

ARTICULO

Toxicología del Bisfenol A

Monografía sobre el tema realizada por Alejandro Martín
Alumno del curso de Toxicología y Química Forense
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Belgrano

Introducción

La información que se presenta en este trabajo surge de la consulta y análisis de Bases de Datos existentes sobre temas de Toxicología.

El bisfenol A (BPA) es un producto químico industrial utilizado para la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi. Se produce en volúmenes grandes en todo el mundo. Basado 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.

En general se cree que la exposición de los consumidores se produce principalmente a través de los alimentos en contacto con materiales que contienen BPA, como las maderas de policarbonato y utensilios de mesa, contenedores de plástico para alimentos, latas de alimentos y bebidas llenas 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.

El bisfenol A (BPA) es un compuesto disruptor endocrino (CDE) 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".

Los compuestos disruptores endocrinos (CDE) son sustancias químicas capaces de alterar el sistema hormonal y ocasionar diferentes daños sobre la salud de las personas expuestas y en sus hijos. Los efectos más preocupantes ocurren en los hijos de madres expuestas durante el embarazo y la lactancia. Los efectos de los CDE se producen a dosis muy bajas.

La evaluación de riesgos de los compuestos disruptores endocrinos (CDE) ha demostrado ser especialmente complicada debido a diversos factores, tales como la compleja naturaleza de los efectos causados por los compuestos que interactúan con el sistema endocrino y el potencial retraso de los efectos. Es importante destacar la falta de conocimiento sobre el mecanismo de acción de los CDE, así como la relación entre estos eventos moleculares, es decir, las interacciones con receptores hormonales, y los efectos adversos para la salud.

Existen varias evaluaciones recientes sobre riesgo para la salud del BPA. El formato y la estructura de estas evaluaciones varían dependiendo de qué tipo de

Abreviaciones

AIST: Advanced Institute for Science and Technology; BPA: bisfenol A; BEC: European Chemicals Bureau; CCRIS: Chemical Carcinogenesis Research Information System; CDE: compuestos disruptores endócrinos; EFSA: European Food Safety Authority; EPA: US Environmental Protection Agency; FDA: food and drug administration; LOAEL, lowest observed adverse effect level; NIEHS:

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.

En todos los casos se identificaron y evaluaron posibles efectos adversos para la salud del BPA, también se estimaron los niveles de exposición humana con el fin de sacar conclusiones acerca de los riesgos de salud de los niveles de exposición actuales. Sin embargo, las conclusiones sobre los riesgos para la salud del BPA varían entre estas evaluaciones.

Antecedentes

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) [1]. En 2006, la European Food Safety Authority (EFSA) publicó un dictamen sobre el BPA [2]. 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. También se prestó especial atención a los estudios de dosis bajas de BPA.

La EFSA llevó a cabo una revisión en 2008 con nuevos datos que indican que los fetos y los recién nacidos pueden no ser capaces de metabolizar el BPA tan eficientemente como los adultos.

Otra evaluación de riesgos Europea de BPA se llevó a cabo dentro del Programa de la UE sobre sustancias existentes de la European Chemicals Bureau (BCE). La evaluación del BCE tenía un alcance más amplio que las evaluaciones realizadas por el SCF y la EFSA, teniendo en cuenta los efectos sobre el medio ambiente, así como la salud humana. La evaluación se llevó a cabo de acuerdo con las directrices establecidas para la evaluación del riesgo en el Programa de las sustancias existentes, la evaluación concluyó en 2008 con la publicación de una actualización de la evaluación de riesgo para la salud de los humanos del BCE, que consideró los nuevos datos generados desde el año 2003. Su propósito era hacer frente a las incertidumbres expresadas en la evaluación anterior, relativa a un NOAEL de toxicidad para el desarrollo. Así, la atención se centró específicamente en la exposición de los lactantes a través de los alimentos.

En noviembre de 2006 tuvo lugar en Chapel Hill en los EE.UU la reunión "Bisphenol A: An examination of the relevance of ecological, in vitro and laboratory animal studies for assessing risks to human health". La reunión fue patrocinada por el NIEHS y la EPA de los EE.UU. y el propósito era hacer frente a la posible relación entre la exposición al BPA y las tendencias negativas en la salud humana de las últimas décadas. Varios grupos de expertos de diferentes disciplinas se unieron para abordar esta cuestión. Los niveles de exposición en la población general también se discutieron y estimaron. Los resultados y conclusiones de estos grupos se han presentado en una serie de artículos publicados [5, 6,7-10].

La evaluación de Chapel Hill se centró en la exposición de la población en general al BPA a través de los alimentos y el medio ambiente. Se evaluaron específicamente efectos sobre el desarrollo, pero también se discutieron los efectos de la exposición en la edad adulta, como los efectos neuroconductuales, efectos sobre la fertilidad y el sistema

inmunológico y trastornos metabólicos. Otra evaluación de BPA se llevó a cabo recientemente en los EE.UU. en el Centro de Toxicología del Programa Nacional para la Evaluación de Riesgos para la Reproducción Humana (NTP-CERHR). Se evaluaron los riesgos de la exposición a través de los alimentos y el medio ambiente pero la atención se centró específicamente en evaluar la toxicidad sobre la reproducción del BPA en dosis bajas.

Las evaluaciones de NTP-CERHR y Chapel Hill no son evaluaciones cuantitativas del riesgo de BPA, es decir, no se realizaron cálculos de MOS o comparaciones cuantitativas entre un TDI y los niveles de exposición. Sin embargo, ambas evaluaciones compararon los niveles estimados de exposición al BPA que producen efectos negativos en humanos y expusieron conclusiones cualitativas sobre el riesgo.

En 2008 la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. emitió un proyecto de evaluación de riesgos para la salud por la exposición al BPA teniendo en cuenta a la población en general a través de los alimentos y centrándose principalmente en los niños y la toxicidad específica en el desarrollo del BPA [11]. Los niveles de exposición y MOS se calcularon para hombres y mujeres por separado. Una reciente evaluación del riesgo de BPA también está disponible en la Secretaría de Salud de Canadá [3]. En esta evaluación del riesgo, planteada por la EPA, se consideró el daño que produce el BPA al medio ambiente y a la población en general debido a la exposición a través de los alimentos, así como a través del medio ambiente. La atención se centró en la evaluación de la carcinogenicidad y toxicidad reproductiva

Otra evaluación importante del riesgo de BPA fue realizada en Japón en 2005, que se encuentra disponible en Inglés en el Instituto Nacional de Ciencia Industrial Avanzada y Tecnología (AIST) de Japón [4]. En este estudio se evaluó el riesgo que plantea el BPA con el medio ambiente y la población en general, que cubren la exposición a través de los alimentos, así como a través del medio ambiente, para esto se estimó la exposición y se calculó el MOS para hombres y mujeres por separado.

Datos experimentales disponibles

En la siguiente tabla se presentan todos los datos de las evaluaciones de riesgo mencionadas en el apartado anterior.

Evaluación de riesgo	Estudio crítico	Efecto crítico	NOAE L (mg/kg /day)	Factor de evaluación	Menor MOS/ MOE	TDI (µg/kg)	Maxima exposición estimada (µg/kg/day)
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
		Reducción del tamaño de la camada	50				
EFSA 2006	Reproductivo de	Reducción del peso	5	100	-	50	13

Y 2008	las ratas y ratones por vía oral	corporal en ratas adultas y de las generaciones descendientes y reducción del peso de órganos de ratas. Efectos en el hígado en ratones adultos.					
Chapel Hill 2007	bajas dosis de los estudios evaluados	Efectos sobre el desarrollo en el 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 5y 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.	50	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 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	5	-	MOE 1160	-	4,3
		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				
NTP-CERHR 2008	Reproductivo de las ratas por vía oral	Retraso en la adquisición de la separación del prepucio	4,75	-	-	-	14,7
US FDA 2008	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.	5	1000	MOS 2066	-	2,42
		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	50				

		las ratas. Efectos sobre el desarrollo en ratones					
--	--	---	--	--	--	--	--

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 6 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.

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.

La ficha de seguridad del BPA (Anexo) es otra fuente confiable de datos sobre su toxicidad, al examinarla nuevamente nos encontramos sin certezas sobre la toxicidad del producto. La hoja nos indica que es un producto nocivo mediante el símbolo correspondiente.

Luego como datos toxicológicos en la hoja se puede hallar la frase “Causa irritación severa en los ojos. Posible riesgo de que este material pueda perjudicar la fertilidad. Posibilidad de sensibilización” y la dosis letal cincuenta (LD50) para distintas especies, en donde se lee que para los humanos por vía oral la LD50 es 6500 mg/Kg es decir que para una persona promedio de 70 kg la DL50 es 455,0 g.

Luego de los datos toxicológicos la ficha de seguridad nos presenta las frases de riesgo del compuesto, que para el caso del BPA son:

- R37 irritante para el sistema respiratorio
- R41 riesgo de daño severo en los ojos
- R43 Puede causar sensibilización por contacto con la piel
- R62 Riesgo de alteración de la fertilidad

Por último la fuente de datos toxicológicos más importante es la etiqueta del producto (Figura 1), ya que es la que tiene mayor probabilidad de llegar al usuario. La etiqueta del BPA indica que es un producto con potencial efecto mutagénico que ataca las células de la médula ósea y el hígado.

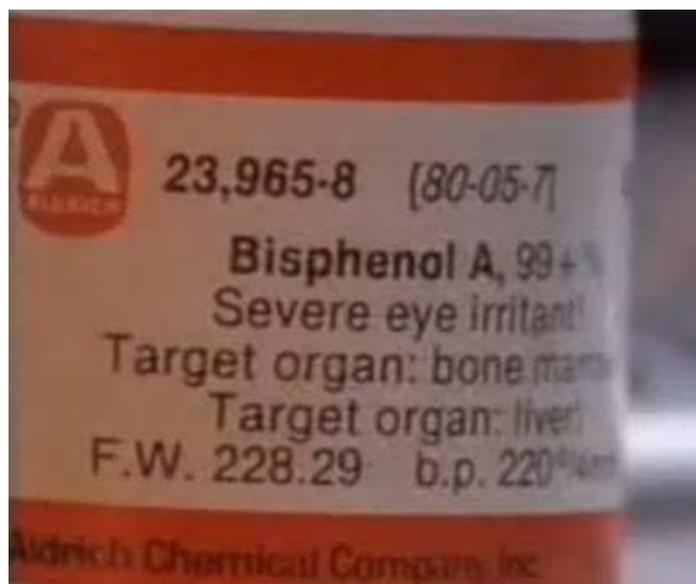


Figura 1 Etiqueta del BPA

Discusión

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.

Las conclusiones de las evaluaciones mencionadas oscilan desde la ausencia de riesgo de cualquier parte de la población [11], hasta que existe el riesgo de efectos adversos para la salud en toda la población [5].

Las variaciones en las conclusiones de la evaluación de riesgos no parecen ser el resultado simplemente del paso del tiempo, es decir, no hay una tendencia que muestra que las conclusiones sobre el riesgo de BPA en la población en general valla pasando de "no riesgo" a "riesgo" a través del tiempo como resultado de, por ejemplo, un aumento en la cantidad de datos disponibles sobre toxicidad.

Es importante tener en cuenta que estas evaluaciones de riesgos fueron realizadas por los diferentes tipos de grupos y para diferentes propósitos.

Las evaluaciones realizadas por el SCF, BCE, AIST, la EFSA, Health Canada y la FDA de los EE.UU. se llevaron a cabo para evaluar el MOS / E o proponer un TDI, mientras que los grupos de Chapel Hill y NTP-CERHR llevaron a cabo sus evaluaciones con el fin de responder a preguntas específicas sobre posibles riesgos para la salud del BPA.

Las estimaciones de los niveles de exposición fueron generalmente similares en las evaluaciones de riesgo, con la excepción de la evaluación hecha en Chapel Hill donde se determinó un valor de exposición mucho mayor (3 órdenes de magnitud). El trabajo de Chapel Hill sugiere una fuerte preocupación por los efectos potenciales para la salud en la población, como resultado de la alta estimación de la exposición, así como la opinión de que el BPA puede causar efectos adversos a la salud en dosis bajas como lo indica el NOAEL hallado.

Existen limitaciones en todos los métodos utilizados para estimar la exposición a BPA en las evaluaciones de riesgos investigadas. Debido a que el BPA se cree que se metaboliza rápidamente en el ser humano y es casi completamente excretado por la orina dentro de

las 24 horas la concentración urinaria ha sido considerada como una medida apropiada de la exposición. Debido a la rápida excreción de BPA en los seres humanos los niveles en sangre se prevé que sean muy bajos y por lo tanto, no pueden proporcionar información sobre la exposición promedio. También se ha sugerido que la cinética de BPA puede no ser plenamente comprendida y que el metabolismo de BPA en los seres humanos tal vez no sea tan eficiente como se creía anteriormente [6].

Es necesario estudiar más a fondo la cinética del BPA, especialmente después de la exposición crónica a bajas dosis, que es el escenario de exposición para los seres humanos, con el fin de identificar el biomarcador más apropiado para la estimación de la exposición al BPA.

Otro detalle importante de remarcar es que algunos de los efectos no mostraron la consistencia a través de generaciones, o que no se ha mostrado clara relación dosis-respuesta. Que los resultados sean o no "inconsistentes" puede ser una característica de las sustancias con potencial de alteración endocrina.

Este problema ilustra un dilema en la evaluación del riesgo de los CDE que necesita ser resuelto con el fin de aumentar la fiabilidad de este proceso.

Los supuestos y principios tradicionalmente utilizados en la evaluación de riesgos de productos químicos, por ejemplo, que existe un umbral para el efecto y que un aumento en la gravedad del efecto es visto como un resultado de aumento de la dosis, puede no ser apropiado en la evaluación del riesgo de estas sustancias.

Todo esto sumado a la falta de datos concretos sobre la toxicidad del BPA en la hoja de seguridad correspondiente (Anexo), que como se ve la frase R62 es la única de las cuatro frases R que hace referencia a un hecho toxicológico y sin dar especificaciones de dosis ni frecuencia y de la etiqueta del producto (figura 1) deja bien claro que los datos disponibles no son determinantes de la toxicidad del bisfenol A en los humanos.

Conclusiones

Basados en los datos disponibles no se puede establecer un grado de toxicidad para el bisfenol A dado que los resultados difieren mucho entre las distintas fuentes de confianza. Lo que es seguro es que ninguno de los resultados de los ensayos toxicológicos disponibles debe ser descartado ni pasado por alto. Es más todos estos resultados y experiencias deben ser utilizados como punto de partida para nuevos ensayos de toxicidad así como también para determinar el correcto metabolismo del BPA en los humanos y el mejor biomarcador para determinar el grado de exposición al que estamos sometidos.

A pesar de la falta de repetitividad en los resultados el uso del BPA para ciertos fines (como los biberones y otros recipientes de alimentos) debería ser reconsiderado y en lo posible sustituirlo por algún otro compuesto del que se conozca con mayor certeza su toxicidad.

En cuanto al uso del laboratorio si se cumplen las normas de seguridad especificadas en la ficha de seguridad (frases S) (anexo 1) el riesgo es muy bajo y no se encuentran motivos suficientes para evitar su uso.

ANEXO

Safety data for bisphenol A



General

Synonyms: 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane, 4,4'-dihydroxydiphenyldimethylmethane, p,p'-dihydroxydiphenyldimethylmethane, 4,4'-bisphenol A, bis (4-hydroxyphenyl) dimethylmethane, 4,4'-isopropylidenediphenol, bisphenol, BPA, dian
Molecular formula: $C_{15}H_{16}O_2$
CAS No: 80-05-7
EINECS No: 201-245-8
Annex I Index No: 604-030-00-0

Physical data

Appearance: white powder or crystals
Melting point: 158 - 159 C
Boiling point: 220 C at 4 mm Hg
Vapour density:
Vapour pressure: 0.2 mm Hg at 170 C
Density ($g\ cm^{-3}$): 1.195
Flash point: 79 C
Explosion limits:
Autoignition temperature:

Stability

Stable. Combustible. Incompatible with strong bases, strong oxidizing agents, acid chlorides, acid anhydrides

Bibliografía

[1] European Commission—Health & Consumer Protection Directorate-General. Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. 2002. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf.

[2] 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. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/418.pdf>

[3] Health Canada. Screening assessment for the Challenge Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene) bis-(Bisphenol A). 2008. Disponible en:
http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.pdf.

[4] Japanese National Institute of Advanced Industrial Science and Technology Risk Assessment Document Series No 4: Bisphenol A. 2005. Disponible en:
http://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/BPA_Summary_English.pdf

[5] vom Saal FS, Belcher SM, Guillette LJ, Hauser R, Myers JP. 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* 2007;24: 131–8.

[6] Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology* 2007;24: 139–77.

[7] Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reproductive Toxicology* 2007;24: 199–224.

[8] Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology* 2007;24: 178–98.

[9] Crain DA, Eriksen M, Iguchi T, Jobling S, Laufer H, LeBlanc GA, et al. An ecological assessment of bisphenol A: evidence from comparative biology. *Reproductive Toxicology* 2007;24: 225–39.

[10] Keri RA, Ho S-M, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reprod Toxicol* 2007;24:240–52.

[11] US Food and Drug Administration. Draft assessment of bisphenol A for use in food contact applications. 2008. Disponible en:
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM179157.pdf>

[12] <http://toxnet.nlm.nih.gov/>