



REVISIÓN

Efectos del bisfenol A en la reproducción femenina



Shuyana Deba y Paula Núñez*

Área de Fisiología, Departamento de Biología Funcional, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Recibido el 10 de enero de 2017; aceptado el 3 de febrero de 2017
Disponible en Internet el 15 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Bisfenol A;
Reproducción;
Fertilidad;
Hembras

KEYWORDS

Bisphenol A;
Reproduction;
Fertility;
Female

Resumen El bisfenol A es un *disruptor endocrino*, es decir, una sustancia química capaz de alterar el sistema hormonal, que se utiliza como monómero o aditivo en la industria del plástico. La población está expuesta de forma crónica a esta sustancia con función estrogénica, cuya concentración en muestras humanas es en muchas ocasiones más elevada que la concentración necesaria para conseguir respuestas positivas en ensayos estrogénicos *in vitro*, lo que podría tener efectos adversos en la salud reproductiva de la mujer. En esta revisión se resumen diversos experimentos que demuestran cómo la exposición al bisfenol A durante el desarrollo fetal y/o la edad adulta altera y perjudica la fertilidad femenina.

© 2017 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effects of bisphenol A on female reproduction

Abstract Bisphenol A is an endocrine disruptor, namely a chemical substance able to alter the hormonal system, as well as being a chemical that is used as a monomer or additive in the plastic industry. The population is continually being exposed to this endocrine disruptor substance with oestrogenic function. Its levels in human samples are often higher than the concentrations required to obtain positive oestrogenic responses in *in vitro* tests, which could have adverse effects on female reproductive medicine. In fact, this review summarises the studies that show how bisphenol A induces alterations and damages during foetal development and female fertility in adulthood.

© 2017 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Infertilidad

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nunezpaula@uniovi.es (P. Núñez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medre.2017.02.001>

2340-9320/© 2017 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

La infertilidad o la incapacidad para concebir sigue siendo un problema de proporciones globales; millones de personas

en todo el mundo la sufren ([Inhorn y Patrizio, 2014](#)). Ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad del sistema reproductivo que se caracteriza por la no consecución de un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin anticoncepción ([WHO/UNEP, 2009](#)).

En los últimos años se ha visto una incidencia creciente de enfermedades reproductivas femeninas con la consiguiente disminución del número de descendientes de las mismas. Uno de los descubrimientos más significativos de la endocrinología durante el siglo pasado fue el hecho de que algunos productos químicos son capaces de alterar el sistema hormonal de los organismos ([Marques-Pinto y Carvalho, 2013](#)). Estos compuestos son denominados disruptores endocrinos (EDC) y el bisfenol A (BPA) es uno de ellos. El BPA es un aditivo que se usa en la producción de plásticos y posee propiedades estrogénicas que pueden impedir la acción adecuada del estradiol, un regulador clave de la función reproductiva ([Klenke et al., 2016](#)).

Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal

Todas las funciones relacionadas con la reproducción están bajo el control del eje reproductivo o eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (HHG). Los órganos que integran el eje HHG son el hipotálamo y la glándula pituitaria (o hipófisis) en el cerebro y las gónadas, es decir, los ovarios y los testículos, en la periferia. Tanto en machos como en hembras, el hipotálamo está en la base del cerebro, y se considera el centro integrado del eje HHG, mediador de la estimulación neuronal, hormonal y ambiental en la reproducción. El eje HHG controla 2 procedimientos principales en ambos sexos, la producción de gametos y la síntesis de hormonas en las gónadas. Estas 2 funciones se interrelacionan ya que las hormonas son esenciales en la producción de esperma y óvulos. Asimismo, la glándula pituitaria se encuentra por debajo del hipotálamo y se compone de la parte anterior (adenohipófisis) y posterior (neurohipófisis), la adenohipófisis forma parte del eje HHG ([Dagklis et al., 2015](#)).

El ciclo reproductivo femenino está regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, que está constituido por 3 sistemas perfectamente integrados: hipotálamo, hipófisis o glándula pituitaria y ovario ([Melmed y Williams, 2011](#)). Las señales de inicio de un ciclo provienen del sistema nervioso central, cuya función endocrina la desempeñan el hipotálamo y la glándula pituitaria. Las neuronas GnRH hipotalámicas liberan de forma pulsátil GnRH en el sistema porta hipofisario, esta se une al receptor específico en la adenohipófisis estimulando la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) ([Beshay y Carr, 2013](#)). La FSH y la LH desencadenan el desarrollo de una serie de folículos dentro del ovario; este comienza a secretar estradiol, que a su vez retroalimenta el eje mediante un feedback positivo, actuando sobre hipotálamo e hipófisis y dando lugar al pico-preovulatorio de LH. La LH desencadena la ovulación de los ovocitos maduros, la luteinización de las células de la teca y de la granulosa y la formación del cuerpo lúteo ([Strauss y Barbieri, 2013](#)). Posteriormente, las hormonas ováricas secretadas por el cuerpo lúteo, estrógenos y progesterona ejercen un efecto de retroalimentación negativo inhibiendo la secreción de GnRH a nivel hipotalámico y

de FSH y LH a nivel hipofisario. Finalmente, si no hay gestación, el cuerpo lúteo degenera y las hormonas secretadas por el mismo disminuyen, dejando de ejercer esta acción inhibitoria y originando el inicio de un nuevo ciclo ovárico ([Hall, 2010](#)).

Los estrógenos son reguladores esenciales de la fertilidad tanto en hombres como en mujeres; entre otras funciones, regulan la vascularización del endometrio y tienen un papel importante en el desarrollo y funcionamiento de la glándula prostática ([Saunders, 2005](#)). Los estrógenos naturales endógenos son esteroides C18 e incluyen estrona, estradiol y estriol ([Smiley y Khalil, 2009](#)). El estradiol puede modular la actividad y el comportamiento neuronal a través de mecanismos genómicos y no genómicos. En general, los llamados mecanismos genómicos, mediados por receptores nucleares o clásicos (ER), se consideran de latencia más larga y de inducir cambios a largo plazo en la función celular. Tras la unión ligando receptor, la expresión de la proteína biológicamente activa, normalmente, se produce varias horas más tarde. Estos se dividen en 2 subtipos ER α y ER β , que poseen diferentes identidades ([Ng et al., 2014](#)). Sin embargo, el estradiol podría alterar la actividad neuronal en cuestión de segundos, que por lo general se considera una respuesta demasiado rápida para ser explicada por un mecanismo genómico. Múltiples evidencias demostraron que el estradiol tiene también acción no-genómica, uniéndose a receptores sinápticos de membrana (mER) ([Laredo et al., 2014](#)). Se han identificado nuevos receptores en las membranas de las células que tienen la capacidad de mediar una señalización estrogénica rápida como son los receptores GPR30 y Gq-mER ([Almeyer et al., 2015](#)).

Otra cuestión importante que debemos recordar es el mecanismo por el cual los estrógenos inducen la iniciación de la implantación. [Johnson y Chatterjee \(1993\)](#) en un modelo gestacional de rata demostraron cómo un antagonista de estrógeno puro, el ICI-182780, inhibía el efecto del de 17 β -estradiol en la implantación embrionaria. Este hallazgo indica que el estrógeno es parte fundamental para el inicio de la gestación. Durante la implantación observaron una regulación a la baja de los receptores de estrógenos en el citosol que no afectó a los receptores de la fracción nuclear, lo que dejó suficientes receptores libres para que los productos estrogénicos o la estrona (control) se uniesen e iniciasen la implantación embrionaria con éxito. Por lo tanto, estos resultados indican que para que una sustancia química sea capaz de iniciar la implantación debe estimular alguna de las vías mediadas por los estrógenos.

Bisfenol A

La población se encuentra en contacto con productos químicos artificiales diariamente, absorbiendo unas concentraciones más o menos constantes y crónicas de los mismos. Algunos de estos contaminantes químicos pueden afectar al sistema endocrino y, por lo tanto, pueden interferir en los procesos controlados hormonalmente de los seres humanos y los animales salvajes ([WHO/UNEP, 2012](#)). Un EDC se define como aquellas sustancias exógenas que pueden interferir en el sistema endocrino y dan lugar a un desarrollo anormal reproductivo, inmunológico, neurológico o enfermedad metabólica en humanos y/o animales ([Li et al., 2015](#)).

Dentro de los aditivos que se utilizan en la industria del plástico cabe destacar el BPA (Galloway, 2015). Estos plásticos con BPA están presentes en gran variedad de productos comunes, incluyendo botellas de agua, dispositivos médicos y dentales y envases de alimentos como latas y tetrabriks. Al igual que otras sustancias químicas, la liberación de BPA depende de la temperatura y el pH. En los alimentos empaquetados con este producto se han registrado concentraciones elevadas de BPA, debido a los cambios de temperatura y pH que sufren estos empaquetados. En consecuencia, se estima que los alimentos constituyen más del 90% de la exposición total a BPA, mientras que a través de la ingesta directa del compuesto en polvo, en una cirugía dental por ejemplo, la absorción permanece por debajo de un 5% del total de BPA (Acconcia et al., 2015).

El BPA fue sintetizado por primera vez en 1891 por A.P. Dianin y fue investigado por su posible uso comercial en la década de 1930 durante la búsqueda de estrógenos sintéticos. Aunque se confirmó su actividad estrogénica, las pruebas de un compuesto sintético estructuralmente relacionado, el dietilestilbestrol (DES), en un ensayo de estrogenidad clásica de confirmación vaginal indicaron que el DES era un estrógeno mucho más potente que el BPA. Por tanto, el uso de BPA como estrógeno sintético fue abandonado en favor del DES; aunque el tratamiento con DES se interrumpió cuando se descubrió que las hijas de las mujeres expuestas a este tratamiento desarrollaban cáncer vaginal y de cuello uterino (Rubin, 2011).

La molécula de BPA tiene características estructurales que le confieren la capacidad de unirse a los 2 ER clásicos, ER α y ER β . Aun así, el BPA muestra 1.000-2.000 veces menos afinidad por dichos receptores que el 17 β -estradiol, el estrógeno más activo. Estudios recientes sobre los mecanismos de acción del BPA a bajas concentraciones han revelado que el BPA puede desencadenar toda una batería de respuestas estrogénicas celulares de igual o mayor eficacia y potencia que el propio estradiol (Welshons et al., 2006). Eso puede ser debido a que ese tipo de ER son factores de transcripción activados por la unión del ligando, cambiando de conformación y migrando al núcleo donde mediante la unión a coactivadores y correpresores activan la cascada de señales del receptor. Sin embargo, el cambio en la conformación de ER difiere en función del ligando, lo que hace al ER más o menos propenso a la coactivadores o correpresores. Existen estudios que revelan que el BPA podría interactuar con distintos tipos receptores de hormonas nucleares tales como los ER clásicos (Le Maire et al., 2010), el receptor pregnano X o el receptor de esteroides y xenobióticos (Sui et al., 2012), los receptores de andrógenos (Takayanagi et al., 2006), los receptores de la proliferación de los peroxisomas activados (Riu et al., 2011) y los receptores de la hormona tiroidea (Li et al., 2015).

Los valores de BPA encontrados en muestras humanas, como por ejemplo en suero, orina, líquido amniótico, líquido folicular o tejido placentario, son en muchas ocasiones más elevados que las concentraciones necesarias para conseguir respuestas positivas en ensayos estrogénicos *in vitro* (Mikołajewska et al., 2015). Luego parece importante conocer cuáles pueden ser los efectos de estas concentraciones constantes de BPA en el organismo sobre el correcto funcionamiento del eje reproductor y en concreto de la función reproductora de la mujer.

Identificación de la acción estrogénica del bisfenol A

El estrógeno es un factor importante en el control de muchos procesos fisiológicos y en el desarrollo de varios órganos. Además, esta hormona sexual desempeña un papel esencial en el desarrollo de los órganos reproductivos, los huesos, el hígado y el sistema cardiovascular. En los seres humanos, el estrógeno regula la función reproductiva y el desarrollo de las características sexuales secundarias. Una gran variedad de sustancias químicas ambientales naturales y sintéticas conocidas como EDC tienen actividades similares a los estrógenos y pueden causar respuestas estrogénicas fisiológicas. Estos compuestos se unen a los ER e inducen o modulan las respuestas mediadas por estos. Entre ellos el BPA, cuya acción estrogénica ha sido probada tanto *in vivo* como *in vitro* (Dang et al., 2009).

Un grupo de investigadores de la Universidad de Stanford identificaron una proteína de unión a estrógenos en la levadura (Feldman et al., 1984) y encontraron que la actividad estrogénica no provenía de la levadura sino del medio de cultivo acuoso tratado en autoclave en matraz de policarbonato. Mediante ensayos de unión a los ER se purificó la proteína y se pudo identificar como el compuesto conocido como BPA (Krishnan et al., 1993, Ben-Jonathan y Steinmetz, 1998). A partir de ese momento, se han publicado numerosos estudios que demuestran la estrogenicidad de BPA. En 1999, Bergeron et al. (1999) publicaron un estudio con el propósito de medir el potencial estrogénico del BPA *in vitro*. Para ello, cultivaron una línea celular del útero humano, carcinoma endometrial humano (ECC-1), con BPA y lo compararon con un estrógeno prototípico, 17 β -estradiol. La línea celular ECC-1 fue escogida por su capacidad para expresar ER y por responder al estradiol provocando una mayor tasa de proliferación de las células y la inducción de receptores de progesterona (PR). Así, examinaron los efectos de BPA mediante la medición de las uniones a ER y el nivel de expresión de ARNm PR, junto con la proliferación celular de ECC-1. El estudio demostró que el BPA no solo se unía a ER en esta línea celular de una manera competitiva, sino que también activaba el receptor para inducir la expresión de PR. La unión del ligando al ER producía cambios conformacionales en el receptor pero este seguía interactuando con cofactores de ADN y activando la expresión génica. El complejo BPA-ER inducía patrones similares a cuando se unía el estradiol en cuanto a la expresión de PR correspondiente, pero no sucedía así cuando se analizaban sus efectos sobre la proliferación celular. El estradiol inducía un aumento casi del doble de células uterinas cultivadas, mientras que el BPA no originaba ningún cambio. En resumen, los resultados demuestran que el BPA actúa tanto como un agonista de ER (inducción de ARNm PR) como de antagonista (inhibición de la proliferación celular inducida por estrógenos) en las células uterinas humanas ECC-1.

En el mismo año, Schafer et al. (1999) utilizaron MCF-7 como línea celular de estudio para confirmar o refutar la estrogenicidad del BPA. Observaron que el BPA aumentaba la proliferación celular en las células MCF-7 por encima de los niveles obtenidos en el control con estradiol. La razón de esta disparidad proliferativa en respuesta al BPA entre MCF-7 y las células ECC-1 era probablemente que estas

2 líneas celulares derivaban de tejidos distintos, de tejido mamario y endometrial, respectivamente. En estos tejidos había diferencias específicas en la presencia y la disponibilidad de factores de transcripción, que darían lugar a una respuesta diferente en estos 2 tipos de células frente al BPA. Por lo tanto, el BPA indujo una conformación determinada en el receptor, dependiente del tejido, lo que resultó en la inducción de algunas, pero no todas, las respuestas estradiol-dependientes.

Efectos del bisfenol A sobre la reproducción femenina

La exposición a EDC diaria, en este caso al BPA, es uno de los principales factores que puede aumentar el riesgo de infertilidad de la mujer (Wang et al., 2014). En los mamíferos, la formación de los folículos primordiales en los ovarios es un proceso estrechamente regulado y crucial para la fertilidad femenina, y cualquier anomalía en dicho proceso puede desembocar en la infertilidad. La formación empieza en la vida fetal, las células germinales primordiales migran a la gónada y se dividen rápidamente ya que son los precursores de las oogonias que posteriormente se diferenciarán en ovocitos, gameto femenino. Las células germinales primordiales se dividen por mitosis pero no realizan citocinesis completa, las oogonias siguen conectadas por puentes intercelulares, formando nidos. Cuando se da la rotura de los nidos, las oogonias entran en la meiosis I, hasta detenerse en diploteno de la profase I, dando lugar a ovocitos primarios. En este punto los ovocitos comienzan a separarse unos de otros y a rodearse por células de la granulosa, formando así los folículos primordiales (Zhang et al., 2014).

En casi todas las hembras de los mamíferos, incluido el ser humano, la meiosis se inicia durante el desarrollo fetal en el útero y concluye cuando el ovocito es fecundado, en la edad adulta del individuo. La meiosis es un tipo especial de división celular que se caracteriza por la división del genoma, generando células haploides después de 2 divisiones celulares tras la replicación del ADN. Durante la vida fetal se produce la primera profase meiótica, y los ovocitos primarios quedan detenidos en la fase diploteno hasta la pubertad (Briño-Enríquez et al., 2012).

Durante la profase meiótica se dan algunos eventos importantes como los complejos sinápticos y la recombinación de cromosomas homólogos por el entrecruzamiento de las hebras. Estos procesos se dan a partir de la generación de DSB a lo largo del genoma. Los DSB deben ser reparados mediante recombinación homóloga ya sea mediante los cruces (COS, cuando las regiones que flanquean DSB son intercambiados entre los homólogos) o como los no cruces (NCOS, cuando no ocurre intercambio entre los homólogos), para que el ciclo celular siga adelante. Cuando el intercambio entre los cromosomas homólogos se realiza, aumenta la expresión de la proteína MLH1, proteína que se localiza en los sitios de intercambio meiótico, proteína asociada al entrecruzamiento (Briño-Enríquez et al., 2012).

En el estudio de Wang et al. (2014) para explorar el efecto *in utero* de BPA en las células germinales primordiales, realizaron evaluaciones histológicas y compararon los ovarios del grupo tratado con BPA y el grupo control, a día 4 posnacimiento de los ratones. Los datos mostraron que más células

permanecían en los nidos cuando se administraba cualquier dosis de BPA y que además se formaba un menor número de folículos primordiales comparando con los folículos primordiales de los ovarios control. El mismo resultado se obtuvo en el estudio Zhang et al. (2014); en su estudio los ovarios fueron cultivados durante 3 días *in vitro* para evaluar los efectos de la exposición al BPA en ovarios de ratones neonatales. Ambos estudios (Wang et al., 2014; Zhang et al., 2014) optaron por centrarse en el efecto del BPA en la rotura del nido, definido como un proceso apoptótico. En los roedores dicha rotura es provocada por la caída de los niveles de estrógenos alrededor del nacimiento. Dada la actividad estrogénica de BPA, uno de los propósitos planteados era averiguar si el BPA interfería en el proceso de apoptosis de las células germinales. Ambos estudios afirmaron que el BPA interrumpía el equilibrio entre los factores pro- y antiapoptóticos, alterando así la descomposición del nido.

Por otro lado, otro estudio (Susiarjo et al., 2007) demostró que la exposición *in utero* de BPA interrumpía la sinapsis y la recombinación en la profase meiótica en el ratón. Para analizar la profase meiótica usaron los ovarios aislados de fetos femeninos en el día 18,5 de gestación. Realizaron análisis de ovocitos en paquiteno, etapa en la cual la sinapsis entre cromosomas homólogos es completa y los sitios de intercambio entre homólogos pueden ser detectables como focos MLH1-positivos; mediante el uso de anticuerpos SCP3 y MLH1 para visualizar el complejo sináptico y detectar los intercambios, respectivamente. También analizaron las células de fetos femeninos tratados con placebo y expuestos a BPA. En cuanto a los resultados, encontraron un aumento significativo en el número de anomalías sinápticas en ovocitos de hembras expuestas al BPA.

Previamente, Lawson et al. (2011) habían descubierto un gran número de cambios sutiles en la expresión génica en el ovario fetal de ratón tras la exposición a BPA (20 ng/g). Los autores afirmaron que estos cambios podían estar relacionados con los defectos en la recombinación y sinapsis de la meiosis. Cabe destacar entre los genes estudiados la regulación al alza de *Stra8*, un gen que es clave para la entrada en la vía de la meiosis de las oogonias. La entrada meiótica es precedida por rondas sucesivas de proliferación mitóticas que amplía la población de las células germinales. Por lo tanto, si la exposición al BPA indujo la entrada de la meiosis prematura, podría provocar la reducción del conjunto total de ovocitos. Esto tendría secuelas reproductivas importantes, porque las hembras expuestas a BPA en el periodo perinatal no solo podrían tener un mayor riesgo de producir óvulos aneuploides (por los efectos en la meiosis) sino que también tendrían un mayor riesgo de senescencia reproductiva prematura.

En un estudio más reciente (Ziv-Gal et al., 2015) analizaron la edad de la abertura vaginal de los descendientes ratones expuestos a BPA (generación F1) y sus posteriores generaciones F2 y F3. Los resultados indicaron que la edad de la abertura vaginal fue similar en todos los grupos en la generación F1, pero se retrasó en los ratones F3 en los grupos expuestos a BPA (0,5 µg/kg/día y 50 µg/kg/día). Sin embargo, estos datos difieren con los publicados en Honma et al. (2002). Con el fin de aclarar el efecto *in vivo* de la exposición a dosis bajas de BPA durante el desarrollo prenatal, Honma y su equipo examinaron la maduración sexual y la capacidad reproductiva en ratones hembras.

Así, mostraron que la exposición a 20 µg/kg/día en el útero BPA producía una abertura vaginal temprana comparando con el grupo control. Sin embargo, la función reproductiva no se vio afectada en las condiciones del presente estudio tras cruzar dichas hembras con machos sanos.

En el estudio de Ziv-Gal et al. (2015) afirmaron que las diferencias entre ambos estudios podrían deberse a las diferentes cepas de ratones utilizadas en los protocolos experimentales, distintos tiempos de exposición y diferentes dosis administradas en los estudios. También observaron que el índice de apareamiento fue similar en todos los grupos estudiados y generaciones, lo que indica que la exposición al BPA en el útero no alteró el comportamiento sexual de los animales. Por el contrario, disminuyó la capacidad de los ratones de mantener la gestación a medida que envejecían. Curiosamente, la disminución más pronunciada en el índice gestacional lo observaban con el tratamiento de 0,5 µg/kg/día de BPA en hembras a medida que la edad aumentaba (tanto en F1 como en F2 a los 9 meses).

Es posible que esta dosis de BPA sea ovotóxica y que directamente dañe algunas células germinales durante el periodo perinatal y posteriormente dar lugar a ovocitos no saludables con modificaciones epigenéticas. Esto se basa en hallazgos anteriores (Susiarjo et al., 2007) que demostraron que la exposición a BPA en el útero interfería en la maduración y desarrollo de ovocitos de las hembras F1, lo que resultaba en un mayor riesgo de producir aneuploidias.

A partir de estos estudios, un nuevo trabajo de investigación (Gámez et al., 2015) comprobó el efecto sobre el eje HHG de la exposición prenatal y postnatal temprana (durante la lactancia) a dosis bajas de BPA. La analítica hormonal mostraba que los niveles séricos de LH y estradiol aumentaban significativamente en las ratas expuestas a BPA, mientras que los niveles de FSH no se modificaban. Estos cambios en las gonadotropinas pueden reflejar una función anómala del generador de impulsos GnRH. En este sentido, Fernández et al. (2010) demostraron que la exposición al BPA aumentaba la frecuencia del pulso GnRH, que llevaba a un aumento en los niveles de LH. Vieron que las ratas hembras expuestas a BPA en periodo neonatal presentaban alteraciones en la secreción de GnRH, por una disminución en los intervalos de los interpulsos de GnRH.

Otros investigadores quisieron estudiar los efectos de la exposición a BPA durante en la gestación en la fertilidad de la descendencia. Uno de estos grupos de investigación (Takai et al., 2000) estudió cómo las altas concentraciones de BPA podían influir a nivel embrionario. Ellos examinaron el efecto de BPA *in vitro* en embriones en las primeras etapas de desarrollo, en el periodo preimplantacional. Cultivaron embriones de ratón de 2 células a diferentes concentraciones de BPA para analizar la tasa de desarrollo. Así, demostraron que el compuesto químico en concentraciones bajas (1-3 nM) aumentaba significativamente la tasa de desarrollo de embriones de ratón de 2 células a blastocistos, mientras que una alta concentración (100 µM) la disminuía.

En otro estudio posterior otros estudiaron el impacto de la exposición al BPA durante los primeros 5 días de gestación, periodo que coincide con la sincronización de la implantación en ratones (Berger et al., 2007). Abordaron 2 vías de administración del compuesto, por inyección subcutánea y la ingesta de alimentos contaminados, y observaron que las altas dosis de BPA por ingestión o inyección durante

el periodo de implantación interrumpían las gestaciones en ratones. Las inyecciones subcutáneas daban como resultado una disminución en el número medio de crías a partir de 3,375 mg/día de BPA. A dosis de 10,125 mg/día había una reducción significativa en el número de los embarazos, ya que observaban un menor número de crías nacidas en aquellas hembras que se les permitió dar a luz y un menor número de sitios de implantación en aquellas que se sacrificaban a los 6 días de la inseminación.

Conclusiones

Hay evidencias suficientes que demuestran la actividad estrogénica del bisfenol A. Numerosas investigaciones con líneas celulares estrógeno-dependientes muestran cómo el compuesto se une a los receptores de estrógenos y actúa como antagonista o agonista dependiendo del tejido con el que interaccione. Además, no solo actúa por la vía directa, también puede activar segundos mensajeros como ERK/akt y/o proteínas G. Por otro lado, también está demostrado cómo esta actividad estrogénica del BPA es capaz de causar alteraciones en la reproducción femenina, y cómo la exposición prenatal y postnatal temprana al BPA puede inducir cambios multigeneracionales, ya que interrumpe la sinapsis y la recombinación en la profase meiótica, induciendo anomalías en los ovocitos. Estas células realizan una meiosis prematura que podría provocar la reducción del conjunto total de ovocitos de la mujer, y por tanto, un mayor riesgo de senescencia reproductiva prematura. Además, la exposición al BPA en la edad adulta en dosis altas provoca alteraciones morfológicas del útero reduciendo la receptividad del mismo y disminuyendo el número de embriones que llegan a blastocisto, todo ello puede llegar a interrumpir o producir complicaciones en la gestación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

No hay conflictos de intereses.

Bibliografía

- Acconcia, F., Pallottini, V., Marino, M., 2015. *Molecular mechanisms of action of BPA. Dose Response* 13 (4), 1559325815610582.
- Almey, A., Milner, T.A., Brake, W.G., 2015. *Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. Hormones and Behavior* 74, 125–138.

- Ben-Jonathan, N., Steinmetz, R., 1998. *Xenoestrogens: The emerging story of bisphenol A*. Trends in Endocrinology and Metabolism 9 (3), 124–128.
- Berger, R.G., Hancock, T., de Catanzaro, D., 2007. Influence of oral and subcutaneous bisphenol-A on intrauterine implantation of fertilized ova in inseminated female mice. Reproductive Toxicology 23, 138–144.
- Bergeron, R.M., Thompson, T.B., Leonard, L.S., Pluta, L., Gaido, K.W., 1999. Estrogenicity of bisphenol A in a human endometrial carcinoma cell line. Molecular and Cellular Endocrinology 150 (1–2), 179–187.
- Beshay, V.E., Carr, B.R., 2013. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis and Control of the Menstrual Cycle. En: Falcone, T., Hurd, W.W. (Eds.), Clinical Reproductive Medicine and Surgery. Springer Science+Business Media, New York, pp. 31–42.
- Briño-Enríquez, M.A., Reig-Viader, R., Cabero, L., Toran, N., Martínez, F., Roig, I., et al., 2012. Gene expression is altered after bisphenol A exposure in human fetal oocytes in vitro. Molecular Human Reproduction 18 (4), 171–183.
- Dagklis, T., Ravanos, K., Makedou, K., Kourtis, A., Rouso, D., 2015. Common features and differences of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male and female. Gynecological Endocrinology 31, 14–17.
- Dang, V.H., Nguyen, T.H., Lee, G.S., Choi, K.C., Jeung, E.B., 2009. In vitro exposure to xenoestrogens induces growth hormone transcription and release via estrogen receptor-dependent pathways in rat pituitary GH3 cells. Steroids 74, 707–714.
- Feldman, D., Stathis, P.A., Hirst, M.A., Stover, E.P., Do, Y.S., 1984. Saccharomyces cerevisiae produces a yeast substance that exhibits estrogenic activity in mammalian systems. Science 224 (4653), 1109–1111.
- Fernández, M., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., Libertun, C., 2010. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. Environmental Health Perspectives 118 (9), 1217–1222.
- Galloway, T.S., 2015. Micro- and Nano-plastics and Human Health. En: Bergmann, M., Gutow, L., Klages, M. (Eds). Marine Anthropogenic Litter. Exeter, UK.
- Gámez, J.M., Penalba, R., Cardoso, N., Bernasconi, P.S., Carbone, S., Ponzo, O., et al., 2015. Exposure to a low dose of bisphenol A impairs pituitary-ovarian axis in prepubertal rats. Effects on early folliculogenesis. Environmental Toxicology and Pharmacology 39 (1), 9–15.
- Hall, J.E., 2010. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Editorial Elsevier Health Sciences, Philadelphia, United States.
- Honma, S., Suzuki, A., Buchanan, D.L., Katsu, Y., Watanabe, H., Iguchi, T., 2002. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. Reproductive Toxicology 16, 117–122.
- Inhorn, M.C., Patrizio, P., 2014. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Human Reproduction Update 21, 411–426.
- Johnson, D.C., Chatterjee, S., 1993. Epidermal growth factor (EGF) replaces estradiol for the initiation of embryo implantation in the hypophysectomized rat. Placenta 14 (4), 429–438.
- Klenke, U., Constantin, S., Wray, S., 2016. BPA directly decreases GnRH neuronal activity via non-canonical pathway. Endocrinology 157 (5), 1980–1990.
- Krishnan, A.V., Stathis, P., Permuth, S.F., Tokes, L., Feldman, D., 1993. Bisphenol-A: An estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. Endocrinology 132 (6), 2279–2286.
- Laredo, S.A., Villalon Landeros, R., Trainor, B.C., 2014. Rapid effects of estrogens on behavior: environmental modulation and molecular mechanisms. Front Neuroendocrinol 35, 447–458.
- Lawson, C., Gieske, M., Murdoch, B., Ye, P., Li, Y., Hassold, T., et al., 2011. Gene expression in the fetal mouse ovary is altered by exposure to low doses of bisphenol A. Biology of Reproduction 84, 79–86.
- Le Maire, A., Bourguet, W., Balaguer, P., 2010. A structural view of nuclear hormone receptor: Endocrine disruptor interactions. Cell Molecular Life Sciences 67 (8), 1219–1237.
- Li, L., Wang, Q., Zhang, Y., Niu, Y., Yao, X., Liu, H., 2015. The molecular mechanism of bisphenol A (BPA) as an endocrine disruptor by interacting with nuclear receptors: Insights from molecular dynamics (MD) simulations. PLoS One 10 (3), e0120330.
- Marques-Pinto, A., Carvalho, D., 2013. Human infertility: Are endocrine disruptors to blame? Endocrine Connections 2, 15–29.
- Melmed, S., Williams, R.H., 2011. Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier/Saunders, Philadelphia.
- Mikolajewska, K., Stragierowicz, J., Gromadzińska, J., 2015. Bisphenol A - Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 28 (2), 209–241.
- Ng, H.W., Perkins, R., Tong, W., Hong, H., 2014. Versatility or promiscuity: The estrogen receptors, control of ligand selectivity and an update on subtype selective ligands. International Journal of Environmental Research and Public Health 11, 8709–8742.
- Riu, A., le Maire, A., Grimaldi, M., Audebert, M., Hillenweck, A., Bourguet, W., et al., 2011. Characterization of novel ligands of ER α , ER β , and PPAR γ : the case of halogenated bisphenol A and their conjugated metabolites. Toxicology Sciences 122 (2), 372–382.
- Rubin, B.S., 2011. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 127, 27–34.
- Saunders, P.T.K., 2005. Does estrogen receptor beta play a significant role in human reproduction? Trends in Endocrinology and Metabolism 16, 222–227.
- Schafer, T.E., Lapp, C.A., Hanes, C.M., Lewis, J.B., Wataha, J.C., Schuster, G.S., 1999. Estrogenicity of bisphenol A and bisphenol A dimethacrylate in vitro. Journal of Biomedical Materials Research 45, 192–197.
- Smiley, D.A., Khalil, R.A., 2009. Estrogenic compounds, estrogen receptors and vascular cell signaling in the aging blood vessels. Current Medicinal Chemistry 16, 1863–1887.
- Strauss III, J.F., Barbieri, R.L., 2013. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Editorial Elsevier Health Sciences, Canada.
- Sui, Y., Ai, N., Park, S.H., Rios-Pilier, J., Perkins, J.T., Welsh, W.J., et al., 2012. Bisphenol A and its analogues activate human pregnane X receptor. Environmental Health Perspective 120 (3), 399–405.
- Susiarjo, M., Hassold, T.J., Freeman, E., Hunt, P.A., 2007. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. PLoS Genetics 3 (1), 63–70.
- Takai, Y., Tsutsumi, O., Ikezaki, Y., Hiroi, H., Osuga, Y., Momoeda, M., et al., 2000. Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. Biochemical and Biophysical Research Communications 270, 918–921.
- Takayanagi, S., Tokunaga, T., Liu, X., Okada, H., Matsushima, A., Shimohigashi, Y., 2006. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor gamma (ERR-gamma) with high constitutive activity. Toxicology Letters 167 (2), 95–105.
- Wang, W., Hafner, K.S., Flaws, J.A., 2014. In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse. Toxicology and Applied Pharmacology 276 (2), 157–164.
- Welshons, W.V., Nagel, S.C., vom Saal, F.S., 2006. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of

- bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 147 (6 Suppl), S56–S69.
- WHO (World Health Organization), 2009. World Health Statistics 2009 [último acceso 19 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/>
- WHO/UNEP (World Health Organization/United Nations Environment Programme), 2012. En: Bergman, A., Heindel, J.J., Jobling, S., Kidd, K.A., Zoeller, R.T. (Eds.), *State-of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*, 2013. WHO Press, Geneva, Switzerland.
- Zhang, T., Li, L., Qin, X.S., Zhou, Y., Zhang, X.F., Wang, L.Q., et al., 2014. Di- (2-ethylhexyl) phthalate and bisphenol A exposure impairs mouse primordial follicle assembly in vitro. *Environmental and molecular mutagenesis* 55 (4), 343–353.
- Ziv-Gal, A., Wang, W., Zhou, C., Flaws, J.A., 2015. The effects of in utero bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 284, 353–362.