos valores de BPA en la excreción se asocian a hipertensión arterial de forma independiente de otros factores de riesgo tradicionales [43].

Una opinión pública europea sobre la exposición de los consumidores al BPA a través de la dieta está disponible en el Comité científico de la alimentación (SCF) [44]. En 2006, la European Food Safety Authority (EFSA) publicó un dictamen sobre el BPA [45]. La EFSA evaluó la exposición de la población en general a través de los alimentos, y particularmente la exposición de los lactantes, y se centró en la carcinogenicidad y toxicidad reproductiva.

Otro estudio en el Reino Unido evaluó 758 casos de enfermedad coronaria y 861 sujetos controles con un seguimiento de 10,8 años y demostraron una asociación significativa entre una alta excreción urinaria de BPA y episodios de enfermedad coronaria [46]. Resultados similares han sido publicados por la National Health and Nutritional Survey (NHANES) de EE.UU., 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 [47].

Adicionalmente, diversas investigaciones han demostrado que la exposición prenatal a BPA se asocia con

cambios en la función hipotalámica eje gonadal pituitario, el desarrollo mamario y la función cognitiva, así como los comportamientos específicos en la sexualidad de la descendencia. La restricción del crecimiento fetal es la segunda causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal, seguido solamente por la prematuridad. Los bebés que sufren de bajo peso al nacer tienen mayor morbilidad y mortalidad perinatal [48].

Estudios recientes han demostrado que la exposición prenatal a concentraciones elevadas de BPA provoca aumento en el riesgo de un menor peso al nacer y un tamaño más pequeño para la edad gestacional, especialmente en los bebés de sexo masculino [49]. También se ha comprobado factores de riesgo de criptorquidia [50].

Además, el riesgo de muerte neonatal para los bebés que pesan 2,000-2,499 gramos al nacer es 4 veces superior a la de los bebés que pesan 2,500-2,999 gramos y 10 veces más alto que para los bebés que pesan 3,000-3,499 gramos. Estos datos observacionales son consistentes con la hipótesis de que el aumento de incidencia en la restricción de crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer entre los afroamericanos es causado, al menos en parte, por el aumento de la exposición a disruptores endocrinos como BPA [51].

Por otra parte, se encuentran estudios de carcinogenicidad, de promoción de tumores, de mutagenicidad y estudios de inhibición de tumor en la base de datos Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS), donde se observa, como ya se había mencionado, tanto resultados positivos como negativos. Al observar los resultados de los estudios de carcinogenicidad disponibles en CCRIS se refleja nuevamente esta variación en los resultados ya que de los seis estudios presentados, dos dan resultados negativos, uno positivo y tres resultados equívocos, en todos estos estudios la vía de ingreso del BPA en las ratas o ratones fue oral a excepción del ensayo con resultados positivos el cual se utilizó como vía una bomba osmótica, en cuanto a las dosis y el tiempo de exposición los seis estudios son comparables.

En la tabla 1, se exponen algunos de los resultados obtenidos en estudios realizadas en la Comunidad Económica Europea y los Estados Unidos de América.

TABLA 1. DATOS EXPERIMENTALES DE EVALUACIONES DE RIESGO DEL BPA [4]

Evaluación de riesgo	Estudio crítico	Efecto crítico	NOAEL ^{ooo} Mg/kg/day	Factor de evaluación	Menor MOS/MOE ^{oooo}	TDI μ/Kg +	Máxima exposición estimada
SCF 2002*	Reproductivo de las ratas por vía oral	Reducción del peso corporal adulto y de las generaciones descendientes y reducción del peso de órganos en la descendencia	5	500	-	10	1,6
ECB 2003**	Reproductivo de las ratas por vía oral	Reducción del tamaño de la camada	50	-	MOS 725	-	69
AIST 2005***	Reproductivo de las ratas por vía oral	Reducción del aumento de peso en adultos	5	100	MOS 1200	-	4,1
EFSA 2006 Y 2008****	Reproductivo de las ratas por vía oral y ratones por vía oral	Reducción del tamaño de la camada Reducción del peso corporal en ratas adultas y de las generaciones descendientes y reducción de peso de órganos de ratas. Efectos en Hígado de ratones adultos	50 5	100	-	50	13
Chapel Hill 2007	Bajas dosis de los estudios evaluados	Efectos sobre el desarrollo del cerebro, el comportamiento y la reproducción masculina	< 0,002	-	-	-	1500
ECB 2008	Reproductivo de las ratas y ratones por vía oral	Reducción del tamaño de la camada en ratas. Efectos en los riñones y el hígado, aumenta ligeramente la duración de la gestación, la reducción de peso corporal cachorro, un ligero aumento en la incidencia de los testículos no descendidos y retraso en la adquisición de la separación del prepucio en los ratones. Reducción el peso corporal y la ganancia de peso y cambios en el peso de órganos en las ratas. Efectos en el hígado en ratones adultos	50 5	70 (efectos sobre el peso corporal y el riñón) 175 (efectos en el hígado), 40 (efectos en la reproducción)	-	MOS 1163	43
Health Canadá 2008	Reproductivo de las ratas y ratones por vía oral	Reducción del tamaño de la camada en ratas. Retraso en la adquisición de la separación del prepucio y ligero aumento en la incidencia de los testículos no descendidos en los ratones.	50	-	MOE 1160	-	4,3
NTPCERHR 2008 ^o	Reproductivo de las ratas por vía oral	Retraso en la adquisición de la separación del prepucio	4,75	-	-	-	4,7
US FDA 2008 ^{oo}	Reproductivo de las ratas y ratones por vía oral	Reducción del peso del cuerpo adulto y la ganancia de peso en ratas. Efectos en el hígado en ratones adultos. Reducción del peso del ovario, el número de espermatozoides y el tamaño de camada y la permeabilidad del retraso en la vagina y la separación del prepucio en las ratas. Efectos sobre el desarrollo en ratones	5 50	1000	MOS 2066	-	2,42

* SCF: Comité Científico de la Alimentación

** ECB: Oficina Europea de Sustancias Químicas

*** AIST: Instituto Superior de Ciencia y Tecnología

**** EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

^o NTP-CERHR: Programa Nacional de Toxicología Centro de Evaluación de Riesgos para la Reproducción Humana

^{oo} US FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos

^{ooo} NOAEL: Ningún nivel de efecto adverso observado

^{oooo} MOS/E: Margen de seguridad / exposición

+ T/ADI: Ingestión diaria tolerable / aceptable

Finalmente, el uso de materiales dentales para rellenos fue estimulado por la demanda de restauraciones estéticas y por la preocupación acerca de los posibles efectos neurotóxicos del mercurio que contienen los empastes de amalgama. La problemática de estos nuevos materiales es su contenido de BPA, la evidencia es fuerte que los selladores dentales a base de resina podrían mejorar la salud oral, pero la exposición al BPA a partir de estos materiales debe ser controlada para minimizar sus efectos [52].

Los ensayos con bacterias para los estudios de mutagenicidad (16 por estándar plates y 14 por preincubación) dieron negativos. También se presentan dos estudios de mutagenicidad con Eritrocitos policromáticos de médula ósea que dieron resultados negativos, dos realizados sobre otras células de médula ósea que dieron resultados positivos, 3 estudios con células CHO de los cuales 2 dieron resultados negativos y un último estudio de mutagenicidad con células linfoblastoides humanas AHH-1 el cual dio resultado positivo [53].

III. CONCLUSIONES

Es importante que las autoridades se alerten sobre las consecuencias del uso de elementos con BPA, los efectos nocivos deben darse a conocer a todo público, fortaleciendo y generando estrategias de protección contra la exposición a esta sustancia.

Los científicos han relacionado muy pequeñas dosis de exposición a BPA con cáncer, afecciones en las funciones inmunológicas, pubertad precoz, obesidad, diabetes, hiperactividad y otros problemas. Estudios recientes realizados con animales demostraron que aún la exposición a BPA en pequeñas dosis puede tener impactos negativos en la salud.

Si bien el aire, el polvo y el agua son posibles fuentes de la exposición a BPA, la fuente principal de la exposición para la mayor parte de la gente es la ingestión de alimentos ya que el BPA se filtra de las botellas y el revestimiento de las latas en la leche, fórmula para bebés, alimentos y bebidas.

Hay grandes variaciones en la forma en que el riesgo para la población humana en los niveles actuales de exposición de BPA ha sido evaluado por diferentes agencias reguladoras y grupos de expertos y basados en los datos disponibles no se puede establecer un grado de toxicidad único para el bisfenol A, dado que los resultados difieren entre las distintas fuentes, pero es fundamental reconocer los efectos que estos reportan para su mayor análisis y comprensión de la presencia de este compuesto en el ser humano.

El BPA ha sido asociado a innumerables problemas sanitarios. Una de las posibles razones es que puede alterar algo tan básico y ligado a tantos procesos como es el equilibrio hormonal, así como la expresión de una ingente cantidad de genes.

Las conclusiones de las evaluaciones mencionadas oscilan desde la ausencia de riesgo de cualquier parte de la población [52], hasta que existe el riesgo de efectos adversos para la salud en toda la población [53].

La información registrada en los empaques de alimentos y bebidas para seres humanos, e incluso animales, se limitan a registrar información nutricional del producto almacenado, pero en muy pocos o nulos casos, se evidencian registros de información del material con que se ha elaborado el contenedor (empaque) y su adecuado manejo, para disminuir riesgos de contaminación del alimento almacenado.

Para disminuir riesgos es importante atender la información de manejo y recomendaciones de uso registrado en las etiquetas de los productos que contienen BPA, ya que someterlos a cambios físicos como de temperatura y calidad

de superficie, potencializan la movilización del compuesto a los elementos que están protegiendo o almacenando.

REFERENCIAS

- [1] M. Kundakovic y F. Champagne, "Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A" *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 25, n° 6, p. 1084–1093, 2011.
- [2] L. Vandenberg, M. Maffini, C. Sonnenschein, B. Rubin y A. Soto, "Bisphenol-A and the great divide: A review of controversies in the field of endocrine disruption" *Endocrine Reviews*. vol. 30, n° 1, p. 75–95, 2009.
- [3] J. Regueiro y T. Wenzl, "Development and validation of a stable-isotope dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the determination of bisphenols in ready-made meals" *Journal of Chromatography A*. vol. 1414, p. 110–121, 2015.
- [4] A. Martín. "Toxicología del Bisfenol A" Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Belgrano. Buenos Aires, Argentina, 2008.
- [5] R. Gibson. "Biberones tóxicos. Centro de Investigación y Normas del Medio Ambiente de California" 2007. [En línea]. Available: www.environmentalcalifornia.org.
- [6] C. La Rocca, S. Tait, C. Guerranti, L. Busani, F. Ciardo, B. Bergamasco y A. Mantovani, "Exposure to endocrine disruptors and nuclear receptors gene expression in infertile and fertile men from Italian areas with different environmental features" *International Journal of Environmental Research and Public Health*. vol. 12, n° 10, p. 12426–12445, 2015.
- [7] J. Regueiro y T. Wenzl, "Development and validation of a stable-isotope dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the determination of bisphenols in ready-made meals" *Journal of Chromatography A*. vol. 1414, p. 110–121, 2015.
- [8] European Commission, Updated European Risk Assessment Report 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL Hogar sin tóxicos. Propuesta para la urgente prohibición legal del Bisfenol-A en cualquier tipo de material en contacto con alimentos y bebidas en España 13 (BISPHENOL-A), 2008.
- [9] L. Vandenberg, I. Chahoud, J. Heindel, V. Padmanabhan, F. Paumgarten y G. Schoenfelder, "Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to Bisphenol A" *Ciência & Saúde Coletiva*. vol. 17, n° 2, p. 407–434, 2012.
- [10] J.E. Biles, T.P. McNeal y T.H. Begley, "Determination of bisphenol A migrating from epoxy can coatings to infant formula liquid concentrates" *J Agric Food Chem*. vol. 45, p. 4697-700, 1997.
- [11] X. Cao, J. Corriveau y S. Popovic, "Migration of bisphenol A from can coatings to liquid infant formula during storage at room temperature" *J Food Prot*. Dec, vol. 72, n° 12, p. 2571-4, 2009.
- [12] T. Yoshida, M. Horie, Y. Hoshino y H. Nakazawa, "Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography" *Food Addit Contam.*; vol. 18, p.69-75, 2001.
- [13] E. Munguía-López, S. Gerardo-Lugo, E. Peralta, S. Bolumen, y H. Soto-Valdez, "Migration of bisphenol A (BPA) from can coatings into fatty-food simulat and tuna fish" *Food Addit Contam*. vol. 22, p. 892-8. 14, 2005
- [14] J-H Kang y F. Kondo, "Determination of bisphenol A in canned pet foods" *Research in Veterinary Science*. vol. 73, p.177-82, 2002.
- [15] J-H Kang, K. Kito y F. Kondo, "Factors influencing the migration of bisphenol A from cans" *Journal of Food Protection*. vol. 66, p.1444-7, 2003.
- [16] Y. Takao, H.C. Lee, S. Kohra y K. Arizono, "Release of bisphenol from food can lining upon heating" *Journal of Health Science*. vol. 48, pp. 331-4, 2002.
- [17] Fundación Vivo Sano. Propuesta para la urgente prohibición legal del Bisfenol-A en cualquier tipo de material en contacto con alimentos y bebidas en España Una campaña de Hogar sin tóxicos. 31-32.
- [18] Markey CM et al. "In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland" *Biol reprod*; vol. 65, pp. 215-1223, 2011.
- [19] S. Honma, A. Suzuki, D.L. Buchanan, Y. Katsu, H. Watanabe, y T. Iguchi, "Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and

- diethylstilbestrol on female mouse reproduction” *Revista Reprod Toxicol*; vol. 16, n° 2, pp. 117-22, 2002.
- [20] J.G. Ramos, J. Varayoud, C. Sonnenschein, A.M. Soto, M. Munoz de Toro, y E.H. Luque, “Prenatal exposure to low doses of bisphenol A alters the periductal stroma and glandular cell function in the rat ventral prostate” *Revista Biol Reprod*; vol. 65, n° 4, pp. 1271-7, 2001.
- [21] Developmental effects of estrogenic chemicals are predicted by an in vitro assay incorporating modification of cell uptake by serum. *Publicación J Steroid Biochem MolBiol*; vol. 69, n° 1- 6, pp. 343-57, 2001.
- [22] W. Adriani, D.D. Seta, F. DessiFulgheri, F. Farabollini, G. Laviola, “Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to Damphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A” *Revista Environ Health Perspect*; vol. 111, n° 4, pp. 395-401, 2003.
- [23] K. Kawai, T. Nozaki, H. Nishikata, S. Aou, M. Takii, C. Kubo, “Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: The effects of fetal exposure to bisphenol A” *Revista Environ Health Perspect*, vol. 111, n° 2, pp.175-8, 2003.
- [24] S. Frederick Vom Saal and C. Hughes. “An Extensive New Literature Concerning Low-Dose Effects of Bisphenol A Shows the Need for a New Risk Assessment Environ Health Perspect”. *August*; vol. 113, n° 8, pp. 926-933, 2005.
- [25] P.L. Palanza, K.L. Howdeshell, S. Parmigiani y F.S. Vom Saal, “Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice” *Revista Environ Health Perspect*; vol. 110 (Supl. 3), pp. 415-22, 2002.
- [26] P. Alonso-Magdalena, S. Morimoto, C. Ripoll, E. Fuentes y A. Nadal, “The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance” *Environmental health perspectives*, vol. 114, n°1, pp. 106-112, 2006.
- [27] W.E. Henley y T.S. Galloway. Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLoS ONE* 5 (1 e8673), pp. 1-9, 2010.
- [28] T. Takeuchi y O. Tsutsumi, “Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 291, n°1, pp. 76- 78, 2002.
- [29] T. Takeuchi, O. Tsutsumi, Y. Ikezuki, Y. Kamei, Y. Osuga, T. Fujiwara, Y. Takai, M. Momoeda, T. Yano y Y. Taketani, “Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDP- glucuronosyltransferase activity” *Endocrinology journal*, vol. 53, n° 4, pp. 485-491, 2006.
- [30] L. Cobellis, N. Colacurci, E. Trabucco, Carpentiero C., Grumetto L. (2009). Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomedical Chromatography*, vol. 23 (11): 1186-1190.
- [31] P.A. Hunt, K.E. Koehler, M. Susiarjo, C.A. Hodges, A. Ilagan, R.C. Voigt, S. Thomas, B.F. Thomas y T.J. Hassold, “Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse” *Current biology*, vol.13, n° 7, pp. 546-553, 2003.
- [32] M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, S. Sonta, T. Makino y Kaoru Suzumori, “Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage” *Human Reproduction*, vol. 20, pp. 2325- 2329, 2005.
- [33] B. S. Rubin y A. M. Soto, “Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight” *Molecular and cellular endocrinology*, vol. 304 (1-2), pp. 55-62, 2009.
- [34] J. Heindel y F. Vom Saal, “Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity”. *Molecular and cellular endocrinology* vol. 304 (1-2), pp. 90-96, 2009.
- [35] L. Trasande, T.M. Attina y J. Blustein, “Association Between Urinary Bisphenol A Concentration and Obesity Prevalence in Children and Adolescents” *JAMA*. 2012, vol. 308, n° 11, pp. 1113-1121. doi:10.1001/2012.jama.11461.
- [36] E. S. V. Som, V. R. Schwitzgebel, A. Toulotte, C. Cederroth, C. Combescure, S. Nef, M. Aubert, P. Hüppi, “Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat” *Environ. Health Perspect*. vol. 117, n° 10, pp. 1549-1555, 2009.
- [37] C. Leranthe, T. Hajszan, K. Szigeti-Buck, J. Bober, N.J. Macluskay, “Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*. vol. 105, n° 37, pp. 14- 91, 2008.
- [38] T. Hanaoka, N. Kawamura, K.Hara y S. Tsugane, “Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents” *Occupational and environmental medicine*. vol. 59, n° 9, pp. 625-628, 2002.
- [39] D. Li, Z. Zhou, D. Qing, Y. He, T. Wu, M. Miao, J. Wang, X. Weng, J.R. Ferber, L.J. Herrinton, Q. Zhu, E. Gao, H. Checkoway y W. Yuan, “Occupational exposure to bisphenol A (BPA) and the risk of Self-Reported Male Sexual Dysfunction”. *Hum Reprod*: dep381, 2009.
- [40] Chemical in Plastic, BPA, “Exposure May be Associated with Wheezing in Children” *Science Daily*. [En línea]. Available: <http://www.sciencedaily.com/releases/2011/05/110501183817.htm>
- [41] L. Vandenberg, R. Hauser, M. Marcus, N. Olea, W. Welshons, “Human exposure to bisphenol A (BPA)” *Reproductive Toxicology*. vol. 24, n° 2, pp. 139-177, 2007.
- [42] A. Shankar y S. Teppala “Urinary Bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults” *Journal of Environmental and Public Health*. pp.1-5, 2012.
- [43] European Commission—Health & Consumer Protection Directorate-General. “Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A” 2002. [En línea]. Available: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf.
- [44] European Food Safety Authority. “Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane (bisphenol A)” 2006. [En línea]. Available: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/418.pdf>
- [45] D. Melzer, N. Osborne, W. Henley, R. Cipelli, A. Young, C. Money y T. Galloway, “Urinary Bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women” *Circulation*. vol. 125, n° 12, pp. 1482-1490, 2012.
- [46] J. Bosch, B. Quiroga, C. Muñoz, N. Olea, M. Arenas, M. González, y M. Saura, “El bisfenol A: un factor ambiental implicado en el daño nefrovascular” *Nefrología*. vol. 103: 5-10, 2015.
- [47] L. Vandenberg, R. Hauser, M. Marcus, N. Olea y W. Welshons, “Human exposure to bisphenol A (BPA)” *Reproductive Toxicology*. vol. 24, n° 2, pp. 139-177, 2007.
- [48] W. Chou, J.Chen, C. Lin, Y. Chen, F. Shih y C. Chuang, “Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environmental Health*. vol. 10, n° 1, pp. 94-104, 2011.
- [49] M. Komarowska, A. Hermanowicz, U. Czyzewska, R. Milewski, E. Matuszczak, W. Milyk y W. Debek, “Serum Bisphenol A level in boys with Cryptorchidism: A step to male Infertility?” *International Journal of Endocrinology*. vol. 8, 2015.
- [50] N. Ranjit, K. Siefert y V. Padmanabhan, “Bisphenol-A and disparities in birth outcomes: a review and directions for future research” *J Perinatol*. vol. 30, n° 1, pp. 2-9, 2010.
- [51] A. Fleisch, P. Sheffield, C. Chinn, B. Edelstein y P.Landriagan, “Bisphenol A and related compounds in dental materials” *Pediatrics*. vol. 126, n° 4, pp.760-768, 2010.
- [52] US Food and Drug Administration. Draft assessment of bisphenol A for use in food contact applications. 2008. [En línea]. Available: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM179157.pdf>
- [53] F.S. Vom Saal, S.M. Belcher, L.J. Guillette, R. Hauser y J.P. Myers, “Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure” *Reproductive Toxicology*. vol. 24, pp. 131-8, 2007.