

Bisfenol A, ¿un héroe o villano en nuestra vida diaria?

Bisphenol A, a hero or a villain in our daily life?



Figura tomada de "A World without Oceans",
<https://pollutedocean.files.wordpress.com/2014/05/images.jpg>, con modificaciones por los autores.

Estudiante de Posgrado Carmen Maria Estefania Hernández Mota¹, Dr. Miguel Velázquez-Manzanares¹, Dra. Antonia Martínez Luévanos¹, Dra. Edith Madaí Colunga Urbina¹, M.C. María del Rocío Gutiérrez Ortiz², Dra. Judith Amador-Hernández^{1*}

¹ Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. V. Carranza s/n, CP 25280 Saltillo, Coahuila, México.

² Instituto de Ecología, Universidad del Mar, Ciudad Universitaria s/n, CP 70902 Puerto Ángel, Oaxaca, México.

* Correo electrónico: judith.amador@uadec.edu.mx

RESUMEN

En este trabajo, se presenta una revisión con las fuentes, propiedades fisicoquímicas, comportamiento en el ambiente y toxicidad del bisfenol A, un compuesto químico que ha atraído la atención en los últimos años. Debido a que éste se encuentra en numerosos productos de la vida diaria, su destino final en el ambiente provoca cada vez mayor preocupación, por lo que se le considera un contaminante emergente. Además, existe evidencia que lo clasifica como un disruptor endócrino. Sin embargo, la información disponible sobre su toxicidad no es contundente para prohibir su uso, por lo que es difícil discernir si los beneficios de su uso son mayores que los riesgos a la salud humana que esto conlleva.

Palabras clave: *BPA, contaminante emergente, disruptor endócrino, ambiente.*

ABSTRACT

In this work, it is presented a review describing the sources, physicochemical properties, fate in the environment, and toxicity of bisphenol A, a chemical compound that has attracted attention in recent years. It is considered an emerging pollutant due to it is found in many products of daily life thus its presence in the environment causes major concern. Furthermore, there is evidence that classifies it as an endocrine disruptor. However, the available information on its toxicity is not conclusive to prohibit its use, therefore it is difficult to discern whether the benefits of its use are greater than the risks for human health than this entails.

Keywords: *BPA, emerging contaminant, endocrine disruptor, environment.*

FUENTES Y USOS

El bisfenol A (BPA) es un compuesto químico producido en grandes cantidades a nivel mundial. Se estima que en 2018 se comercializaron alrededor de 7.2×10^6 toneladas de BPA, de acuerdo al estudio de mercado realizado por la compañía consultora *Grand View Research* (GVR, 2015), siendo los países de la región del Pacífico Asiático los de mayor manufactura y consumo. Se prevé que la demanda de este compuesto irá en ascenso, debido a su consumo en industrias tan diversas como la construcción, la automotriz o la electrónica.

El BPA se utiliza mayormente en la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epóxicas, de acuerdo al Programa Nacional de Toxicología (NTP) de los Estados Unidos de América (NTP,2008). Los plásticos de policarbonato son materiales transparentes y rígidos, que suelen tener el símbolo para reciclaje “7” o las siglas “PC”; en la industria alimentaria se utilizan para fabricar botellas y biberones, contenedores de alimentos y vajillas desechables. También se emplean en la producción de recipientes resistentes al impacto, discos compactos, autopartes, equipos deportivos y electrodomésticos, entre otros. En general, son materiales con resistencia química, mecánica y al calor (NCBI, 2020).

Por otro lado, las resinas epóxicas se utilizan para recubrir piezas metálicas como latas de alimentos y tuberías de agua, ya que les proveen protección a la corrosión y a la humedad, estabilidad térmica y/o adhesión apropiada. El BPA también se encuentra en algunos selladores dentales, según información del Centro Nacional de Información de Biotecnología (NCBI, 2020). Además, esta sustancia está presente en la capa reactiva del papel térmico (Bjornsdottery col., 2017). Igualmente, el BPA se usa en la fabricación de resinas de poliéster y de polisulfona, poliacrilato, polieterimida, retardantes de flama, etc. (GRV, 2015). Así, gran variedad de los productos que satisfacen las necesidades de la sociedad actual son fabricados a base de este compuesto químico (véase **Figura 1**). En este trabajo, se

presenta una revisión con las fuentes, propiedades fisicoquímicas, comportamiento en el ambiente y toxicidad del bisfenol A, para discernir si los beneficios de su uso son mayores que los riesgos a la salud humana que esto conlleva.



Figura 1. Artículos de la vida diaria fabricados con materiales fabricados a base de BPA.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y COMPORTAMIENTO EN EL AMBIENTE

De acuerdo a su estructura química (**Figura 2**), el BPA es un compuesto de tipo fenólico, con un peso molecular de 228.29 g/mol. Es un sólido a temperatura ambiente, de color blanco a ligeramente amarillo, con olor ligeramente a fenol. Su solubilidad en agua es baja (120 mg/L a 25 °C), aunque es soluble en condiciones básicas debido a la desprotonación de la molécula; es soluble en disolventes polares como el etanol y la acetona. Su presión de vapor es 4.0×10^{-8} mm Hg a 25

°C y el $\log K_{o/w} = 3.32$, por lo que se considera un compuesto no volátil, hidrofóbico. Su pK_a es de 9.6, propio de un ácido muy débil (NCBI, 2020).

Debido a su presencia en numerosos productos, cantidades significativas de BPA tienen como destino final el ambiente, por lo cual es considerado un contaminante emergente, el cual se define como “cualquier químico sintético o natural o cualquier microorganismo que no se controle comúnmente en el medio ambiente, pero que tenga el potencial de ingresar al medio ambiente y causar sospecha de efectos adversos para la salud humana y los ecosistemas” (Smital, 2008). Particularmente, el BPA se ubica en la categoría de plastificantes dentro de los contaminantes emergentes (Rosenfeld y Feng, 2011), ya que se lixivia de los plásticos que lo contienen conforme éstos van envejeciendo, o bien se libera por su remoción ineficiente en el tratamiento de aguas residuales de origen industrial o urbano.

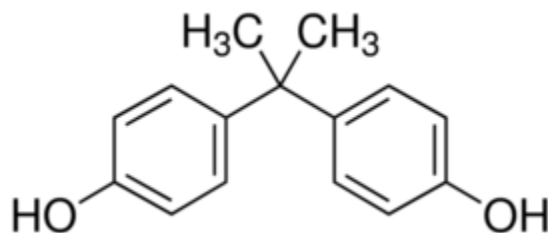


Figura 2. Estructura química del BPA.

Por su baja volatilidad, la concentración de BPA en aire es a nivel de trazas, donde se descompone por foto-oxidación rápidamente, con una vida media de 0.2 días (Corrales y col., 2015). En acuíferos, el BPA presenta una sorción moderada hacia sedimento, con un coeficiente de sorción a carbono orgánico de 778 (Ying y col., 2003; Im y Löffler, 2016).

En suelos tratados con lodos de plantas de tratamiento y/o regados con sus aguas, o bien en suelos cercanos a rellenos sanitarios y depósitos de basura electrónica, se han encontrado concentraciones de BPA que varían desde <0.01 hasta 1 000 mg/kg (Corrales y col., 2015). Ya en el suelo, se han estimado coeficientes de adsorción (K_{oc}) entre 636 y 930, encontrándose una rápida disipación en este medio y gran afinidad hacia la materia orgánica que se encuentra en éste (Fent y col., 2003). De acuerdo con Sun y col. (2012), la adsorción del BPA a suelos y sedimentos depende de su clasificación granulométrica y contenido orgánico, siendo las partículas de mayor tamaño las que presentan una mayor adsorción.

En cuerpos de agua, el BPA es susceptible de descomponerse por fotólisis, donde se ha encontrado que la presencia de algas, ácidos húmicos o el ión Fe^{3+} acelera este proceso (Peng y col., 2006). Se han estimado periodos de vida media para BPA que van de 66 h a 160 días, ya que su degradación fotoquímica depende del pH y otros factores limnológicos (Im y Löffler, 2016).

En un estudio realizado sobre la distribución de BPA en agua y sedimento en América del Norte y Europa reportada por entidades gubernamentales de 1996 a 2014 (Staples y col., 2018), se encontró que la concentración de este compuesto varió de 0.005 a 0.029 $\mu\text{g/L}$ en agua dulce y de 0.0011 a 0.007 $\mu\text{g/L}$ en agua marina (percentil 50). Por otro lado, en sedimentos de agua dulce se encontraron concentraciones de BPA de 0.7 a 7.0 ng/g, mientras que en sedimentos marinos su valor osciló de <0.03 a 1.0 ng/g (en todos los casos considerando peso seco, percentil 50). Se concluyó que la mayoría de las concentraciones estuvo por debajo de los valores regulatorios para este compuesto.

Por otro lado, se ha determinado BPA en organismos acuáticos de sistemas de agua dulce y salobre, como anfibios, moluscos, gastrópodos, crustáceos, poliquetos y algas, encontrando concentraciones a nivel de trazas en el orden de

ng/Kg. Sin embargo, los peces han sido los más estudiados, hallándose valores de BPA de 0.2 a 13 000 ng/g (Corrales y col., 2015). De tales valores, resulta evidente que la bioacumulación y biomagnificación de este compuesto ocurre en este tipo de ecosistemas y que, una vez que esta sustancia ingresa a la cadena trófica, representa un riesgo más de exposición por ingesta para el ser humano.

Finalmente, es importante destacar que los microorganismos juegan un papel primordial en la degradación del BPA en el ambiente, tanto en presencia como en ausencia de oxígeno. En la **Figura 3** se integran algunas de las especies que son capaces de degradar el BPA en ecosistemas terrestres y acuáticos (Im y Löffler, 2016).

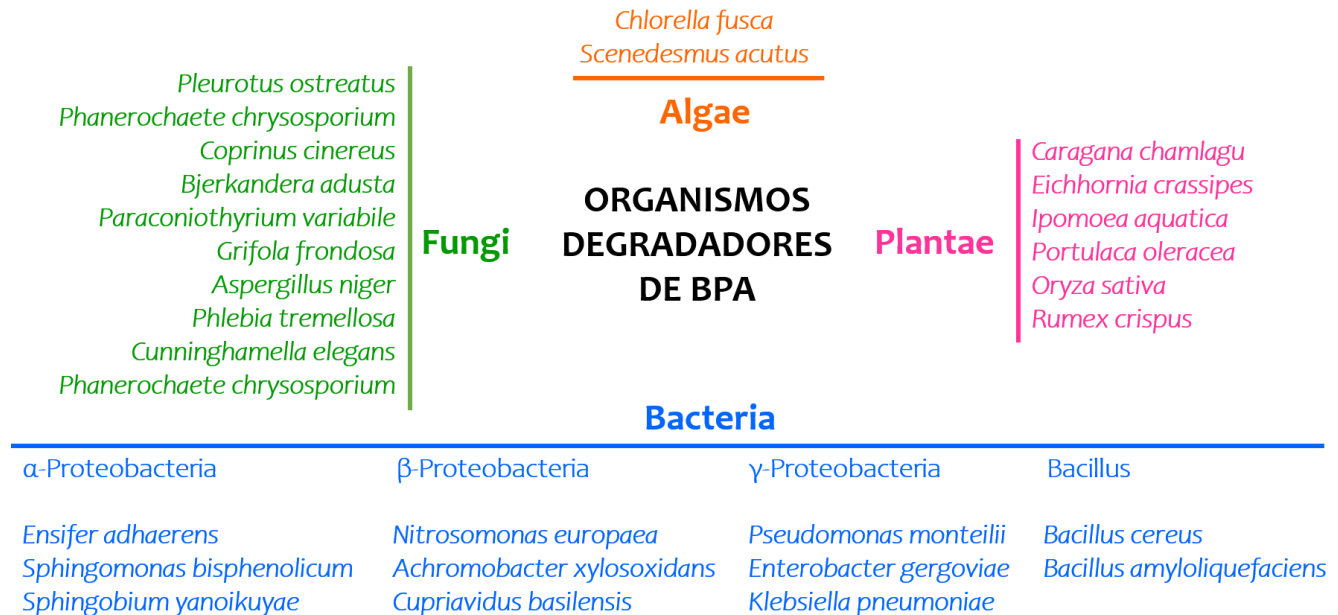


Figura 3. Especies que pueden degradar BPA en el ambiente.

EXPOSICIÓN Y TOXICIDAD DE BPA

En seres humanos, la exposición al BPA proviene de múltiples fuentes. Para evaluar acertadamente los riesgos asociados a ello, se han desarrollado diversos estudios que buscan aportar elementos objetivos para tomar decisiones en torno a su regulación.

A partir del trabajo de Völkel y col. (2002), actualmente se reconoce que cuando el BPA es ingerido oralmente a bajas dosis por el ser humano, este compuesto se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal; ya en el hígado, se conjuga con el ácido glucorónico para formar un derivado altamente soluble, que es eliminado por orina, lo cual ocurre en su totalidad a las 24 h de su ingesta. Por ello, la orina es la matriz más acertada en los estudios de exposición humana por ingesta de este compuesto (Li y col., 2011; Vom Saal y Welshons, 2014; Foster y col., 2019).

Por tal motivo, hoy en día prevalecen estudios en los que se determina la concentración de BPA en orina como biomarcador de la exposición a este compuesto. Tal es el caso del trabajo reportado por LaKind y Naiman (2015), en el que se discuten los niveles de BPA y metabolitos en orina muestreados en participantes de 6 a 60 años en los Estados Unidos de América, de 2003 a 2012, a través de la Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición (NHANES). A partir de los datos 2011-2012, se reportó un consumo diario de aproximadamente 25 ng/kg/día expresado como mediana, el cual estuvo significativamente por debajo de la mediana reportada en el periodo 2003-2004 de la misma encuesta.

Otro ejemplo es el proyecto EuroMix Horizon 2020 financiado por la Unión Europea que se basa en un estudio de biomonitoreo humano a partir de la cuantificación de 20 xenobióticos en orina, entre ellos el BPA. Así, en muestras de

este fluido biológico recolectadas por día de 144 adultos noruegos entre 24 y 72 años, de 2016 a 2017, se encontró BPA por arriba del límite de detección en el 96 % de las muestras analizadas (Husøy y col., 2019). Particularmente, la concentración de BPA varió de 4 a 297 ng/kg/día con una mediana de 35.6 ng/kg/día, siendo la alimentación la principal vía de exposición (Karrer y col., 2020).

Si bien hoy en día existen estudios a escala nacional para conocer la exposición de su población a BPA en países como Canadá, Estados Unidos o Corea, con el fin de establecer tendencias temporales y geográficas, LaKind y col. (2019) reconocen que existen limitaciones para hacer comparaciones entre los datos recabados, debido a diferencias metodológicas en su obtención.

Por otro lado, algunos autores defienden la importancia de cuantificar también BPA en suero, al considerar que este biomarcador permite estudiar otros tipos de exposición, tal como la dérmica por contacto con papel térmico (Vom Saal y Welshons, 2014). Incluso, Genuis y col. (2012) han reportado la identificación de BPA en sudor, aun cuando no se ha podido cuantificar en suero u orina de los mismos individuos, recomendando el análisis de esta matriz para estudios de bioacumulación.

Si bien el aire, agua o suelo son posibles fuentes de exposición a BPA para el ser humano, hoy en día se reconoce que la vía más importante es la ingesta de alimentos y bebidas contaminados con este compuesto (**Figura 4**), especialmente alimentos enlatados, tanto en adultos como en niños (NTP, 2018; Hartle y col., 2016). En general, se estima que la exposición a BPA por fuentes no alimentarias es al menos un orden de magnitud menor que por ingesta (Geens y col., 2012). Adicionalmente, Arnold y col. (2013) han encontrado que el consumo de BPA a través de agua para beber representa tan sólo el 2.8 % de la ingesta total de este xenobiótico, según estimaciones hechas a partir de datos provenientes de América

del Norte, Europa y Asia, siendo en todo caso los países asiáticos donde se han encontrado los mayores valores de BPA en este tipo de muestras.

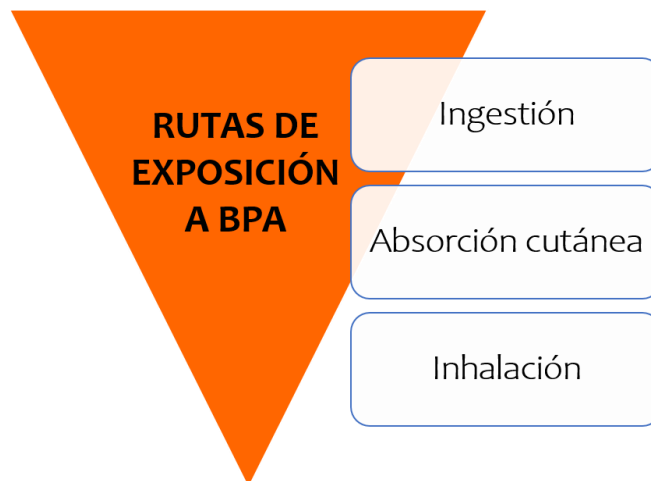


Figura 4. Exposición a BPA en seres humanos.

A la fecha, el mayor número de estudios sobre el BPA está en torno a sus efectos tóxicos en seres vivos, aportando día a día nuevos elementos que confirman su clasificación como disruptor endócrino (De Andrade y col., 2017; Kawa y col., 2019; Bahmani y col., 2020). De acuerdo a la Dirección General de Medio Ambiente de la Comisión Europea (DG Environment, 2019), un disruptor endócrino se define como “una sustancia o mezcla exógena que altera las funciones del sistema endocrino y, en consecuencia, causa efectos adversos para la salud en un organismo intacto, o su progenie, o (sub) poblaciones”. Tal efecto puede ocurrir a través de los siguientes mecanismos: a) se enlaza al receptor celular de una hormona y activa su respuesta, de forma alterada; b) se enlaza al receptor celular pero no activa su respuesta, impidiendo que la hormona lo haga; c) se enlaza a

proteínas de transporte, alterando el nivel de hormonas en la sangre; d) interfiere en los procesos metabólicos del organismo (DG Environment, 2019).

En 2007, el Centro de Evaluación de Riesgos para la Reproducción Humana del NTP organizó un panel de expertos para evaluar las evidencias científicas en torno a los efectos en el desarrollo y la reproducción por BPA, llegando a las siguientes conclusiones en su informe (NTP, 2008):

- El NTP tiene cierta preocupación por los efectos sobre el cerebro, comportamiento y próstata en fetos, lactantes y niños con exposiciones humanas actuales al BPA.
- El NTP tiene una preocupación mínima por los efectos sobre la glándula mamaria y la pubertad de mujeres con exposición actual a BPA como fetos, lactantes o niñas.
- El NTP tiene una preocupación insignificante de que la exposición de las mujeres embarazadas al BPA resulte en mortalidad fetal o neonatal, defectos de nacimiento o reducción del peso al nacer y el crecimiento de sus hijos.
- El NTP tiene una preocupación insignificante de que la exposición al bisfenol A causará efectos reproductivos en adultos no ocupacionalmente expuestos y mínima preocupación por los trabajadores expuestos a niveles más altos en ambientes ocupacionales.

Estas conclusiones se basaron en la información disponible al 2007, reconociendo que información nueva sobre su toxicidad y exposición podría cambiar tales grados de alerta sobre este xenobiótico; tal informe no ha sido revisado a la fecha, aun cuando la comunidad científica continúa aportando nuevos elementos en torno a estas consideraciones (Shelnutty col., 2013).

Actualmente, se reconoce en general que el BPA tiene actividad estrogénica y puede tener una actividad similar al estradiol, además de que puede influir en múltiples vías relacionadas con el sistema endócrino (Rubin, 2011). Por ello, la

Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA, 2018) añadió el BPA a la Lista de Candidatos de Sustancias Extremadamente Preocupantes, debido a que actúa como disruptor endócrino y causa efectos adversos en el ambiente. De ser aprobado en esta lista, la industria europea necesitará permisos para continuar su uso.

Hoy en día, la Unión Europea clasifica al BPA como una sustancia que tiene efectos tóxicos en la capacidad reproductora del ser humano; lo identifica como un compuesto químico extremadamente preocupante debido a sus efectos graves por alteración endócrina en la salud humana que dan lugar a un nivel de preocupación equivalente a las sustancias carcinógenas, mutágenas o tóxicas para la reproducción, además de causar efectos adversos al medio ambiente. Así, la Unión Europea ha tomado paulatinamente las siguientes medidas: a) desde 2011, está prohibido el uso de BPA en biberones; b) desde 2016, está restringido el uso de papel térmico, entrando en vigor su prohibición en 2020; c) está prohibido el uso de BPA en botellas de plástico y envases que contengan alimentos para bebés y niños menores de tres años de edad; d) Francia ha prohibido el BPA en todos los envases de alimentos, contenedores y utensilios (ECHA, 2020).

ASPECTOS REGULATORIOS

En la actualidad, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, 2018) reconoce que ya no se usa policarbonato a base de BPA en biberones y vasos para sorber, así como que no se usen resinas epóxicas con BPA en el recubrimiento de latas o recipientes que contengan fórmulas infantiles. Por otro lado, esta entidad considera que el BPA es seguro a sus niveles actuales en alimentos, por lo que continúa su uso en materiales en contacto con alimentos; se ha determinado que el nivel apropiado para no observar efectos adversos (NOAEL) es de 5 mg/kg peso corporal/día (FDA, 2008).

Por otro lado, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, 2018) establece como ingesta diaria tolerable (TDI) de BPA 0.05 mg/kg peso corporal/día para infantes y adultos; el TDI representa la cantidad de una sustancia que una persona puede consumir diariamente sin que ello represente un riesgo para su salud. Sin embargo, un panel de expertos europeos ha propuesto que el TDI se establezca en 4 µg/kg peso corporal/día (EFSA, 2015). También se acepta el uso de BPA en materiales que están en contacto con alimentos dentro de la Comunidad Europea, aunque no en botellas destinadas a la alimentación infantil. En contraste, el Ministerio de Salud en Canadá considera un TDI de 25 mg/kg peso corporal/día (Health Canada, 2018).

Además, la Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Seguridad Alimentaria del Parlamento Europeo redujo el límite de migración específica (LME) a 0.05 mg/kg para plásticos, recubrimientos y barnices para metales y otras fuentes de contacto del BPA. Este límite es la cantidad máxima admisible de un componente específico del material transferida al entorno. En juguetes para niños de hasta 3 años, el LME es de 0.04 mg/L (ECHA, 2020).

Aunado a tales restricciones, en los últimos años se reconoce una tendencia a la reducción en el uso de BPA. Su sustitución puede abordarse desde tres perspectivas: reemplazo directo (sustancias alternativas con funcionalidad comparable, como compuestos análogos), sustitución del material (uso de otro material con funcionalidad comparable) y soluciones no químicas (reemplazo de la funcionalidad del material; por ejemplo, sustitución del papel térmico por recibos electrónicos) (RIVM, 2016).

Sin duda, la ruta más explorada ha sido su reemplazo directo por compuestos análogos. Sin embargo, cada vez son más las evidencias de que ésta no es la solución. Compuestos como el bisfenol S, el bisfenol E y el bisfenol F, actúan también como disruptores endócrinos, mientras que el bisfenol M y el bisfenol Z

también son tóxicos a nivel reproductivo. El p-tert-butilfenol, si bien no actúa como disruptor endócrino, hoy en día se le reconoce actividad cancerígena (Den Braver-Sewradj, 2020). Así, la sustitución directa del material o las soluciones no químicas constituyen las vías más factibles para reducir la exposición de los seres humanos a este compuesto en el futuro.

CONCLUSIONES

El BPA se encuentra en numerosos productos de nuestra vida diaria, por lo cual todos los seres humanos están expuestos a este compuesto químico a lo largo de su vida, especialmente a través de la ingesta de alimentos y bebidas.

Esta sustancia se considera un disruptor endócrino, de acuerdo a resultados de diversos ensayos toxicológicos. Por ello, entidades gubernamentales alrededor del mundo han fijado límites máximos permisibles de diversa índole, con el fin de controlar la exposición del ser humano a este compuesto.

Sin duda, es necesario continuar con las investigaciones sobre su toxicidad en los seres vivos y su presencia en el ambiente, para regularlo con mayor acierto. La tendencia en los últimos años ha sido sustituirlo por compuestos análogos en los mismos materiales, como el bisfenol F o S; sin embargo, hoy en día se reconoce que tales sustituyentes son igualmente tóxicos, ya sea porque actúan como disruptores endócrinos o son tóxicos a nivel reproductivo. En consecuencia, la sustitución de los materiales en los que se encuentra o las soluciones no químicas frente al uso de estos materiales se muestran como las alternativas más viables, aun cuando su implementación demanda más tiempo.

AGRADECIMIENTOS

CMEHM agradece al CONACyT el financiamiento para la realización de estudios de posgrado (beca No. 1042921).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores manifiestan que no hay conflictos de interés en relación a la información descrita en el documento.

REFERENCIAS

Arnold, S.M., Clark, K.E., Staples, C.A., Klecka, G.M., Dimond, S.S., Caspers, N. & Hentges, S.G. (2013). Relevance of drinking water as a source of human exposure to bisphenol A. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 23: 137-144.

Bahmani, R., Kim, D.G., Modareszadeh, M., Thompson, A.J., Park, J.H., Yoo, H.H. & Hwang, S. (2020). The mechanism of root growth inhibition by the endocrine disruptor bisphenol A (BPA). *Environmental Pollution*. 257: 113516. DOI:10.1016/j.envpol.2019.113516.

Bjornsdotter, M.K., De Boer, J. & Ballesteros-Gomez, A. (2017). Bisphenol A and replacements in thermal paper: a review. *Chemosphere*. 182: 691-706.

Corrales, J., Kristofco, L.A., Steele, W.B., Yates, B.S., Breed, C.S., Williams, E.S. & Brooks, B.W. (2015). Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. *Dose Response*. 13: 1-19. DOI:10.1177/1559325815598308.

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. DOI:10.1016/j.cbpc.2017.04.002.

Den Braver-Sewradj, S., van Spronsen, R. & Hessel, E.V.S. (2020). Substitution of bisphenol A: a review of the carcinogenicity, reproductive toxicity, and endocrine disruption potential of alternative substances. *Critical Reviews in Toxicology*. 1-20. DOI:10.1080/10408444.2019.1701986.

DG Environment, Environment Directorate General of the European Commission (2019). What are endocrine disruptors? Disponible en: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis_en.htm. Fecha de consulta: 6 de junio de 2020.

ECHA, European Chemicals Agency (2018). Seven new substances added to the Candidate List, entry for bisphenol-A updated. Disponible en: <https://echa.europa.eu/de/-/seven-new-substances-added-to-the-candidate-list-entry-for-bisphenol-a-updated-to-reflect-its-endocrine-disrupting-properties-for-the-environment>. Fecha de consulta: 6 de junio de 2020.

ECHA, European Chemicals Agency (2020). Bisphenol A. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/hot-topics/bisphenol-a>. Fecha de consulta: 12 de junio de 2020.

EFSA, European Food Safety Authority (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*. 13: 3978. DOI:10.2903/j.efsa.2015.3978.

EFSA, European Food Safety Authority (2018). Bisphenol A. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>. Fecha de consulta: 22 de junio de 2020.

FDA, Food and Drug Administration (2008). Draft assessment of bisphenol A for use in food contact applications. Disponible en: http://wayback.archive-it.org/7993/20180126150108/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf. Fecha de consulta: 22 de junio de 2020.

FDA, Food and Drug Administration (2018). Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application. Disponible en: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/bisphenol-bpa-use-food-contact-application#Ref1>. Fecha de consulta: 22 de junio de 2020.

Fent, G., Hein, W.J., Moendel, M.J. & Kubiak, R. (2003). Fate of 14C-bisphenol A in soils. *Chemosphere*. 51: 735-746. DOI: 10.1016/S0045-6535(03)00100-0.

Foster, W.G., Kubwabo, C., Kosarac, I., Gregorovich, S., Aryal, G. & Coleman, K. (2019). Free bisphenol A (BPA), BPA-Glucuronide (BPA-G), and total BPA concentrations in maternal serum and urine during pregnancy and umbilical cord blood at delivery. *Emerging Contaminants*. 5: 279-287. DOI:10.1016/j.emcon.2019.08.002.

Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J-P., Goeyens, L., Lecomte, P., Maghuin-Rogister, G., Pironnet, A-M., Pussemier, L., Scippo, M-L., Van Loco, J. & Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and Chemical Toxicology*. 50: 3725-3740. DOI:10.1016/j.fct.2012.07.059.

Genuis, S.J., Beeson, S., Birkholz, D. & Lobo, R.A. (2012). Human Excretion of Bisphenol A: Blood, Urine, and Sweat (BUS) Study. *Journal of Environmental and Public Health*. 2012: 1-10, Article ID 185731. DOI:10.1155/2012/185731.

GVR, Grand View Research (2015). Bisphenol A (BPA) Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application (Polycarbonates, Epoxy resins) Regional and, Segment Forecasts To 2025. Disponible en:

<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/bisphenol-a-bpa-market>.

Fecha de consulta: 4 de junio de 2020.

Hartle, J.C., Navas-Acien, A. & Lawrence, R.S. (2016). The consumption of canned food and beverages and urinary Bisphenol A concentrations in NHANES 2003-2008. *Environmental Research*. 150: 375-382. DOI: 10.1016/j.envres.2016.06.008.

Health Canada (2018). Health Risk Assessment of Bisphenol A from Food Packaging Applications. Disponible en: <file:///C:/Users/User/Desktop/jUDITH/2020/Tesis/Fanny/bisphenol%20and%20review/Canada%20Health%20risk%20bisphenol%20packaging%20applications.pdf>.

Fecha de consulta: 22 de junio de 2020.

Husøy, T., Andreassen, M., Hjertholm, H., Carlsen, M.H., Norberg, N., Sprong, C., Papadopoulou, E., Sakhi, A.K., Sabaredzovic, A. & Dirven, H.A.A.M. (2019). The Norwegian biomonitoring study from the EU project EuroMix: Levels of phenols and phthalates in 24-hour urine samples and exposure sources from food and personal care products. *Environment International*. 132: 1-13.

Im, J. & Löffler, F.E. (2016). Fate of Bisphenol A in terrestrial and aquatic environments. *Environmental Science & Technology*. 50: 8403–8416. DOI: 10.1021/acs.est.6b00877.

Karrer, C., Andreassen, M., von Goetz, N., Sonnet, F., Sakhi, A.K., Hungerbühler, K., Dirven, H. & Husøy, T. (2020). The EuroMix human biomonitoring study: Source-to-dose modeling of cumulative and aggregate exposure for the bisphenols BPA, BPS, and BPF and comparison with measured urinary levels. *Environment International*. 136: 1-13.

Kawa, I.A., Masood, A., Ganie, M.A., Fatima, Q., Jeelani, H., Manzoor, S., Rizvi, S.M., Muzamil, M. & Rashid, F. (2019). Bisphenol A (BPA) acts as an endocrine

disruptor in women with Polycystic Ovary Syndrome: Hormonal and metabolic evaluation. *Obesity Medicine*. 14: 100090. DOI:10.1016/j.obmed.2019.100090.

LaKind, J.S. & Naiman, D.Q. (2015). Temporal trends in bisphenol A exposure in the United States from 2003–2012 and factors associated with BPA exposure: Spot samples and urine dilution complicate data interpretation. *Environmental Research*. 142: 84-95. DOI:10.1016/j.envres.2015.06.013.

LaKind, J.S., Pollock, T., Naiman, D.Q., Kim, S., Nagasawa, A. & Clarke, J. (2019). Factors affecting interpretation of national biomonitoring data from multiple countries: BPA as a case study. *Environmental Research*. 173: 318–329. DOI:10.1016/j.envres.2019.03.047.

Li, D.-K., Zhou, Z., Miao, M., He, Y., Wang, J.T., Ferber, J., Herrinton, L.J., Gao, E. & Yuan, W. (2011). Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility*. 95: 625-630. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.09.026.

NCBI, National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Database. Bisphenol A. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bisphenol-A>. Fecha de consulta: 2 de junio de 2020.

NTP, National Toxicology Program (2008). NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. National Toxicology Program/Center for The Evaluation of Risks to Human Reproduction. Disponible en: <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/bisphenol/bisphenol.pdf>. Fecha de consulta: 2 de junio de 2020.

Peng, Z., Wu, F. & Deng, N. (2006). Photodegradation of bisphenol A in simulated lake water containing algae, humic acid and ferric ions. *Environmental Pollution*. 144: 840-846. DOI:10.1016/j.envpol.2006.02.006.

RIVM, Dutch National Institute for Public Health and the Environment (2016). Bisphenol A Part 2. Recommendations for risk management, RIVM Report 2015-

0192. Disponible en: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0192.pdf>.

Fecha de consulta: 2 de noviembre de 2020.

Rosenfeld, P. E. & Feng, L. G. H. (2011). Emerging Contaminants. In *Risks of Hazardous Wastes* (pp. 215–222). Norwich NY: Elsevier, United States. DOI:10.1016/b978-1-4377-7842-7.00016-7.

Rubin, B.S. (2011). Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 127: 27-34. DOI:10.1016/j.jsbmb.2011.05.002.

Shelnutt, S., Kind, J. & Allaben, W. (2013). Bisphenol A: Update on newly developed data and how they address NTP's 2008 finding of "Some Concern". *Food and Chemical Toxicology*. 57: 284-295. DOI:10.1016/j.fct.2013.03.027.

Smital T. (2008). Acute and Chronic Effects of Emerging Contaminants. In D. Barceló and M. Petrovic (Eds.), *Emerging Contaminants from Industrial and Municipal Waste. The Handbook of Environmental Chemistry* (pp. 105-142), Heidelberg: Springer-Verlag, Germany. DOI:10.1007/698_5_105.

Staples, C., Van der Hoeven, N., Clark, K., Mihaich, E., Woelz & J., Hentges, S. (2018). Distributions of concentrations of bisphenol A in North American and European surface waters and sediments determined from 19 years of monitoring data. *Chemosphere*. 201: 448-458. DOI:10.1016/j.chemosphere.2018.02.175.

Sun, K., Jin, J., Gao, B., Zhang, Z., Wang, Z., Pan, Z., Xu, D. & Zhao, Y. (2012). Sorption of 17 α -ethinyl estradiol, bisphenol A and phenanthrene to different size fractions of soil and sediment. *Chemosphere*. 88: 577-583. DOI:10.1016/j.chemosphere.2012.03.034.

Vom Saal, F.S. & Welshons, W.V. (2014). Evidence that bisphenol A (BPA) can be accurately measured without contamination in human serum and urine, and that BPA

causes numerous hazards from multiple routes of exposure. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 398: 101-113. DOI:10.1016/j.mce.2014.09.028.

Ying, G.-G., Kookana, R.S. & Dillon, P. (2003). Sorption and degradation of selected five endocrine disrupting chemicals in aquifer material. *Water Research*. 37: 3785-3791.