



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

EXPOSICIÓN PRENATAL A BISFENOL A COMO UN FACTOR DE RIESGO
PARA EL NEURODESARROLLO INFANTIL

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

I.A. IVÁN HAZEL BELLO CORTÉS

TUTOR

DR. ROEB GARCÍA ARRAZOLA
FACULTAD DE QUÍMICA

Ciudad de México, diciembre de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**EXPOSICIÓN PRENATAL A BISFENOL A COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL
NEURODESARROLLO INFANTIL**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A

I.A. IVÁN HAZEL BELLO CORTÉS**

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Química, UNAM

Al Dr. Roeb García Arrazola, Tutor de esta investigación.

Al CONACyT como patrocinador en los productos generados durante esta investigación por medio de la Beca Nacional para Estudios de Posgrado CVU: 1099898

A la I.A Mariana Ramírez Gilly, Técnico Académico del Laboratorio 313 del Conjunto E. Facultad de Química

Al jurado que evaluó esta investigación intergrado por los Sinodales:

Dr. Miquel Gimeno Seco	Presidente
Dr. José Antonio García García	Vocal
Dra. Yazmín Ramiro Cortés	Vocal
Dra. Carmina Montiel Pacheco	Vocal
Dr. Manuel Gutiérrez Aguilar	Secretario

Dedicatorias

A mis padres y mi hermano. A mis amigos. A Alejandro Rodríguez. Al Dr. Roeb García y al equipo. A la Dra. Rosalía Melendez. A las Dras. Hanae Beltrán, Gabriela Saulés, Janet Ávila y Nancy Gracia. Gracias por su amor y apoyo, por creer en mí y por cuidar de mi salud mental.

Índice

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
1. ANTECEDENTES	3
1.1 <i>Contaminantes emergentes</i>	4
1.1.1 Disruptores Endócrinos	5
1.1.2 Disruptores Endócrinos en los alimentos	8
1.2 <i>Bisfenol A</i>	9
1.2.1 Metabolismo de bisfenol A y su asociación con el neurodesarrollo	14
1.3 <i>Riesgo</i>	18
1.3.1 Niveles seguros de ingesta	18
1.3.2 Legislación internacional	19
2.METODOLOGÍA	22
2.1 <i>Hipótesis</i>	23
2.2 <i>Objetivo General</i>	23
2.2.1 Objetivo Particular 1	23
2.2.2 Objetivo Particular 2	23
2.3 <i>Revisión Sistemática</i>	24
2.4 <i>Cálculo de la ingesta diaria</i>	26
2.5 <i>Análisis Estadístico</i>	26
2.6 <i>Evaluación del Neurodesarrollo</i>	27
2.7 <i>Magnitud del efecto</i>	29
3. RESULTADOS	30
3.1 <i>Exposición prenatal a bisfenol A y su asociación con el neurodesarrollo infantil</i>	31
3.1.1 Periodo de lactante menor	31
3.1.2 Periodo de 1 año	31
3.1.3 Periodo de 2 años	32
3.1.4 Periodo de 3 a 5 años	35
3.2 <i>Análisis general de los estudios incluidos</i>	38
3.3 <i>Relación de dosis de bisfenol A vs efecto en el neurodesarrollo infantil</i>	41
3.4 <i>Análisis de la magnitud del efecto</i>	43
4. CONCLUSIONES	47
5. REFERENCIAS	49

Índice de Figuras

Figura 1. Mecanismos de acción de disruptores endócrinos	6
Figura 2. Estructura química del BPA	9
Figura 3. Síntesis de policarbonato	10
Figura 4. Síntesis de diglicidil éter de bisfenol A (DGEBA)	11
Figura 5. Reticulación del DGEBA con amina terciaria	12
Figura 6. Similitud estructural entre el bisfenol A, el estradiol-17 β y la dihidrotestosterona	13
Figura 7. Metabolismo de BPA durante el embarazo	14
Figura 8. Activación y desactivación metabólica del BPA	15
Figura 9. Posibles mecanismos de disrupción endócrina causada por BPA	17
Figura 10. Diagrama de flujo de PRISMA (Cochrane)	24
Figura 11. Tabla ejemplo de razón de momios	26
Figura 12. Dosis vs Efecto del BPA en las habilidades cognitivas y comportamiento del neurodesarrollo	41
Figura 13. Dosis vs Efecto del BPA en el neurodesarrollo	42
Figura 14. Magnitudes del efecto de BPA sobre las habilidades cognitivas en el neurodesarrollo	44
Figura 15. Magnitudes del efecto de BPA sobre el comportamiento en el neurodesarrollo	45

Índice de Tablas

Tabla 1. Origen y exposición a diferentes disruptores endócrinos	7
Tabla 2. Disruptores endócrinos en los alimentos	8
Tabla 3. Pruebas para evaluar el neurodesarrollo utilizadas en los artículos incluidos	27
Tabla 4. Estudios clínicos en humanos sobre la exposición prenatal a Bisfenol A (BPA) como un factor de riesgo en el neurodesarrollo infantil	33

RESUMEN

El bisfenol A (BPA) es un importante disruptor endócrino que ha demostrado tener efectos negativos en la salud del ser humano. Se ha argumentado que su metabolización rápida elimina los efectos negativos en la salud humana. En este estudio revisamos sistemáticamente la información científica publicada del 2009 al 2022 que asocia la exposición prenatal a BPA con el neurodesarrollo infantil en humanos. A partir de la concentración de BPA en orina estimamos la dosis de ingesta diaria de las madres. Establecimos una razón de momios entre la exposición prenatal al BPA y problemas en el neurodesarrollo. En los bebés varones, se asoció un mayor riesgo con la exposición al BPA durante el tercer trimestre de gestación. Los valores estimados de ingesta diaria de BPA en embarazadas estaban por debajo de los límites de seguridad. Por lo tanto, discutimos la necesidad de posibles nuevas regulaciones de salud para proteger el entorno fetal y mitigar el riesgo de trastornos neurológicos entre los niños.

Palabras clave: Bisfenol-A, Exposición Prenatal, Exposición a BPA, Deficit en el Neurodesarrollo, Neurodesarrollo Infantil, Análisis de Riesgo.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación ha tenido el propósito de realizar una revisión sistemática de fuentes de información científica actuales que abordan la exposición prenatal a bisfenol A (BPA) y su efecto en el neurodesarrollo infantil. Exploramos si la ingesta diaria de BPA en embarazadas que muestran un efecto negativo en el neurodesarrollo se encuentra dentro de las cantidades marcadas como seguras por las reglamentaciones de autoridades en salud internacionales.

A partir de razón de momios se estimó el riesgo que representan las siguientes variables en el neurodesarrollo: trimestre de embarazo y sexo del feto, además, de establecer una relación dosis-efecto. Además, se compararon diferentes metodologías de evaluación para establecer las cantidades de ingesta de BPA a las que se registró un mayor efecto y las pruebas que muestran los efectos más claros.

Es relevante destacar que el BPA es un importante disruptor endócrino que ha demostrado tener efectos negativos en la salud del ser humano. Sin embargo, las normas internacionales en la actualidad establecen como segura la ingesta de BPA en cantidades que son, por lo menos, 54 veces mayores a las reportadas en estudios científicos como causantes de efectos adversos en el neurodesarrollo.

Se ha argumentado que la metabolización rápida y total de BPA a glucurónido de BPA y sulfato de BPA elimina el riesgo de disrupción. Sin embargo, el bisfenol A podría reactivarse dentro del cuerpo en presencia de la β -glucuronidasa y arilsulfatasa C, generando efectos negativos en la salud del feto durante la exposición prenatal.

El objetivo principal de esta investigación ha sido analizar si la reglamentación internacional actual en BPA protege a los niños de un riesgo de déficit en el neurodesarrollo por exposición prenatal y las variables que aumentan el riesgo. El alcance incluye el conocer cuáles pruebas son más efectivas para realizar un diagnóstico.

1. ANTECEDENTES

1.1 Contaminantes emergentes

A partir del escrito *Silent Spring* en 1962 (Carson 1907-1964, 2002) comenzaron campañas internacionales para reducir la contaminación en el medio ambiente con estrategias tales como el reciclaje o la limpieza de playas. Sin embargo, la evidencia científica actual indica que la exposición a cierto tipo de contaminantes químicos a muy bajas concentraciones (hasta partes por millón o por billón) tiene un efecto negativo en salud heredable a la descendencia en el caso de las embarazadas. A este tipo de contaminantes se les conoce como contaminantes emergentes (CE) (González-González *et al.*, 2022).

Dichos contaminantes pueden ser materiales producidos por el hombre, ya sea químicos o naturales, que están presentes en el medio ambiente, los cuales son capaces de alterar el metabolismo de un ser vivo por cambios epigenéticos (Sauvé y Desrosiers, 2014). No se les llama emergentes por que se hayan descubierto recientemente, se les llama así por la creciente preocupación hacia este tipo de compuestos, es decir, que son de preocupación emergente por la dificultad que existe para su detección y caracterización, ya que aún no se conoce completamente su comportamiento, impacto ambiental o impacto en la salud pública (Barber, 2014).

El peligro que representan los CE está marcado por la concentración, la frecuencia y duración de la exposición, además de la vulnerabilidad de los seres vivos a dichas sustancias; ésta última depende principalmente de la edad, el sexo o la presencia de otros químicos en el organismo y su interacción (Egbuna *et al.*, 2021).

En números, entre los años 1903 y 2000, la producción de químicos sintéticos anual aumentó de 1 a 400 millones de toneladas, y entre los años 2002 y 2011 el 50% de estos fueron denominados como dañinos para el medio ambiente, mientras que, en 2017, 97.8 millones de toneladas se consideraron cómo un riesgo para la salud (Vargas-Berrones *et al.*, 2020). Se ha identificado que la mayoría de los CE se desechan por medio de las aguas residuales de industrias que fabrican plásticos, textiles, productos de cuidado personal, fármacos, alimentos, entre otros, en concentraciones de $\mu\text{g/l}$ o ng/l (Kümmerer, 2011).

Los CE carecen actualmente de consensos internacionales y, por lo tanto, una limitada cantidad de regulaciones al respecto para minimizar la posibilidad de sus efectos negativos en la salud humana, a saber: reacciones alérgicas, enfermedades del corazón, daños en el sistema nervioso central, cáncer y mutaciones en el material genético, entre otros (Enyoh *et al.*, 2020).

La clasificación a los CE se ha propuesto con base en las diferentes fuentes de exposición y sus características, tales como: farmacéuticos, productos de cuidado personal, filtros UV, hidrocarburos, drogas ilícitas, aditivos alimenticios, retardantes de fuego y pesticidas, principalmente (Peña-Guzmán *et al.*, 2019). Es importante señalar que la mayoría de estos contaminantes observan mecanismos de disrupción endócrina en los seres vivos.

1.1.1 Disruptores Endócrinos

Los disruptores endócrinos (DE) son compuestos exógenos que interfieren con la síntesis, secreción, transporte y eliminación de hormonas en el cuerpo humano que son responsables de la homeóstasis, reproducción, desarrollo y el comportamiento (Vilela *et al.*, 2018).

Existen numerosos mecanismos de disrupción que se pueden dar por la vía genómica y no genómica (Fig. 1). De acuerdo con Annamalai y Namasivayam, (2015), el funcionamiento habitual de la primera ocurre cuando las hormonas activan los receptores nucleares de células objetivo y de promotores de genes objetivo para regular sus actividades y funciones. Sin embargo, cuando un DE se une a estos receptores, impide la activación de dichas funciones y provoca cambios conformacionales en la producción de nuevas proteínas y diferencias en las actividades funcionales y reguladoras de la expresión génica.

Por su parte, la respuesta no genómica se da cuando el DE se une a los receptores de la membrana plasmática al imitar a las hormonas esteroides endógenas. Posteriormente, se forman cascadas de señales que activan a segundos mensajeros proteicos que ocasiona cambios en la motilidad celular, procesos de señalización y síntesis hormonal rápida como consecuencia (Annamalai y Namasivayam, 2015).

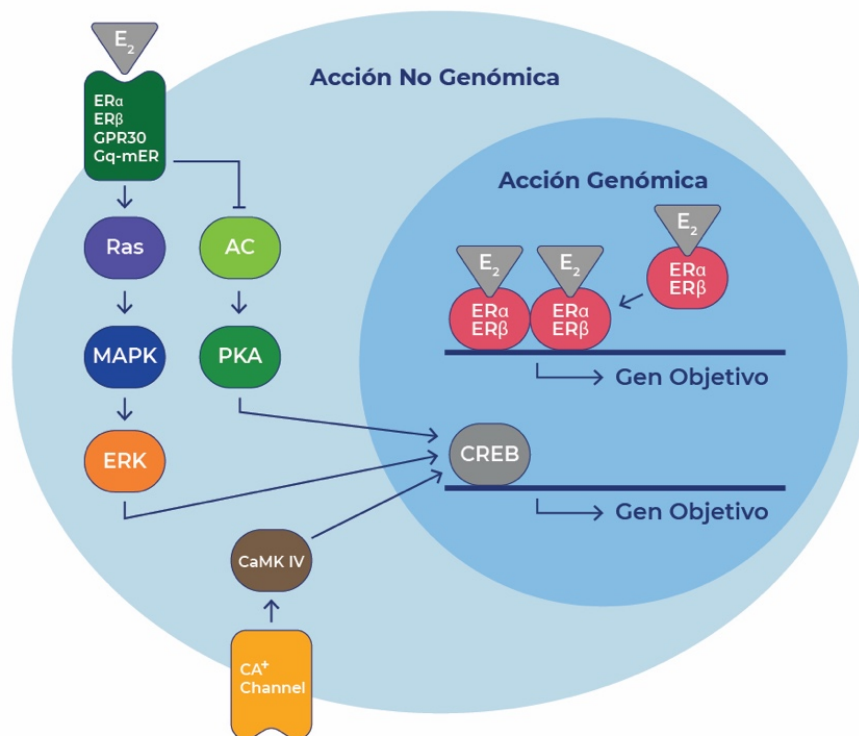


Figura 1. Mecanismos de acción de disruptores endócrinos.

Mecanismo de acción no genómica por la unión del E₂ (disruptor endócrino) a los receptores en la membrana celular, que desencadena cadenas de señales a través de los segundos mensajeros: MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno), ERK (quinasa regulada por activación extracelular), AC (adenilil ciclasa), PKA (proteína quinasa A), CaMK IV (Proteína quinasa IV dependiente de calcio/calmodulina); con efecto en CREB (unión del elemento sensible al monofosfato de adenosina cíclico) del gen objetivo. La vía genómica se activa con la unión de E₂ directamente en los receptores hormonales del gen diana, modificado de (Laredo *et al.*, 2014)

En resumen, los DE alteran de manera significativa el sistema endócrino de los seres vivos. Al alterar el sistema se altera la síntesis de hormonas reguladoras en todo el cuerpo, lo que conlleva a alteraciones reportadas tales como: cánceres ligados al sistema endócrino, problemas reproductivos y deficiencias en el neurodesarrollo. Es importante señalar que todas estas alteraciones pueden manifestarse mucho tiempo después del periodo de exposición, incluso décadas (Ho *et al.*, 2022).

La Unión Europea ha identificado aproximadamente 900 compuestos químicos como disruptores endócrinos (Plattard *et al.*, 2021), los más comunes de acuerdo con Dichiarante *et al.*, (2021) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Origen y exposición a diferentes disruptores endócrinos

Disruptor	Usos	Referencias
Ftalatos	Plastificantes, para suavizar o aumentar la flexibilidad Transportadores de fragancia para asegurar su permanencia	(Basso <i>et al.</i> , 2022)
Bifenilos policlorados	Fluidos dieléctricos para capacitores y transformadores Plastificantes Tintas y papel de impresión Pinturas y lubricantes Adhesivos Selladores Aditivos en cemento y yeso	(Zhu <i>et al.</i> , 2022)
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Erupciones volcánicas Incendios a cielo abierto Filtraciones y procesamiento de petróleo o carbón Productos refinados de petróleo	(Okedere y Elehinafe, 2022)
Dioxinas	Subproductos de procesos industriales como: Blanqueamiento de papel con cloro Producción de pesticidas, herbicidas y fungicidas Producción de transformadores y selladores Incineración de basura	(Z. Guo <i>et al.</i> , 2018)
Éteres de Polibromodifenilos	Retardante de flama en muebles, electrónicos, materiales de construcción y transporte	(Marquès <i>et al.</i> , 2022)
Pesticidas	Se utilizan para prevenir, eliminar o disminuir cualquier plaga, son utilizados principalmente en la agricultura y en el control de enfermedades como la malaria o el dengue	(Annamalai y Namasivayam, 2015)
Derivados de bisfenol	Se utiliza en la fabricación de plásticos, polímeros termoplásticos, polisulfonas y poliacrilatos Los derivados bromados y clorados se utilizan como retardantes de llama	(Šauer <i>et al.</i> , 2021)
Alquilfenoles	Antiepañantes Antioxidantes Polímeros para empaques alimenticios En productos de limpieza como emulsificantes, dispersantes y agente de flotación	(Raecker <i>et al.</i> , 2011)
Productos químicos perfluorados	Envases para alimentos Envolturas de papel Espumas contra incendios Pesticidas Textiles Emulsificantes industriales Teflón	(Crawford <i>et al.</i> , 2017)

Fuente: Elaboración propia

Por lo tanto, los DE pueden ser encontrados en el medio ambiente y en productos de uso diario como alimentos, bebidas, productos de cuidado personal y cosméticos; siendo la alimentación la principal vía de exposición, seguida de la

inhalación y el contacto con la piel (Bertram *et al.*, 2022). La exposición en seres humanos ha sido confirmada mediante análisis de orina, sangre y tejidos, donde se han encontrado estos químicos y sus metabolitos (Plattard *et al.*, 2021).

1.1.2 Disruptores Endócrinos en los alimentos

Los disruptores endócrinos llegan a los alimentos, que es la principal ruta de exposición humana, por medio de diferentes rutas guiadas por actividades de la vida diaria, tales como: el riego de frutas y verduras con agua contaminada, pesticidas o que crecen en tierra con disruptores presentes (Chen *et al.*, 2010). Otro ejemplo son los pescados y mariscos que son criados u obtenidos de aguas con presencia de estos contaminantes o los animales que son alimentados con productos que contienen disruptores. Así mismo, el procesamiento de los alimentos puede contaminar el producto por medio de migración del empaque, carbonización, ahumado o fritura. Finalmente, los alimentos pueden contener disruptores de manera natural como es el caso de la soya que contiene el fitoestrógeno cumestrol (Gannon *et al.*, 2022).

En la Tabla 2 podemos observar alimentos en los cuales se han detectado altas concentraciones de diferentes disruptores endócrinos, en esta tabla se incluyen disruptores de origen exógeno y los propios de los alimentos.

Tabla 2. Disruptores endócrinos en los alimentos

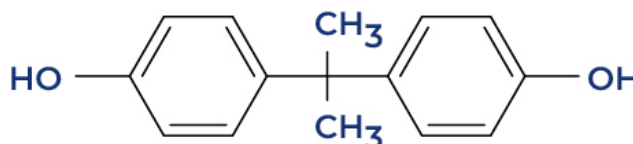
Categoría	Ejemplos	Alimentos con altas concentraciones
Fitoestrógenos	Cumestrol	Germen de alfalfa, garbanzos, chícharos, habas, frijoles y germen de soya
	Flavonoides	Apigenina de apio, kaempferol de té y brócoli, luteolina de apio y pimiento rojo, naringenina de toronja, naranjas y jugo de frutas; quercetina de té, manzanas y cebollas
	Isoflavonas	Legumbres, soya, semillas oleaginosas y frutos secos
	Lignanós	Cereales, verduras, frutas, linaza
Micotoxinas	Zearalenona	Maíz, arroz y trigo
Pesticidas	Dieldrina, DDT/DDE, endosulfán y piretroides	Verduras, frutas, leche y productos origen animal
	Alquilfenoles	Manzanas, tomates, leche, pan y mantequilla

Productos químicos industriales	Bisfenol A	Alimentos expuestos a la migración de las lacas de resina epoxi aplicadas a latas de alimentos y la lixiviación de las botellas de policarbonato
	Ftalatos	Pueden migrar del empaque a los alimentos y al medio ambiente
	Éteres de Polibromodifenilos	Pescados, mariscos, carnes y aves
Contaminantes ambientales	Dioxinas	Productos de origen animal y pescado
	Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Cereales, productos cárnicos, productos lácteos, pescados, mariscos, aceites y grasas
	Bifenilos policlorados	Pescado, carne y cereales

Fuente: Modificado de Thomson, (2009)

1.2 Bisfenol A

Los procesos de industrialización y comercialización de alimentos en el mundo han creado la necesidad del uso de empaques para su transporte y conservación. El desarrollo de formulaciones para los empaques alimenticios ocupa plásticos que migran de manera importante al alimento.



BPA

Figura 2. Estructura química del BPA, modificado de Cheng *et al.*, (2011)

La presencia de BPA se da en el caso de las botellas reutilizables, biberones y empaques rígidos que se fabrican a partir de policarbonato. Además del recubrimiento plástico en el interior de las latas que evita el contacto entre el producto y el metal, fabricadas con resinas epóxicas (Khan *et al.*, 2021).

Por ejemplo, Cao *et al.*, (2021) reportó presencia de BPA en el 92% de alimentos enlatados que analizó, de los cuales el BPA estuvo presente en el 100% de

muestras de carne enlatada, granos y frijoles enlatados, y bebidas enlatadas. El BPA es un reconocido disruptor endócrino (Xing *et al.*, 2022)

El bisfenol A, denominado (4,4'-(propano-2,2-diil) difenol) por la IUPAC tiene una estructura química compuesta de dos grupos fenol (Fig. 2), con la fórmula química $C_{15}H_{16}O_2$ y un peso molecular de 228.29g/mol (Vilarinho *et al.*, 2019).

Dentro de la síntesis de empaques rígidos, los policarbonatos son polímeros de alto peso molecular que se conforman de grupos funcionales unidos por grupos carbonato, donde, si la unión se da con carbono aromático, se denomina policarbonato aromático, de lo contrario es llamado alifático. El tipo de policarbonato que más se utiliza en los empaques y contenedores de alimentos es el de tipo aromático fabricado a partir del BPA debido a su alta capacidad calorífica, su claridad óptica y su dureza. (Takeuchi, 2012).

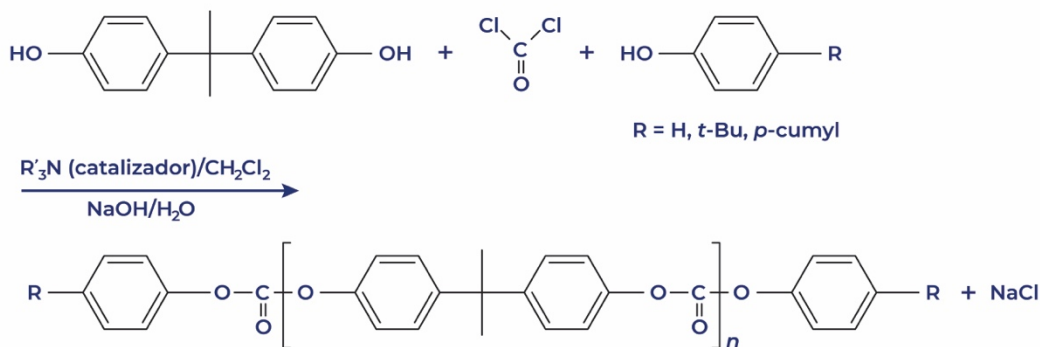


Figura 3. Síntesis de policarbonato,

La polimerización del policarbonato se da por policondensación interfacial a partir de BPA diluido en hidróxido de sodio que reacciona con fosfógeno (dicloruro de carbonilo), con una amina terciaria como catalizador y con fenoles como terminadores de cadena, modificado de (Takeuchi, 2012).

De acuerdo con Wehrmann, (2001) la síntesis de este policarbonato se puede dar por medio de policondensación interfacial o condensación de fusión, siendo la primera la más utilizada en la industria. Ésta comienza con la dilución de BPA en una solución de hidróxido de sodio a la que se le añade una fase inmiscible de fosfógeno (Fig. 3).

Las sales del bisfenol reaccionan con el dicloruro de carbonilo y van formando la cadena polimérica en la interfase. La reacción es catalizada por una amina terciaria

para obtener el polímero y el peso molecular se controla mediante terminadores de cadena que son agregados en la primera etapa y que suelen ser algunos tipos de fenoles.

Por su parte, las resinas epóxicas son pre-polímeros termoreducibles de bajo peso molecular que contienen al menos dos grupos epóxidos en su estructura, éstos se termoreducen mediante una reacción de curado, de la cual dependen las propiedades específicas del polímero (Jin *et al.*, 2015).

Una de las resinas epóxicas utilizadas en el recubrimiento de latas para alimentos y bebidas es la diglicidil éter de bisfenol A (DGEBA), la cual se obtiene de la reacción de BPA con epiclorohidrina (1-cloro-2,3-epoxipropano) e hidróxido de sodio como catalizador (Fig. 4). Sus propiedades dependen del grado de polimerización, siendo muy fluida con un bajo peso molecular y más viscosa o sólida con un mayor peso molecular a temperatura ambiente (Fink, 2018).

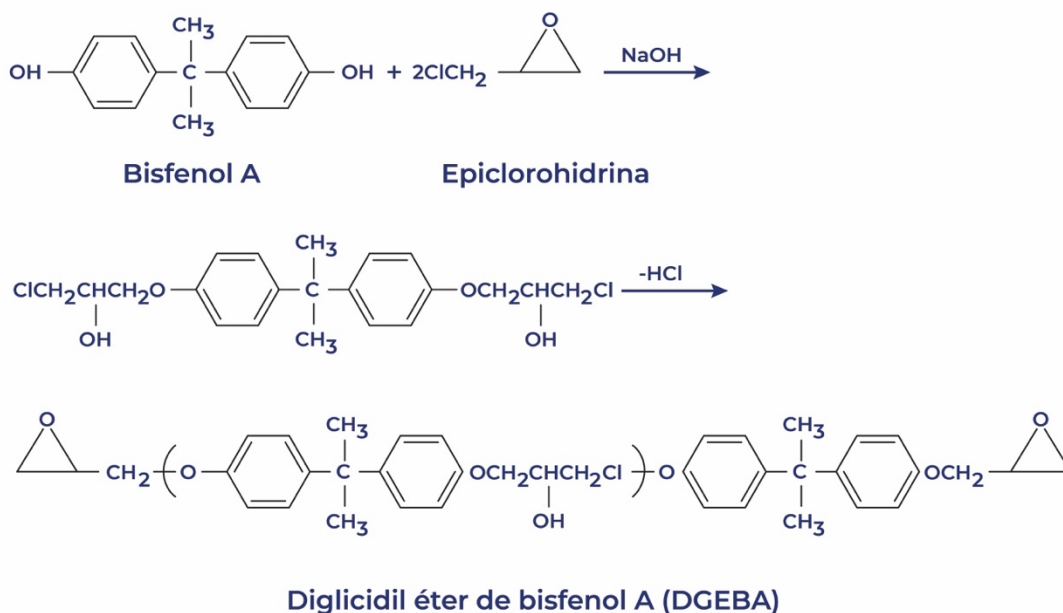


Figura 4. Síntesis de diglicidil éter de bisfenol A (DGEBA)

La síntesis del pre-polímero se da a partir de BPA y epiclorohidrina en presencia de hidróxido de sodio, modificado de (Kadri *et al.*, 2021)

Los agentes curadores más comunes de la resina DGEBA de mayor peso molecular para enlatados, son las aminas terciarias, donde se da un entrecruzamiento causado por la combinación de reacciones entre los grupos hidroxilo (Fig. 5), la

autocondensación y reacciones entre los grupos epoxi. La temperatura de curado es alta (163 a 204°C), con lo que se genera una película densa y resistente (Massingill y Bauer, 2000).

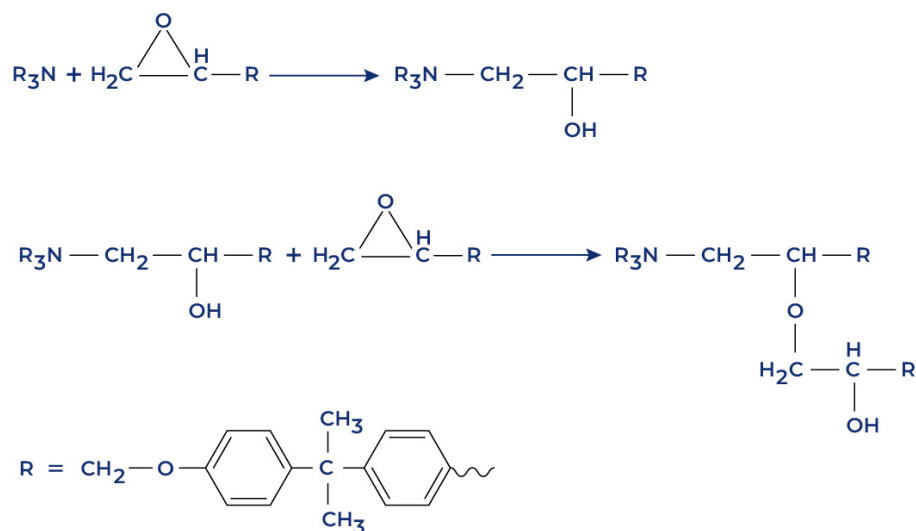


Figura 5. Reticulación de DGEBA con amina terciaria

La reticulación se da a partir de la nueva formación de enlaces covalentes C-O con la presencia de aminas terciarias, modificado de Saeb *et al.*, (2013)

La preocupación alrededor de estos materiales deriva de que el BPA se considera un disruptor endócrino, porque tiene la capacidad de unirse a los receptores de estrógenos (RE) dentro de los tejidos por la similitud que tiene con la hormona estradiol-17 β (Fig. 6B) (Mahamuni y Shrinithiviahshini, 2019).

El BPA puede activar débilmente los receptores nucleares ER α , ER β y ER γ , actúa como agonista/antagonista del primero, y como agonista del segundo, sin embargo, éstos tienen una menor afinidad al BPA que al estradiol. Por otro lado, el monómero tiene una afinidad 80 veces más potente por el receptor ER γ que se encuentran principalmente en células de la placenta y el cerebro. En la membrana celular, también puede activar levemente a los receptores (mER) y GPR30, además de que puede antagonizar el receptor de andrógeno (Mustieles *et al.*, 2015; Paulose *et al.*, 2015) ya que comparte similitud con la dihidrotestosterona (Fig. 6C) por sus grupos funcionales hidroxilo (Mahamuni y Shrinithiviahshini, 2019).

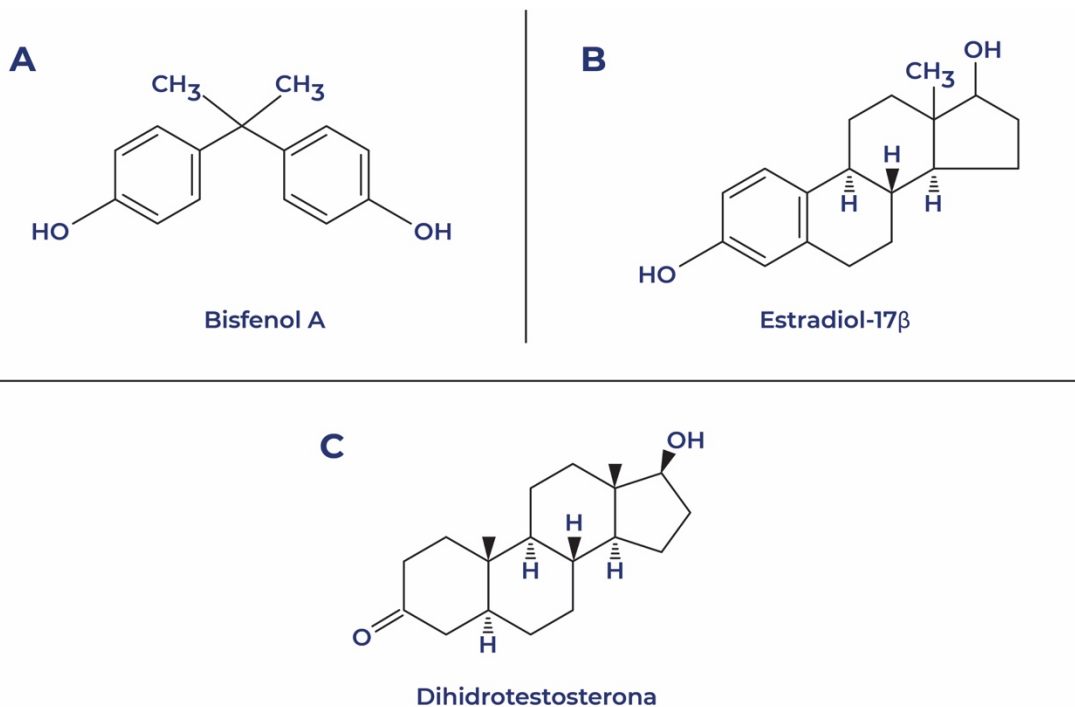


Figura 6. Similitud estructural entre el bisfenol A, el estradiol-17β y la dihidrotestosterona

La similitud estructural entre BPA y estradiol-17β se encuentra en la parte fenólica de ambos, y la similitud parcial entre BPA y la dihidrotestosterona se da en el grupo funcional hidroxilo, modificado de Chang *et al.*, (2019)

Como se mencionó anteriormente, al estar el producto en contacto con estos materiales de empaque, el monómero puede migrar al alimento por medio de una lixiviación que tiene lugar a altas temperaturas (Fan *et al.*, 2017), a partir de 40°C en almacenamiento (Simoneau *et al.*, 2002). La lixiviación del BPA depende principalmente del tamaño de partícula del alimento y su solubilidad frente polímero, si este es pequeño y tiene una buena solubilidad, podrá difundirse dentro del material y provocar la migración del monómero al alimento (Zhang *et al.*, 2020), por medio de la degradación de las cadenas poliméricas (Kadri *et al.*, 2021).

La migración convierte a la alimentación en la principal vía de exposición al BPA del ser humano. De acuerdo con Lorber *et al.*, (2015), los alimentos enlatados presentan una mayor concentración de BPA debido a la migración, con los valores más altos presentados en verduras (0.149 μg/g en ejotes) seguidos de la carne (0.0057 μg/g en pechuga de pollo). Por otro lado, FAO y WHO, (2011) refieren que la comida enlatada para adultos presenta concentraciones de 10 a 70 μg/l y las

bebidas enlatadas de 10 a 23 $\mu\text{g/l}$. La Food and Drug Administration (FDA), institución de los Estados Unidos de América, declaró en 2008 que la ingesta diaria en adultos es de 0.185 $\mu\text{g/kg}$ de peso (FDA, 2008).

1.2.1 Metabolismo de bisfenol A y su asociación con el neurodesarrollo

Una vez que el BPA ingresa al organismo junto con los alimentos, éste se absorbe en el sistema gastrointestinal y se transporta al hígado para ser metabolizado, ahí, se desactiva rápida y casi completamente, antes de llegar al torrente sanguíneo, al ser transformado por medio de la glucuronidación (99.9%) en glucuronido de BPA y en mucho menor proporción en sulfato de BPA por medio de la sulfatación, para finalmente ser eliminado por orina (Fig.7) (FitzGerald y Wilks, 2014; Rebolledo-Solleiro *et al.*, 2021).

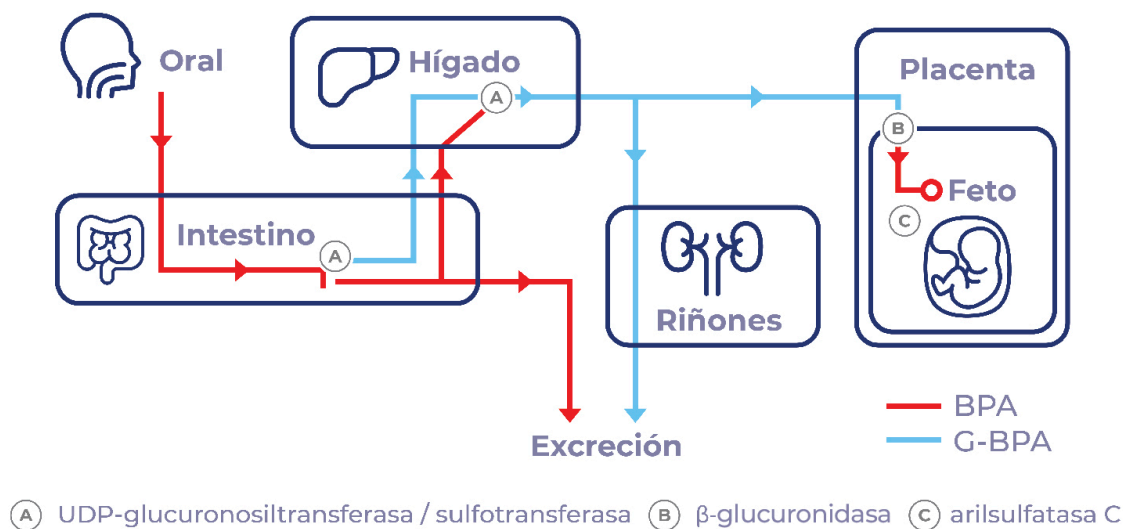


Figura 7. Metabolismo de BPA durante el embarazo,

El BPA que ingresa al organismo por la vía oral se metaboliza rápidamente a su forma no activa (glucurónido de BPA) en el intestino y el hígado (Rebolledo-Solleiro *et al.*, 2021), sin embargo, en la placenta éste se activa nuevamente a BPA libre por medio de la enzima β -glucuronidasa. El feto podría inactivar el BPA por sulfatación, mas no por glucuronidación; sin embargo la arilsulfatasa C lo activa nuevamente (Ginsberg y Rice, 2009), figura de producción propia

El hecho de que el BPA se inactive completamente durante el metabolismo lleva a instituciones internacionales de seguridad alimentaria, cómo la European Food Safety Authority (EFSA), a declararlo un compuesto seguro para la fabricación de

contenedores y empaques alimenticios, ya que con la glucuronidación se elimina su efecto disruptor (Bolognesi *et al.*, 2015).

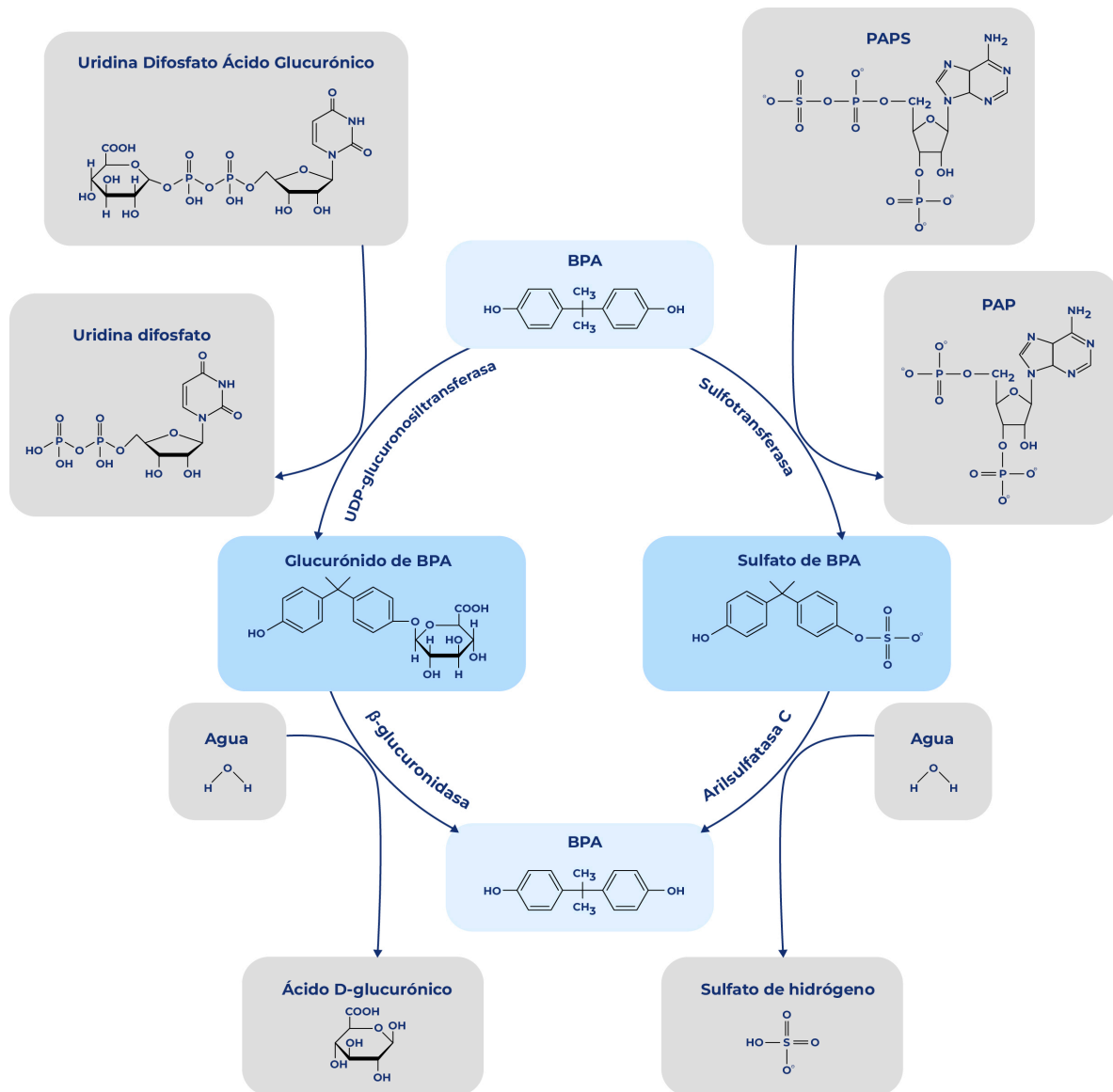


Figura 8. Activación y desactivación metabólica de BPA.

Proceso de desactivación de BPA a y través de glucuronidación y sulfatación, y su reactivación por medio de la β-glucuronidasa y la Arilsulfatasa C. 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS), 3'-fosfoadenosina-5'-fosfato (PAP), imagen de creación propia.

Sin embargo, el BPA puede no encontrarse siempre inactivo dentro del cuerpo humano, principalmente durante el embarazo (Fig. 8), ya que en la placenta existen enzimas llamadas β-glucuronidasas que desconjugan al BPA, éste regresa a su forma libre antes de llegar al feto (Ginsberg y Rice, 2009).

De acuerdo con Bolognesi *et al.* (2015), los fetos no pueden desactivar el BPA libre por glucuronidación debido a su poca madurez hepática y aseveran que la inactivación se da por sulfatación a través de las sulfotransferasas. Sin embargo, los fetos podrían regresar el monómero a su estado libre por medio de la arilsulfatasa C (Fig. 8), que se encuentra en los tejidos reactivos a los estrógenos (Ginsberg y Rice, 2009).

Dicha disrupción endócrina durante el embarazo genera diversas afectaciones en la salud del feto, como partos prematuros, enfermedades metabólicas y trastornos en el neurodesarrollo, que se pueden manifestar en cualquier momento de la vida (Wells, 2019).

El neurodesarrollo comienza en el feto a partir de la tercera semana de embarazo, con el objetivo de controlar la coordinación corporal y el comportamiento durante la vida. En el embarazo se genera una red de células precursoras de las neuronas, donde las conexiones entre las mismas son de vital importancia para este proceso después del nacimiento (Stiles y Jernigan, 2010).

De acuerdo con Oliphant y Lu (2020), la sinapsis entre neuronas en distintas regiones del cerebro es responsable de funciones específicas. Por ejemplo, en el hipocampo se controla el reconocimiento y la memoria espacial, éste se desarrolla entre la semana 32 de gestación y los 18 meses de edad.

Así mismo, en la corteza prefrontal, la región de mayor procesamiento cognitivo, se regulan la atención y las multitareas con un punto de mayor desarrollo a los 6 meses de nacido. Finalmente, los sistemas de neurotransmisores de señalización histaminérgica, catecolaminérgica (dopamina, epinefrina y norepinefrina), y serotoninérgica se desarrollan desde la gestación hasta los 3 años y regulan la vía de la recompensa, el estado de ánimo y el afecto.

El déficit en el neurodesarrollo puede ser identificado mediante los síntomas de trastornos mentales comunes, que son conductas internalizantes y externalizantes. Las primeras son actitudes no visibles, que afectan la salud mental del individuo, como la depresión, ansiedad, dificultad de aprendizaje y falta de atención, mientras

que las segundas, son actitudes notorias en la persona, que puede ser hiperactividad, agresividad o desafío de reglas (Li *et al.*, 2020).

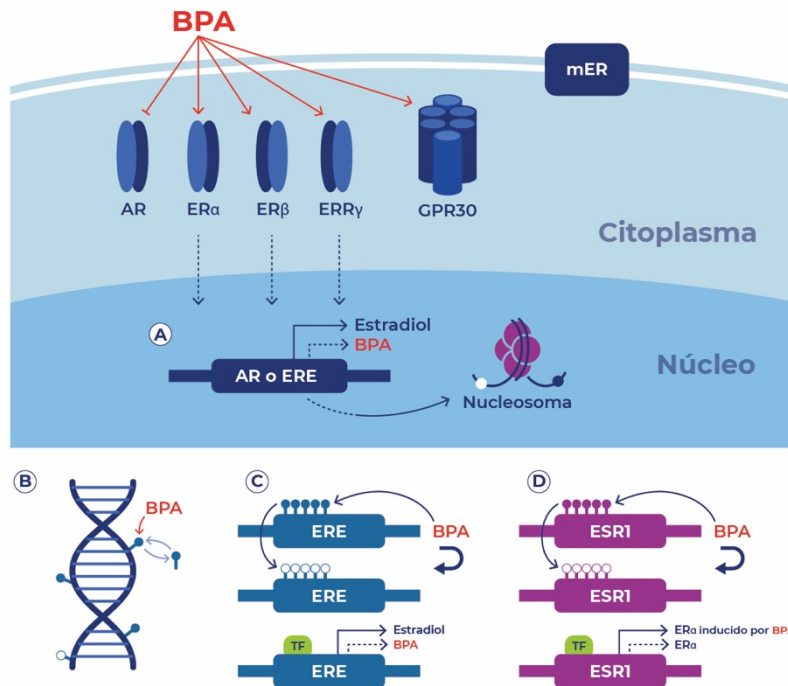


Figura 9. Posibles mecanismos de disrupción endócrina causada por BPA

La disrupción endócrina por BPA se puede dar en diferentes vías: a) por la unión a los receptores de estrógenos o andrógenos de genes y b) por metilación del ADN en partes específicas de los cromosomas o c) en genes que responden a estrógenos, así como d) en los genes que codifican los propios receptores; y así modificar la expresión y actividad genética (Wolstenholme *et al.*, 2011).

Los trastornos en el neurodesarrollo se pueden dar debido a una alteración epigenética, de acuerdo con Wolstenholme *et al.*, (2011), el cambio en el neurodesarrollo radica en la diferenciación sexual que se da en el cerebro durante la gestación. Por ejemplo, en el núcleo periventricular anteroventral del hipotálamo, que es una zona sexualmente dismórfica por el número de neuronas que contienen tirosina hidroxilasa, que producen dopamina. Su cantidad depende de la actividad de los receptores de estrógeno después de que la testosterona se aromatiza en estradiol-17β. Las ratas hembra tienen un mayor número de neuronas que contienen tirosina hidroxilasa; sin embargo, la cantidad de neuronas puede cambiar en hembras y machos por el efecto de BPA por medio de diferentes vías (Fig. 9).

Por otro lado, Kundakovic *et al.*, (2013) publicaron que ratones expuestos al xenoestrógeno, presentaron cambios en la metilación del gen que codifica el receptor de estrógeno ER α . En machos se identificó un incremento en la concentración de la enzima ADN Metiltransferasa (DNMT)3 en la corteza prefrontal, que llevó a una híper-metilación del ADN, mientras que en hembras se registró una disminución en la concentración de la enzima DNMT1 en el hipotálamo que condujo a una hipo-metilación del mismo, por lo que concluyeron que la alteración epigenética es dependiente del sexo.

Del mismo modo, Laplant *et al.*, (2010) reportaron que la manipulación de los niveles de DNMT3 en *Nucleus accumbens* de adultos, genera cambios en el comportamiento emocional debido a que se modifica el nivel de metilación del ADN en el mismo.

1.3 Riesgo

Es importante enfatizar que los “niveles seguros de ingesta” de BPA son arbitrarios, ya que la variabilidad biológica de los individuos hace que algunas personas sean más susceptibles que otras a sus efectos nocivos. Dicho esto, las agencias internacionales de seguridad alimentaria tradicionalmente estiman los niveles seguros de ingesta de un contaminante ambiental a través de la dieta.

1.3.1 Niveles seguros de ingesta

Para estimar los niveles seguros de ingesta de un contaminante ambiental a través de la dieta se utilizan, el nivel de efecto no observable (NOEL) y el nivel de efecto adverso no observable (NOAEL).

El primero se define como la dosis a la que no existe un efecto detectable en un organismo bajo condiciones experimentales trazadas. El segundo es en esencia lo mismo, pero se define como dosis a la que no se encuentra un efecto adverso detectable, donde, adverso se identifica como cambios bioquímicos, anatómicos o fallas funcionales en el organismo bajo condiciones experimentales definidas (Baird *et al.*, 2019).

Así bien, para calcular una ingesta diaria tolerada (TDI) de contaminantes ambientales en humanos se toma como base el NOAEL. Este valor se obtiene de estudios con animales donde son expuestos a un intervalo de dosis que va desde las que no muestran un efecto tóxico, hasta las que claramente muestran un efecto adverso (Baird *et al.*, 2019).

El TDI se obtiene dividiendo el NOAEL entre un factor de protección para los humanos, que normalmente es 100, lo que significa que considera que el humano puede ser 10 veces más susceptible al efecto tóxico que los animales, debido a que los primeros pueden tener una mayor sensibilidad, mayor bioactivación, y menor velocidad de eliminación que los segundos (Renwick y Walker, 1993).

1.3.2 Legislación internacional

El BPA ha resultado un compuesto de interés para diversas instituciones de seguridad alimentaria en el mundo, por lo que, llevaron a cabo diferentes análisis del riesgo de la ingesta para su población. Países como Canadá y Australia, declararon que los niveles de consumo de BPA de sus habitantes no implican un riesgo para la salud. Sin embargo, en 2010 ambos retiraron el uso de este material en biberones y vasos entrenadores para bebés (Food Standards Australia y New Zealand, 2018; Health Canada, 2020).

En 2008 la FDA generó su primer proyecto de evaluación de riesgos y estableció un (NOAEL) de $5000\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ (FDA, 2008), límite que corroboraron en 2009, en 2011 cuando hicieron un análisis de riesgo a dosis bajas (FDA, 2011), y en 2014 (FDA, 2014).

La FDA no establece un TDI debido a que no consideran al monómero como un aditivo alimenticio. Sin embargo, determinan que la dosis de BPA a la que los humanos están expuestos es 27027 veces menor que el NOAEL determinado en animales (FDA, 2008).

Finalmente, además de que en 2012 retiró el material de los biberones (FDA, 2012), en 2013 realizó una enmienda que retiraba el uso de resinas epóxicas de latas de fórmula láctea para bebés (FDA, 2013).

Por otro lado, la Unión Europea permitió en 2011 el uso de BPA en materiales que tienen contacto con alimentos (European Commission, 2011) y prohibió su uso en biberones y vasos entrenadores (European Commission, 2011). En 2015 tras una nueva evaluación de riesgo, señalaron una ingesta diaria tolerable temporal (t-TDI por las siglas en inglés de temporary tolerable daily intake) de 4µg/kg de peso/día (EFSA, 2015).

Además, en 2018 redujeron el límite específico de migración de policarbonato y resinas epóxicas a los alimentos de 0.6 a 0.05 mg/kg y extendieron esta norma a barnices y recubrimientos en contacto con alimentos (European Commission, 2018).

Finalmente, tanto la FDA como la EFSA reconocen que el BPA puede tener un efecto adverso sobre el neurodesarrollo. Sin embargo, aseguran que no hay estudios suficientes y, por lo tanto, no hay evidencia científica para concluir que el riesgo es potencial.

Actualmente la EFSA realiza una reevaluación de riesgo para la salud pública relacionado con la presencia de bisfenol A en los alimentos. En esta revisión se propone disminuir la t-TDI de 4µg/kg de peso/día a 0.04ng/kg de peso/día, y se espera un dictamen final para diciembre de 2022, por lo que no es oficial (EFSA, 2022).

Por otro lado, aunque la investigación aun es limitada en humanos, la exposición al BPA se ha asociado con problemas de comportamiento infantil y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Sin embargo, los resultados son inconsistentes, como se informó en una revisión reciente de los efectos de los EDC en el desarrollo neurológico del niño (Tewar *et al.*, 2016).

En distintas publicaciones, las concentraciones de BPA en la orina durante el embarazo se asociaron con conductas de externalización en niñas a la edad de 2 años (Braun *et al.*, 2009), y con un Coeficiente de Inteligencia (CI) más bajo en los niños a los 7 años (J. Guo, Wu, Zhang, Qi, *et al.*, 2020), además, Stacy *et al.*, (2017) encontraron que la exposición al BPA durante el embarazo actuó como un posible contribuyente ambiental para aumentar los riesgos de problemas neuro-conductuales en los niños.

Así mismo, Casas *et al.*, (2015), relacionaron un aumento en las conductas externalizantes e internalizantes en niños, con la exposición al BPA durante su gestación, donde las madres presentaron concentraciones en orina de 2.29 µg/l.

Consecuentemente, el valor reportado por Casas *et al.*, (2015) de la exposición prenatal estimada de BPA asociada al neurodesarrollo en niños es de 0.057 µg/kg de peso/día. Este valor es 10 veces menor a la exposición estimada por FDA en 2014, así como 100 veces y 100,000 veces menor al límite establecido como seguro por la EFSA y FDA, respectivamente.

Consideramos esta evidencia muy relevante para proponer un nuevo análisis de riesgo por las autoridades sanitarias correspondientes. Ya existe un antecedente en el cual la EFSA determinó que la reducción del TDI de 50 a 4µg/kg de peso, establecía un nivel de seguro de ingesta del BPA (EFSA, 2015). Además, entendemos la postura de FDA en la cual los valores promedio estimados probabilísticamente de la exposición a BPA y las políticas públicas asociadas con la reducción del uso de BPA en contenedores de alimentos a nivel mundial significarían un riesgo cada vez menor para la población humana. Sin embargo, estas suposiciones se basan en la exposición a BPA a partir de los 2 años de vida y la evidencia que se presenta en este trabajo se enfoca en la exposición durante el embarazo y sus consecuencias en los niños.

Por lo tanto, mientras la normatividad europea marca como segura la ingesta de 4µg/kg de peso, los investigadores han observado efectos nocivos en el neurodesarrollo de niños que estuvieron expuestos a concentraciones más bajas durante el embarazo. Por lo que, el objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión sistemática para una comparación entre los valores de ingesta diaria tolerada (TDI) reportada en normas y los valores publicados en la literatura científica de ingesta de BPA en embarazadas, que causaron una alteración en el neurodesarrollo infantil.

2. METODOLOGÍA

2.1 Hipótesis

Los niveles establecidos por la normatividad internacional como seguros de exposición de BPA por ingesta diaria no protegen a los niños de un déficit en el neurodesarrollo durante la exposición prenatal.

2.2 Objetivo General

Revisar sistemáticamente la información científica publicada del 2009 al 2022 que asocia la exposición prenatal a BPA con el neurodesarrollo infantil en humanos

2.2.1 Objetivo Particular 1

Estimar el riesgo de un déficit en el neurodesarrollo con exposición prenatal al BPA, mediante razón de momios, para identificar las condiciones a las que es más probable que exista un efecto negativo.

V.I: Trimestre, Sexo, Edad, Concentración de BPA

V.D: Efecto en el neurodesarrollo

V.R: Probabilidad

2.2.2 Objetivo Particular 2

Comparar las dosis marcadas como seguras por FDA y EFSA, y las dosis que muestran un efecto negativo en el neurodesarrollo, mediante un análisis de la literatura, para estimar la diferencia que existe entre las regulaciones y los artículos científicos.

V.I: TDI, NOAEL, IDC, Concentración de BPA

V.D: Diferencia entre los datos

V.R: Protección del niño a un déficit en el neurodesarrollo con exposición al BPA prenatal

2.3 Revisión Sistemática

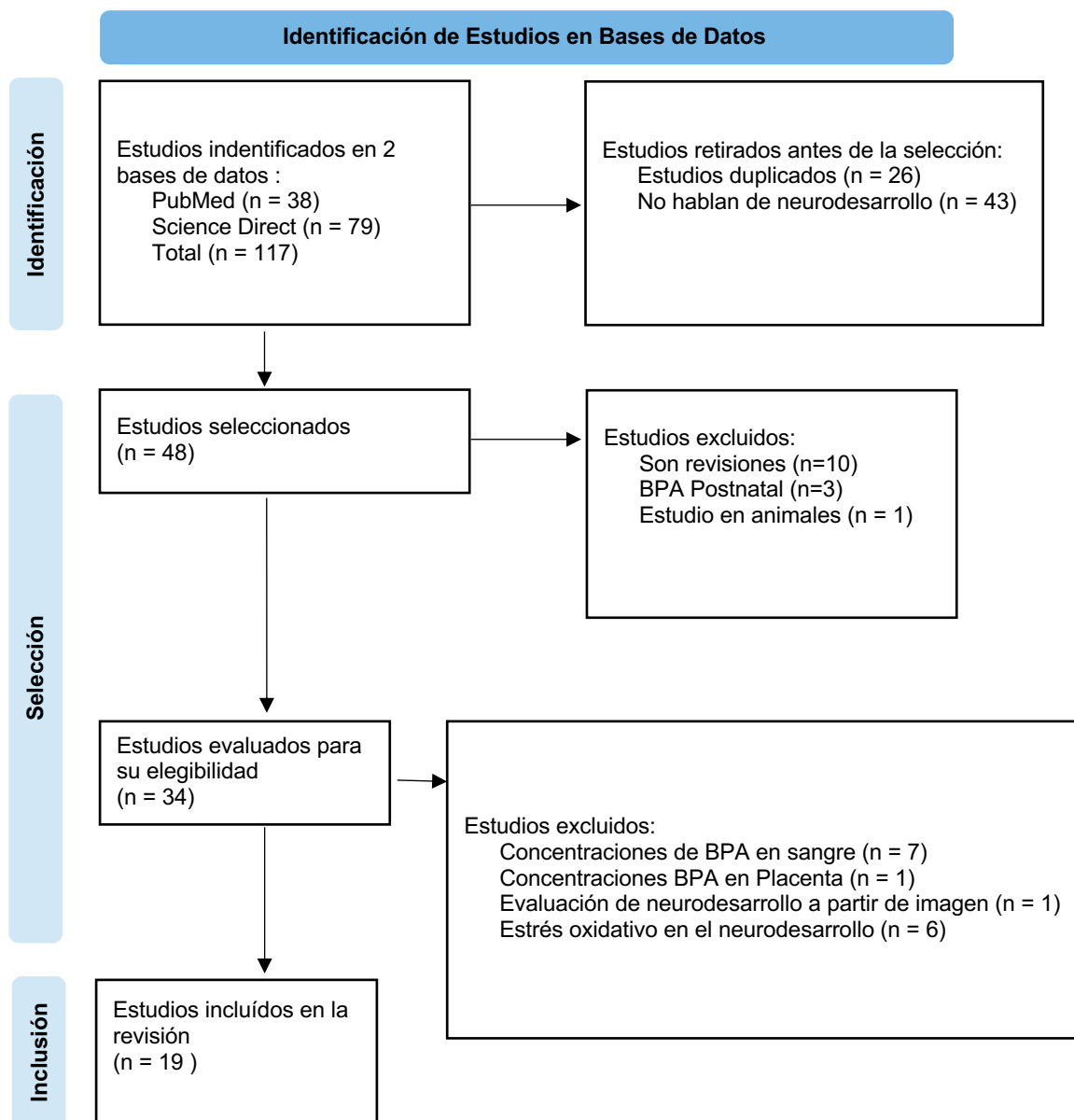


Figura 10. Diagrama de flujo de PRISMA (Cochrane), modificado de Page *et al.*, (2021)

La revisión sistemática se realizó por medio de las bases de datos Science Direct y Pubmed, donde, para la búsqueda, se introdujeron los siguientes términos descriptores en ciencias de la salud (equivalente al término Medical Subject Headings en inglés): BPA, Bisphenol A, neurodevelopment, prenatal y endocrine disruptor. Todos los artículos utilizados se encontraron en inglés y fueron publicados entre en 2009 y el 2022.

Inicialmente fueron encontrados 117 textos, de los cuales 26 fueron eliminados por estar duplicados y 43 fueron retirados, ya que, a pesar de hablar de exposición prenatal, describían el efecto en otras enfermedades como obesidad, alergias respiratorias o cáncer.

Después de este primer cribado, resultaron 48 artículos de los cuales fueron seleccionados 34, debido a que los 14 restantes eran revisiones del efecto de la exposición prenatal al BPA en la salud humana, estudios en animales o se centraban el efecto de la exposición postnatal en el neurodesarrollo de los niños.

Para homogeneizar la información, decidimos utilizar estudios que reportaban el efecto en el neurodesarrollo a partir de concentración de BPA en muestras de orina, por lo que 9 investigaciones fueron eliminadas ya que reportaban las concentraciones en placenta o sangre, y otras 6 debido a que evaluaban dicho efecto por medio de imágenes o estrés oxidativo, y no mediante evaluaciones sistematizadas (pruebas diagnóstico por metodologías observacionales validadas)

Finalmente obtuvimos 19 artículos que evalúan el efecto de la exposición prenatal a BPA en el neurodesarrollo de los niños, donde la exposición fue medida a través de muestras de orina de las madres en diferentes trimestres durante la gestación.

De los artículos se obtuvieron los siguientes datos para hacer el análisis:

- Concentración media de BPA en las muestras de orina de las madres
- Trimestre(s) en que fueron tomadas las muestras
- Sexo del menor de edad
- Edad del menor de edad
- Si existió un efecto en el neurodesarrollo derivado de la exposición a BPA
- Pruebas que utilizaron para evaluar el neurodesarrollo
- Síntomas que se encontraron con dichas pruebas
- El país y año en que se llevó a cabo el estudio

Posteriormente, a partir de los datos de concentración en orina se calculó la ingesta diaria, como se detalla más adelante, para poder hacer el análisis entre los artículos y las dosis de ingesta diaria segura reguladas por la EFSA y la FDA.

Así mismo, cómo se describe posteriormente, a partir de los demás datos obtenidos, se infirió el probable riesgo de un déficit en el neurodesarrollo por medio de razón de momios.

2.4 Cálculo de la ingesta diaria

La estimación de la ingesta diaria (DI por las siglas en inglés de Daily Intake) de BPA en las embarazadas a partir de la concentración en orina (CO) fue realizada de acuerdo con la ecuación (1) conforme a Huang *et al.*, (2017). Un volumen de orina (VO) de 1.5 L como promedio en 24 horas y un peso promedio (PI) de 60 kg se emplearon de acuerdo con Völkel *et al.*, (2008).

$$DI = \frac{(CO)(VO)}{PI} \quad (1)$$

2.5 Análisis Estadístico

La razón de momios es un cociente entre dos probabilidades. Con base en Sirois, (2019), se creó una tabla de 2x2 (Fig. 11) donde comparamos una de nuestras variables como el sexo, la edad o el trimestre; contra la presencia de efecto significativo en el neurodesarrollo.

		Efecto significativo	
		SI	NO
Variable	SI	a	b
	NO	c	d

Figura 11. Tabla ejemplo de razón de momios

Donde, $a/(a+c)$ representa la probabilidad de que exista un efecto significativo cuando la variable está presente, denominada sensibilidad, y $c/(a+c)$ la probabilidad de que el efecto esté presente sin la variable elegida; por lo que podemos decir que la probabilidad relativa de que exista un efecto positivo con la variable comparada

es a/c. Del mismo modo la probabilidad relativa de no encontrar un efecto positivo con la variable comparada es b/d.

Entonces la razón de momios se puede expresar como la ecuación (2), y muestra la probabilidad de que se encuentre un efecto cuando la variable seleccionada está presente. Por ejemplo, la probabilidad de que se presente un efecto en el neurodesarrollo cuando el individuo estuvo expuesto al BPA prenatalmente y es de sexo es masculino.

$$OR = \frac{a * d}{c * b} \quad (2)$$

2.6 Evaluación del Neurodesarrollo

Los artículos consultados evaluaron el neurodesarrollo mediante diferentes pruebas de comportamiento y/o habilidades cognitivas. El objetivo de las pruebas se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Pruebas para evaluar el neurodesarrollo utilizadas en los artículos incluidos.

Prueba	Objetivo	Evaluación	Normalización	Resultados	Utilizado por
MSEL	Recepción Visual Habilidades Motrices Lenguaje receptivo Lenguaje expresivo	124 preguntas	Media con desviación estándar	ASD Puntuación ≤ al límite de TEA en ADOS y cumple con los criterios de TEA en DSM-IV Non T-D No cumple con los criterios de TEA y DSM-IV, tiene un puntaje ≥1.5 (DE) debajo de la media en al menos 2 evaluaciones y/o un puntaje ≥ 2 (DE) debajo de la media en al menos una evaluación y/o menos de 3 puntos por debajo del límite de TEA en ADOS TD Ninguna evaluación con puntaje ≥ 2 (DE) debajo de la media, no más de una evaluación con puntaje ≥1.5 (DE) por debajo de la media y más de 3 puntos por debajo del límite de TEA en ADOS	(Barkoski <i>et al.</i> , 2019)
ADOS	Autismo	Observación de un profesional que evalúa a partir de un logaritmo específico para la prueba			
WISC	Índice de comprensión verbal Razonamiento perceptual Índice de memoria de trabajo Índice de velocidad de procesamiento	15 pruebas que a través de un logaritmo arroja un puntaje correspondiente a la escala completa de CI. Ésta va desde <69 que indica un CI deficiente, hasta >130 que indica un CI muy superior	Media de 100 +/- 15 DE	A mayor puntaje, mayor coeficiente intelectual	(Borneha <i>g et al.</i> , 2021; J. Guo, Wu, Zhang, Qi, <i>et al.</i> , 2020; Tanner <i>et al.</i> , 2020b)

BASC	Índice externalizante Índice internalizante Índice de síntomas en el comportamiento	139 preguntas para escuela y 160 para casa donde la escala es: 1-presente 0-no presente	Media de 50 +/- 10 DE	Puntaje de 60 a 69 – Riesgo clínico Puntaje ≥ 70 – Clínicamente significativo	(Braun <i>et al.</i> , 2009, 2011; Harley <i>et al.</i> , 2013)
BSID	Habilidades de desempeño Memoria Aprendizaje verbal inicial Desarrollo motor fino y grueso	163 preguntas cognitivas y 81 de psicomotricidad, donde la escala es: 1-presente 0-no presente	Media de 100 +/- 15 DE	Los resultados fueron convertidos a índice de desarrollo mental y de desarrollo psicomotor por medio de una estandarización dependiente de la edad	(Casas <i>et al.</i> , 2015; Jiang <i>et al.</i> , 2020; Kim <i>et al.</i> , 2018)
DSM-IV	18 sintiomas 9 de hioeractividad y 9 de falta de atención	18 preguntas con una escala: 0-nunca 1-aveces 2-seguido 3-muy seguido		Falta de atención con puntaje ≥ 4 Hiperactividad con puntaje ≥ 6	(Casas <i>et al.</i> , 2015)
CBCL	Síntomas Ansiedad/depresión ^{a,c} Retracción/depresión ^{a,c} Quejas somáticas ^{a,c} Problemas sociales ^c Problemas de atención ^c Problemas de pensamiento ^c Rompimiento de reglas ^b Comportamiento agresivo ^b Los síntomas se resumen en 3 categorías a) Comportamiento Internalizante b) Comportamiento externalizante c) Puntaje de problemas totales	100 preguntas 0-falso 1-algo cierto 2-muy cierto	Media de 50 +/- 10 DE	Puntajes límite Síntomas (65-69) Categorías (60-63) Puntajes clínicamente significativos Síntomas (>69) Categorías (>63)	(Evans <i>et al.</i> , 2014; Jensen <i>et al.</i> , 2019; Perera y Herbstman, 2011; Roen <i>et al.</i> , 2015)
SDQ	Dificultades Síntomas emocionales Problemas de conducta Hiperactividad/falta de atención Problemas con compañeros Fortalezas Comportamiento prosocial	25 preguntas con una escala: 0-falso 1-a veces cierto 2-muy cierto		Los puntajes se clasifican en normal, límite y anormal de acuerdo con los siguientes valores Síntomas emocionales (0-3 / 4 / 5) Problemas de conducta (0-2 / 3 / 4-10) Hiperactividad/falta de atención (0-5 / 6 / 7-10) Problemas con compañeros (0-2 / 3 / 4-10) Comportamiento prosocial (6-10 / 5 / 0-4) Dificultades totales (0-13 / 14-16 / 17-40)	(J. Guo, Wu, Zhang, Li, <i>et al.</i> , 2020)
CADS	Atención e hiperactividad	Preguntas establecidas en el DSM-IV para diagnosticar hiperactividad (26) y para diagnosticar TDAH (26)	T-score DE a partir de la media	Mayor DE arriba de la media, mas síntomas de hiperactividad y/o TDAH	(Harley <i>et al.</i> , 2013)
MB-CDI	Desarrollo del lenguaje	725 preguntas para vocabulario y 33 para Complejidad	Porcentaje	Resultado con un porcentaje ≤ 15 significa un retraso en vocabulario o complejidad	(Jensen <i>et al.</i> , 2019)
SCQ	Interacción social Comunicación social	40 preguntas con una escala: 1-presente		Puntaje mayor a 15 indica TEA A mayor puntaje, mayor discapacidad social	(Lim <i>et al.</i> , 2017)

	Patrones de comportamiento	0-no presente			
SRS	Conciencia social Cognición social Comunicación social Motivación social Manerismos Autistas	65 preguntas que se evalúan en una escala de 0-3 de acuerdo con la intensidad de los síntomas	Media de 50 +/- 10 DE	Puntaje de 60-75 comportamiento social clínicamente significativo Puntaje > 75, TEA	(Miodovnik <i>et al.</i> , 2011)
GSD	Motricidad Adaptabilidad Lenguajes Sociabilidad	144 preguntas	Media de 100 +/- 15 DE	El límite entre tener o no retraso en el neurodesarrollo son 84 puntos Puntaje de 70 a 84, retraso moderado Puntaje < 70, retraso severo	(Pan <i>et al.</i> , 2019)
NNNS	Tono muscular basal Tono muscular activo y pasivo Movimiento Estado de alerta y orientación ante estímulos	Observación de un profesional		A mayor puntaje, mejor neurodesarrollo	(Yolton <i>et al.</i> , 2011)

Bayley Scales of Infant Development (BSID), Behavioral Assessment System for Children (BASC), Child Behavior Check List (CBCL), Conner's ADHD/DSM-IV Scales (CADS), Desarrollo no típico (NON-TD por las siglas en inglés de non typical development), Desarrollo típico (TD por las siglas en inglés de typical development), desviación estándar (DE), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM-IV), Gesell Development Schedules (GSD), McArthur-Bates Communicative Development Inventories (MB-CDI), Mullen Scales of Early Learning (MSEL), NCIU Network Neurobehavioral Scale (NNNS), Social Communication Questionnaire (SCQ), Social Responsiveness Scale (SRS), Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), trastorno del espectro autista (TEA o ASD por las siglas en inglés de autism spectrum disorder), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), Weschler Intelligence Scale for Children (WISC).

Fuente: Elaboración propia

2.7 Magnitud del efecto

Los artículos revisados refieren la magnitud del efecto del BPA en el neurodesarrollo por medio de la diferencia significativa (β) que existió entre los resultados de las pruebas en poblaciones con exposiciones prenatales a las altas y bajas concentraciones consideradas en su estudio. " β ", que también puede denominarse como la magnitud del efecto del BPA, se obtuvo mediante el modelo de regresión lineal múltiple. De tal forma que, como se puede ver en la ecuación 3, la variable "Y" es el resultado de las pruebas de neurodesarrollo y " X_1 " la concentración de BPA en orina, β tiene unidades de puntaje/dosis, lo que nos refiere al efecto de la interacción de las dos variables.

$$Y = (\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n) + e \quad (3)$$

Al haber introducido en el modelo diferentes variables como concentración de BPA, sexo y/o edad; los autores solo tomaron el valor de la beta correspondiente a la concentración y determinaron un intervalo de confianza de 95%, donde un valor de $p < 0.05$ indica que el efecto es significativo.

3. RESULTADOS

A continuación, se presentan las dosis de ingesta diaria calculada de diversos estudios que tuvieron como objetivo relacionar déficit en el neurodesarrollo con la ingesta de BPA. En todos los estudios se evalúa el efecto que tiene la exposición a BPA de las embarazadas, la cual fue obtenida mediante la concentración del monómero en orina y el neurodesarrollo de los niños a diferentes intervalos de tiempo después de nacidos, que fue evaluado mediante diferentes metodologías (Tabla 4).

3.1 Exposición prenatal a bisfenol A y su asociación con el neurodesarrollo infantil

3.1.1 Periodo de lactante menor

Durante los primeros meses de vida, Yolton *et al.*, (2011) no encontraron una tendencia significativa ($p > .10$). Las muestras fueron tomadas durante el primer y segundo trimestre de gestación (N=350) con concentraciones detectables de BPA en el 90% de los casos y, a los niños se les realizó el NCIU Network Neurobehavioral Scale (NNNS) a las 5 semanas de su nacimiento.

3.1.2 Periodo de 1 año

Casas *et al.*, (2015), tomaron muestras de orina a embarazadas durante el primer y tercer trimestre de gestación (N=622), de las cuales se detectó BPA en 479 de ellas y al final 382 realizaron la prueba de neurodesarrollo en el primer año. Encontraron que la magnitud del efecto (β) de BPA está relacionado con una disminución en el desarrollo psicomotor ($\beta = -4.28$, IC 95%: -8.15, -0.41, $p < 0.05$) en niños de 1 año de edad participantes en el estudio Infancia y Medio Ambiente de la ciudad de Sabadell España (INMA-Sabadell) mediante la Bayley Scales of Infant Development (BSID).

Por su parte Pan *et al.*, (2019), obtuvieron muestras de orina (N=368) el día del parto, de las cuales el 86.9% tuvieron presencia de BPA, y relacionaron su concentración con el neurodesarrollo mediante el Gesell Development Schedules (GSD). La prueba GSD evalúa 4 áreas del neurodesarrollo (motor, adaptativo, lenguaje y social) a través de un puntaje del coeficiente de desarrollo, donde se descubrió una relación inversa entre la concentración de BPA y el desarrollo

adaptativo con una disminución de 1.43 puntos en la evaluación cada que la concentración en orina aumentaba 10 veces ($\beta = -1.43$, IC 95%: -2.30, -0.56, $p=0.001$) en ambos sexos.

3.1.3 Periodo de 2 años

A los dos años de edad, se encontró una relación significativa entre la concentración de BPA, contenida en al menos una muestra de orina del 99.2% de las madres ($n=249$), la cual fue medida en el segundo y tercer trimestre de gestación, y un aumento de conductas externalizantes (actitudes que son visibles para los demás, como hiperactividad) sólo en niñas ($\beta=6.0$, IC 95%: 0.1,12.0, $p<0.05$). Sin embargo, también encontraron que la transformada \log_{10} de altas concentraciones antes de cumplir las 16 semanas de embarazo estaban más asociadas con estas conductas en todos los niños ($\beta=2.9$, IC 95%: 0.2-5.7, $p<0.05$), donde prevaleció el mayor efecto en niñas. La evaluación de conducta la realizó con el Behavioral Assessment System for Children (BASC-2) (Braun *et al.*, 2009).

Así mismo, Jensen *et al.*, (2019) midieron la concentración en orina de BPA en la semana 28 de gestación de embarazadas pertenecientes al Odense Child Cohort (OCC) ($N=2217$). Un número de 796 participantes tuvieron presencia del compuesto, de las cuales 535 y 398 completaron los cuestionarios de vocabulario y complejidad respectivamente.

Ellos compararon la concentración de BPA en orina con el desarrollo del lenguaje entre los 18 y 36 meses de edad de los mediante el McArthur-Bates Communicative Development Inventories en su adaptación al danés (MB-CDI), y reportaron que las concentraciones altas estaban asociadas con un bajo desarrollo del lenguaje en vocabulario (OR= 4.63 IC 95% 1.74–12.30, $p=.003$) y complejidad (OR= 2.43 IC 95% 1.02–5.77. $p=0.046$) solo en niños varones.

Tabla 4. Estudios clínicos en humanos sobre la exposición prenatal a Bisfenol A (BPA) como un factor de riesgo en el neurodesarrollo infantil

#	Autor	[BPA] en orina sin ajustar µg/l	DI en µg/kg-peso/día	Trimestre del Embarazo	Edad Niño (años)	Muestra	Masculino	Femenino	Objetivo	Efecto	Expresión de alteración en el Neurodesarrollo	Sexo más afectado	Prueba
1	(Barkoski <i>et al.</i> , 2019)	1.03	.027	2 y 3	3	106	55	51	Habilidades cognitivas	NO	NA	Ambos	MSEL
2	(Bornehag <i>et al.</i> , 2021)	1.55	.041	1	7	803	400	403	Habilidades cognitivas	NO	NA	Ambos	WISC-IV
3	(Braun <i>et al.</i> , 2009)	2	0.05	2 y 3	2	249	118	131	Comportamiento	Sí	Conductas Externalizantes	Femenino	BASC-2
				1					Comportamiento	Sí	Conductas Externalizantes	Ambos	
4	(Braun <i>et al.</i> , 2011)	2	0.05	2 y 3	3	240	112	128	Comportamiento	Sí	Menor hiperactividad	Masculino	BASC-2
										Sí	Mayor ansiedad, depresión	Femenino	
5	(Casas <i>et al.</i> , 2015)	2.29	0.057	1 y 3	1	382	196	186	Habilidades cognitivas	Sí	Menor desarrollo psicomotor	Ambos	BSID
				3	4	365	193	172	Comportamiento	Sí	Hiperactividad	Masculino	DSM-IV
									Sí	Inatención	Masculino		
6	(Evans <i>et al.</i> , 2014)	1.12	0.028	3	6 a 10	153	77	76	Comportamiento	Sí	Problemas Somáticos	Ambos	CBCL
7	(Guo, Wu, Zhang, Li, <i>et al.</i> , 2020)	2.96	0.074	3	10	386	206	180	Comportamiento	Sí	Dificultades Totales	Masculino	SDQ
8	(Guo, Wu, Zhang, Qi, <i>et al.</i> , 2020)	2.78	0.070	3	7	326	186	140	Habilidades cognitivas	Sí	Bajo CI	Masculino	C-WISC
9	(Harley <i>et al.</i> , 2013)	1.1	0.028	2 y 3	7	288	133	155	Comportamiento	Sí	Conductas Internalizantes	Masculino	BASC-2
					9	166	125	141	Comportamiento	NO	NA	Ambos	BASC-2, CADS
10	(Jensen <i>et al.</i> , 2019)	1.2	0.03	3	1.5 a 3	535	282	253	Habilidades cognitivas	Sí	Menor Desarrollo del lenguaje	Masculino	MB-CDI
					1.5 a 5	658	348	310	Habilidades cognitivas	NO	NA	Ambos	CBCL
11	(Jiang <i>et al.</i> , 2020)	1.13	0.028	2	2	456	245	211	Habilidades cognitivas	Sí	Menor desarrollo mental	Ambos	BSID

12	(Kim <i>et al.</i> , 2018)	1.8	0.045	3	2	140	69	71	Habilidades cognitivas	Sí	Menor desarrollo mental	Femenino	BSID II
13	(Lim <i>et al.</i> , 2017)	1.7	0.043	2	4	304	160	144	Habilidades cognitivas	Sí	Deterioro de comunicación social	Femenino	K-SCQ
14	(Miodovnik <i>et al.</i> , 2011)	1.2	.032	3	7 a 9	137			Comportamiento	NO	NA	Ambos	SRS
15	(Pan <i>et al.</i> , 2019)	0.48	0.012	3	1	368	188	180	Habilidades cognitivas	Sí	Menor neurodesarrollo general, social y de adaptación	Ambos	GSD
					2	296	152	144		Sí	Menor neurodesarrollo del lenguaje	Ambos	
16	(Perera <i>et al.</i> , 2012)	1.95	0.049	3	3 a 5	198	87	111	Comportamiento	Sí	Reactividad emocional y comportamiento agresivo	Masculino	CBCL
										Sí	Comportamiento agresivo	Femenino	
										Sí	Ansiedad/deperesión	Femenino	
17	(Roen <i>et al.</i> , 2015)	1.9	0.048	3	7 a 9	250	115	135	Comportamiento	Sí	Conductas Externalizantes	Masculino	CBCL
										Sí	Conductas Internalizantes	Masculino	
18	(Tanner <i>et al.</i> , 2020)	1.53	0.038	1	7	718	356	362	Habilidades cognitivas	Sí	Bajo IQ	Masculino	WISC-IV
19	(Yolton <i>et al.</i> , 2011)	1.8	.047	1 y 2	0.096	350	163	187	Comportamiento	NO	NA	Ambos	NNNS

Mullen Scales of Early Learning (MSEL), Weschler Intelligence Scale for Children (WISC), Behavioral Assessment System for Children (BASC), Bayley Scales of Infant Development (BSID), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM-IV), Child Behavior Check List (CBCL), strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), Conner's ADHD/DSM-IV Scales (CADS), McArthur-Bates Communicative Development Inventories (MB-CDI), Social Communication Questionnaire (SCQ), Social Responsiveness Scale (SRS), Gesell Development Schedules (GSD), NCIU Network Neurobehavioral Scale (NNNS)

Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, Kim *et al.*, (2018) analizaron muestras de orina de madres pertenecientes al Children's Health and Environmental Chemicals in Korea (CHECK) (N=140), de las cuales se detectó presencia de BPA en el 85% cuando se internaron para labor de parto. Y evaluaron el neurodesarrollo de los niños mediante el BSID-II, donde encontraron que una alta concentración de BPA estaba relacionada con un bajo desarrollo mental sólo en niñas ($\beta=-4.07$ IC 95%: -7.61, -0.53, $p<0.05$). A su vez, Pan *et al.*, (2019) encontraron una relación inversa entre la concentración y el desarrollo del lenguaje ($\beta= -1.69$, IC 95%: -3.23, -0.15, $p=0.032$), (N=296 con presencia de BPA en el 86.9% de las muestras).

3.1.4 Periodo de 3 a 5 años

Perera *et al.*, (2012) encontraron un efecto significativo con el neurodesarrollo al detectar la concentración de BPA en orina de embarazadas en la semana 34 de gestación en promedio. Al evaluar a sus hijos cuando tenían entre 3 y 5 años mediante el Child Behavior Check List (CBCL) hallaron que el BPA (presente en más del 90% de las muestras) tiene un efecto significativo en conductas como reactividad ($\beta= 1.62$, IC 95%: 1.12, 2.32, $p=0.008$) y comportamiento agresivo ($\beta= 1.29$, IC 95%: 1.09, 1.53, $p=0.003$) en niños. Mientras que en niñas encontró una relación con la ansiedad/depresión ($\beta=0.75$, IC 95%: 0.5, 0.99, $p=0.040$) y comportamiento agresivo ($\beta=0.82$, IC 95%: 0.70, 0.97, $p=0.017$).

Del mismo modo, Casas *et al.*, (2015), descubrieron mediante el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM-IV) síntomas del trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) con un aumento de síntomas de hiperactividad (IRR=1.72, IC 95%: 1.08, 2.73, $p<0.05$) en niños y menores síntomas de inatención que las niñas (IRR=0.59 IC 95%: 0.35, 0.98, $p<0.05$) con una p para la interacción de sexo <0.1 , con presencia de BPA en el 77% de las muestras, de las cuales el 76% completaron la evaluación.

Braun *et al.*, (2011), analizaron la concentración de BPA en la orina de mujeres en el segundo y tercer trimestre de gestación (presente en más del 97% de las muestras) y mediante el BASC-2 encontraron que las niñas presentan mayor ansiedad ($\beta=12$, IC 95%: 4.7, 20, $p<0.05$) y depresión ($\beta=11$, IC 95%: 3.1, 15,

$p < 0.05$) a los 3 años, junto con una mayor hiperactividad ($\beta = 9.1$, IC 95%: 3.1, 15, $p < 0.05$), mientras que en niños vio una disminución significativa en la hiperactividad ($\beta = -6.3$, IC 95%: -12, -0.6, $p < 0.05$) con respecto a los valores del estudio BASC-2 de una persona neurotípica .

Lim *et al.*, (2017) trabajaron con 304 binomios madre-hijo de quien obtuvieron muestras de orina durante el segundo trimestre de embarazo. Se relacionaron la concentración de BPA (presente en el 77% de las muestras) con la comunicación social de los niños a los 4 años mediante la versión coreana del Social Communication Questionnaire (SCQ-K). Los resultados mostraron que después de $3.0 \mu\text{g/g}$ creatinina existe un aumento en el deterioro de la comunicación social solo en niñas del 58.4% (IC 95%: 6.5% - 135.8%, $p < 0.05$).

Sin embargo, Barkoski *et al.*, (2019), realizaron un estudio en el que incluyeron a 207 parejas de madre-hijo de la cohorte Markers of Autism Risk in Babies Learning Early Signs (MARBLES). El BPA se detectó en el 58.3% de muestras de orina durante el segundo y tercer trimestre de gestación y la evaluación del neurodesarrollo se realizó cuando los niños ya tenían 3 años mediante el Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS) y el Mullen Scales of Early Learning (MSEL).

Al respecto, no se reportó una relación entre la concentración de BPA y el trastorno de espectro autista (TEA), mientras que encontraron que altas concentraciones de BPA durante el segundo trimestre tiene una asociación límite con un riesgo de desarrollo no neurotípico (non-TD) (OR = 0.67, IC 95%: 0.43, 1.06 $p = 0.09$).

3.1.5 Periodo de 6 a 10 años

Evans *et al.*, (2014), examinaron la concentración de BPA en orina de embarazadas (solo se incluyeron mujeres con BPA presente en orina) con una media de 27 semanas de gestación y su efecto en el comportamiento de sus hijos ($n = 125$) entre los 6 y 10 años. En la evaluación de comportamiento, que se realizó con CBCL y escalas del DSM-IV, encontraron una relación en síntomas somáticos (sensaciones físicas relacionadas conductas internalizantes) de todos los niños ($\beta = 0.17$, $p = 0.04$; DSM-IV $\beta = 0.18$, $p = 0.02$) y un aumento en timidez/depresión, rompimiento de reglas,

conductas externalizantes además de conductas desafiantes y trastorno de conducta sólo en niños varones ($P < 0.5$).

Mediante el Sheyang Mini Birth Cohort Study (SMBCS), Guo, *et al.*, (2020), obtuvieron muestras de orina de mujeres embarazadas ($n=386$) el día del parto (con una detección de BPA en el 100% de las muestras). Evaluaron el neurodesarrollo mediante el Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) de niños de 10 años, donde obtuvieron una relación significativa entre la concentración de BPA y un riesgo elevado de dificultades totales (síntomas emocionales, problemas de conducta, bajo comportamiento social positivo, hiperactividad/falta de atención) ($OR=1.57, IC\ 95\%: 1.08, 2.28, p = 0.018$) en niños.

A su vez J. Guo, Wu, Zhang, Qi, *et al.*, (2020), en otro estudio, evaluaron en el SMBCS el efecto de la exposición al BPA prenatal y el CI (coeficiente intelectual) de los niños a los 7 años mediante la versión china del Weschler Intelligence Scale for Children (C-WISC). Hallaron una relación significativa entre la disminución del coeficiente total de inteligencia (FIQ) solo de niños y la concentración de BPA, presente en el 100% de las muestras, que hubo en la orina de sus madres el día del parto ($\beta=-1.18, IC\ 95\%: -2.21, -0.15, p=0.025$); con un valor de p para la interacción de sexo = 0.296).

Harley *et al.*, (2013) examinaron muestras de orina (con presencia de BPA en el 100% de las muestras) aproximadamente en la semana 13 y la 26 de gestación para posteriormente evaluar el desarrollo neurocognitivo de los niños a los 7 años mediante el BASC-2 y el Conner's ADHD/DSM-IV Scales (CADS), y a los 9 años solo con el CADS. Encontraron una relación significativa entre la concentración de BPA y conductas internalizantes (conductas que no son visibles, como la ansiedad y depresión) en niños que aumentaba ($\beta=1.8\ IC\ 95\%: 0.3, 3.3, p < 0.05$) en el reporte de la madre y ($\beta=2.5\ IC\ 95\%: 0.7, 4.4, p < 0.01$) en el reporte de la maestra, cada que se duplicaba la concentración de BPA. Por otro lado, no se encontraron síntomas de TDAH.

Así mismo, a través de la cohorte Swedish Environmental Longitudinal, Mother and child, Asthma and Allergy Study (SELMA), Tanner *et al.*, (2020), evaluaron el efecto

del monómero (presente en el 100% de las muestras) en el CI de niños de 7 años a partir del WISC IV, donde encontraron una disminución en el CI solo de los niños ($\beta=-1.9$, IC 95%: -3.6, -0.2, $p<0.05$), los cuales estuvieron expuestos a una mezcla de disruptores endócrinos donde el bisfenol F (BPF) estuvo asociado un 14% y el BPA un 4% con el efecto negativo.

Roen *et al.*, (2015), analizaron muestras durante el tercer trimestre de gestación (con presencia de BPA en el 98% de las muestras) y lo compararon con el comportamiento en niños de 7 - 9 años mediante CBCL. Encontraron que las niñas presentan menores síntomas internalizantes ($\beta= -0.17$, $p = 0.04$), de acuerdo con la puntuación de la prueba, mientras que los niños presentaron mayores síntomas internalizantes ($\beta=0.41$, $p=0.0001$) y externalizantes ($\beta=0.40$, $p=0.0001$) conforme aumentaba la concentración de BPA.

Sin embargo, Miodovnik *et al.*, (2011) evaluaron la concentración de BPA presente en el 90% de las muestras, en embarazadas durante el tercer trimestre de gestación y la discapacidad social relacionada con el TEA de sus hijos cuando tenían entre 7 y 9 años (N=137) mediante la Social Responsiveness Scale (SRS), donde no encontraron una asociación significativa ($\beta=1.18$, IC 95% -0.75, 3.11, $p>0.05$).

Recientemente, Bornehag *et al.*, (2021) tampoco encontraron una relación significativa entre el CI y el BPA (presente en el 90% de las muestras) ($\beta=-0.51$ IC 95%: -3.14, 2.13 $P = 0.705$) en el estudio de cohorte SELMA mediante la prueba WISC IV.

3.2 Análisis general de los estudios incluidos

Después del análisis de los artículos incluidos en este estudio, notamos que hay un número limitado de estudios epidemiológicos, la mayoría utilizando diseños transversales y una sola medida de BPA urinario. Los estudios transversales evalúan simultáneamente la exposición al BPA y los resultados de salud, lo que limita su interpretación, especialmente para los resultados que tienen largos períodos de latencia. Dada la corta vida media del BPA, el uso de una sola muestra

de orina para categorizar la exposición es otra limitación en la mayoría de los estudios en humanos.

Así mismo, el cálculo de IDC es inexacto ya que no tenemos los datos de volumen de orina por día, ni el peso corporal de cada una de las embarazadas incluidas en los estudios, sin embargo, nos permite inferir y homogeneizar la IDC de todos los estudios para realizar el análisis.

Existen características comunes que vale la pena tomar en cuenta; en primer lugar, el 79% de los estudios, es decir, 15 de 19 estudios, asociaron el consumo del BPA con algún déficit en el neurodesarrollo como conductas internalizantes y externalizantes, bajo desarrollo mental, social, adaptativo y de lenguaje; y un menor coeficiente de inteligencia.

De éstos, el 68% tomaron una muestra en el tercer trimestre de gestación, el 26% en el segundo trimestre, y el 21% obtuvo la orina en el primer trimestre. También observamos que se hace mayor investigación del tema en Estados Unidos de América con un 47% de los reportes incluidos, 32% de Asia y el 21% en Europa.

Es importante señalar que la ingesta diaria calculada a la que hubo un efecto negativo en el neurodesarrollo estuvo entre 0.01 y 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso/día, donde, de acuerdo con los artículos consultados, el déficit es más probable cuando se detectan altas concentraciones en el tercer trimestre de gestación (OR = 6.5) comparado contra el primero (OR = 0.33) y el segundo (OR = 0.55).

Lo anterior es congruente con lo expuesto por Estrin y Bhavnani, (2020) , que mencionan que la materia gris del feto aumenta 10 veces su tamaño de la semana 29 al día del parto, además de las conexiones entre diferentes partes del cerebro que se forman a partir de la semana 24 de gestación, por lo que la maduración del cerebro se da durante este 3er trimestre.

También se observó que la diferenciación de sexo es significativa en la exposición prenatal a BPA, en los niños se registró un aumento en las conductas internalizantes (depresión, ansiedad, falta de atención) y externalizantes (hiperactividad, conductas agresivas) (Casas *et al.*, 2015; Evans *et al.*, 2014; J. Guo, Wu, Zhang, Li, *et al.*,

2020; Harley *et al.*, 2013; Perera *et al.*, 2012; Roen *et al.*, 2015), una disminución en el CI (J. Guo, Wu, Zhang, Qi, *et al.*, 2020; Tanner *et al.*, 2020) y un bajo desarrollo mental (Jiang *et al.*, 2020), verbal (Jensen *et al.*, 2019) y social (Pan *et al.*, 2019).

Mientras, en las niñas se presentó un aumento de las conductas externalizantes (Braun *et al.*, 2016), una disminución en las conductas internalizantes (Roen *et al.*, 2015), y un déficit en el desarrollo mental (Kim *et al.*, 2018).

Así mismo, encontramos que existen más estudios que refieren un efecto dependiente del BPA en niños que en niñas, por lo que, en dosis menores a las establecidas por autoridades internacionales, es más probable que los hombres (OR = 2.4) presenten una afectación asociada con el neurodesarrollo que las mujeres (O.R = 0.41).

Mhaouty-Kodja *et al.*, (2018), en una revisión acerca de neurodesarrollo y BPA en animales, observaron que los machos presentaban mayores efectos en la memoria espacial a causa de la exposición que las hembras, al igual que nosotros encontramos que el sexo masculino presenta un mayor riesgo a un déficit en el neurodesarrollo.

Además, en los estudios encontramos que, a excepción de Kim *et al.*, (2018), cuando se muestra un efecto predominante en niñas, la población evaluada es en su mayoría femenino, mientras que con los niños no encontramos una tendencia, lo que puede significar que el efecto mayor en niñas esté influenciado por el tamaño de muestra.

Por otro lado, en el caso de los estudios que no reportan una asociación significativa, Yolton *et al.*, (2011) hicieron la evaluación del neurodesarrollo a bebés con 5 semanas de nacidos, y buscaron deficiencias en el neurodesarrollo a través de observaciones de profesionales que pueden tener un sesgo en el resultado debido a su apreciación subjetiva.

Así mismo, Barkoski *et al.*, (2019) encontraron efectos que están en el límite de no ser significativos con una metodología que combinaba la evaluación de 3 pruebas diferentes para obtener un resultado, además de que solo detectó BPA en la orina del 58% de la población, lo que pudo haber influido en su investigación.

Finalmente, el hecho de que Miodovnik *et al.*, (2011) evaluaran a los niños sin hacer una diferenciación en sexo, y que Bornehag *et al.*, (2021) analizaran el efecto de una mezcla de bisfenoles donde predomina el efecto negativo del BPF sobre el del BPA, pudo haber influido en la falta de evidencias de un déficit en el neurodesarrollo.

En promedio, los estudios muestran un efecto adverso con valores de ingesta que se encuentran por debajo de los niveles seguros que exponen las instituciones internacionales. En el caso de la FDA, el NOAEL representa más de 67 mil veces el valor más alto de ingesta encontrado en los artículos, mientras que el valor establecido por la EFSA representa 54 veces la dosis más alta encontrada que causa un efecto neurocognitivo.

3.3 Relación de dosis de bisfenol A vs efecto en el neurodesarrollo infantil

Para obtener una tendencia del efecto causado a diferentes dosis de ingesta diaria, se realizaron gráficos de comparación de IDC vs β . Decidimos analizar por separado la dosis/efecto de las habilidades cognitivas y el comportamiento primero, para comprobar si la tendencia observada al analizar el neurodesarrollo general no está influenciada por solo uno de los rubros.

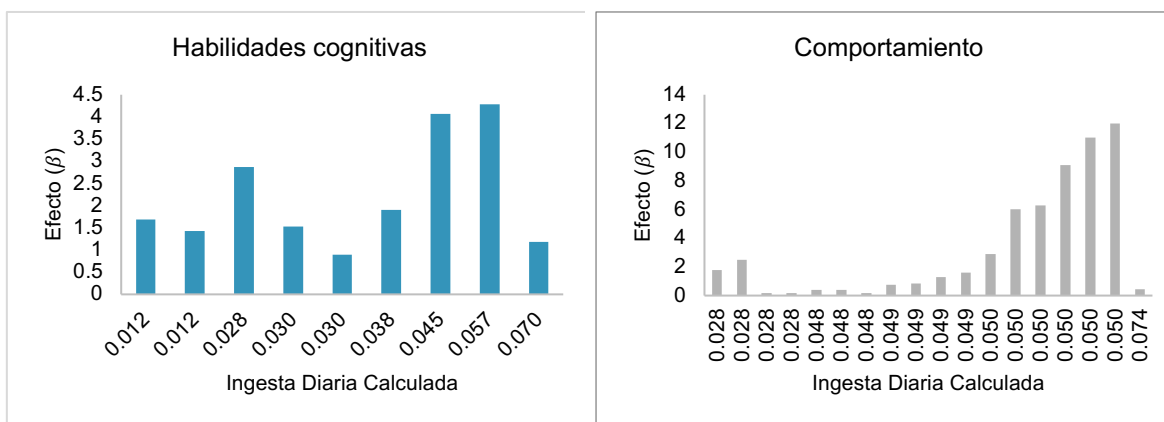


Figura 12. Dosis vs Efecto del BPA en las habilidades cognitivas y comportamiento del neurodesarrollo

Se observa una tendencia en ambos gráficos de aumento en la magnitud del efecto, tanto en las habilidades cognitivas como en el comportamiento, a dosis de BPA alrededor de 0.05 µg/kg peso/día

La figura 12 muestra que ni las habilidades cognitivas (bajo desarrollo mental, verbal y social, además de una disminución de CI) ni el comportamiento tienen una tendencia donde al aumentar la dosis aumente el efecto. En ambos casos tenemos un aumento del efecto alrededor de los 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso/día y un descenso sustancial al llegar a los 0.07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso/día.

Al evaluar el neurodesarrollo en general en la figura 13, observamos que la tendencia es parecida, con un efecto máximo a una dosis aproximada de 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso/día, con una disminución sustancial del efecto al estar en una dosis aproximada de 0.07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso/día.

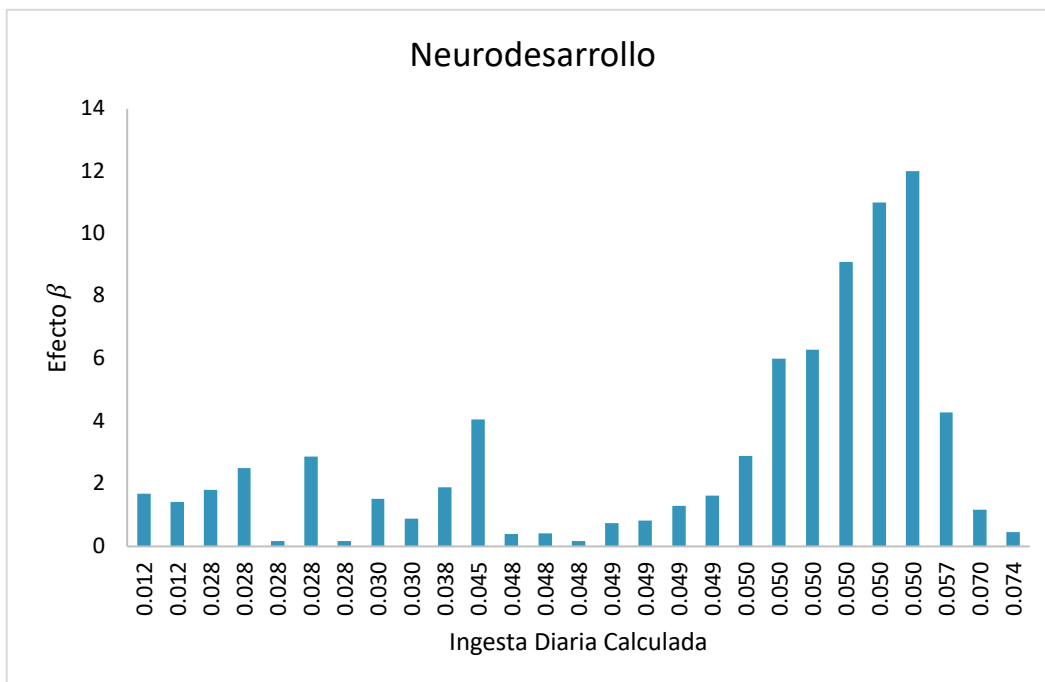


Figura 13. Dosis vs Efecto del BPA en el neurodesarrollo

Al comparar las magnitudes de efecto de distintas dosis de BPA en habilidades cognitivas y comportamiento, se observa que la magnitud del efecto se eleva a los 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso /día y desciende sustancialmente al llegar a los 0.07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso/día

Cuando no existe una tendencia dosis/respuesta ascendente o descendente clara, y se observa que el efecto es mayor a ciertas dosis y mucho menor a dosis máximas, se dice que el comportamiento es no monotónico (Klimenko, 2021).

Los referentes revisados en esta investigación limitan un posicionamiento certero de lo que causa un comportamiento no monotónico del BPA. Sin embargo, nuestro

resultado es congruente con lo publicado por Axelstad *et al.*, (2014), donde menciona que el comportamiento dosis respuesta del BPA pudiera ser no monotónico. Lo anterior se afirma con base en estudios donde las ratas expuestas prenatalmente a la menor dosis tuvieron efectos significativos en el desarrollo de glándulas mamarias, peso de la próstata y neurodesarrollo, contrario a las ratas que fueron expuestas a dosis mayores, que no presentaron una relación significativa.

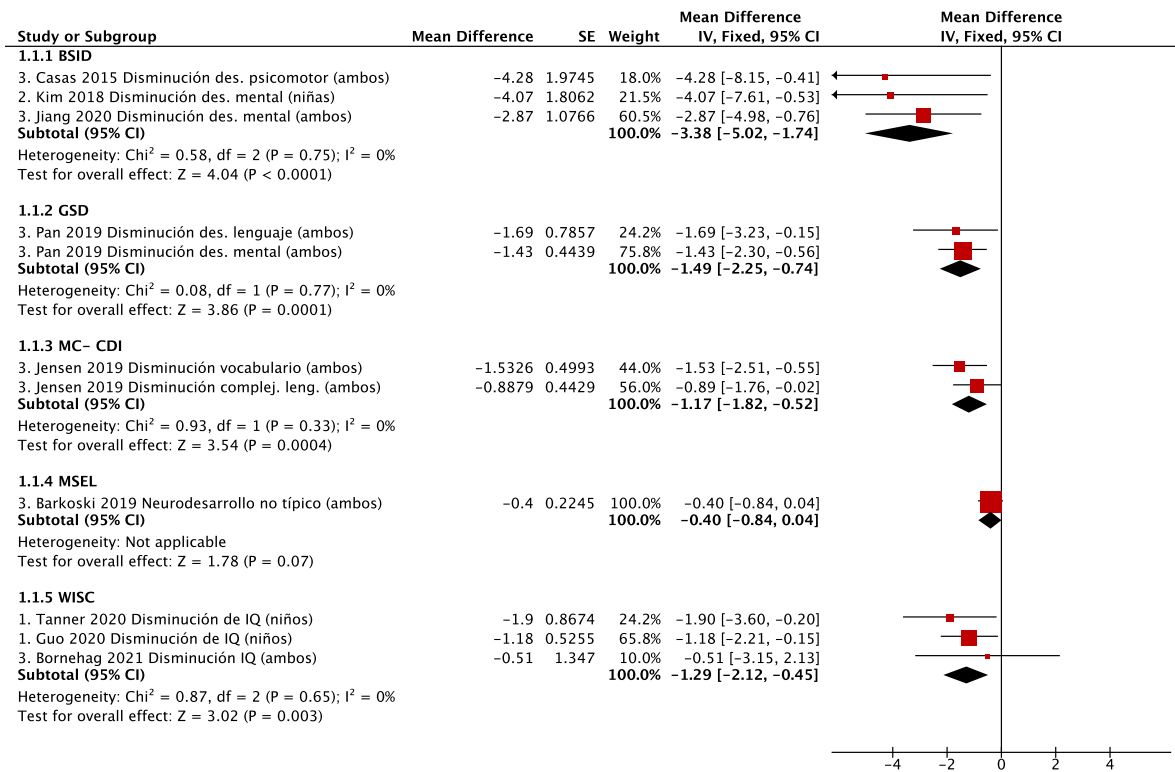
Lo anterior cuestiona el uso de NOAEL o TDI en las normas internacionales, ya que, con el comportamiento no monotónico, no existe certeza de la dosis a la que puede ocurrir, o no, un efecto nocivo para la salud.

3.4 Análisis de la magnitud del efecto

Dentro de las pruebas más realizadas en los estudios consultados, se encuentran BASC-2, BSID, CBCL y WISC, donde, la mayoría de los estudios muestran un efecto significativo en el neurodesarrollo.

Para analizar la contundencia de los resultados de cada prueba utilizada en los estudios revisados, realizamos un diagrama de bosque, con el software review manager 5.4, para las pruebas de comportamiento y las pruebas de habilidades cognitivas a partir de las β y sus intervalos de confianza, donde se muestra que tan significativos son los resultados de cada evaluación. Como el efecto (β) representa la pendiente de una curva, mientras la β y el intervalo de confianza estén más alejados de cero, mayor será la significancia del resultado.

En la Figura 14 se muestran las magnitudes del efecto de BPA sobre las habilidades cognitivas en el neurodesarrollo, podemos ver que la evaluación BSID es la que obtiene un mayor efecto de los estudios incluidos al evaluar un déficit en el desarrollo mental y psicomotor de los infantes. Por su parte las evaluaciones GSD, WISC y MC-CDI muestran efectos significativos en el desarrollo del lenguaje, el coeficiente intelectual y en el desarrollo mental.



Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 17.48$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.002$), $I^2 = 77.1\%$

Figura 14. Magnitudes del efecto de BPA sobre las habilidades cognitivas en el neurodesarrollo

Se compararon los efectos reportados en términos de relación de momios por cada una de las pruebas utilizadas en los estudios y se encontró que la prueba BSID obtiene resultados más contundentes.

También observamos gráficamente el efecto que Barkoski *et al.*, (2019) describe como en el límite de lo significativo y porque Bornehag *et al.*, (2021) reporta un resultado no significativo.

El gráfico nos muestra el peso estadístico de cada resultado al estimar el tamaño de la muestra por medio del error estándar, por lo que, aunque Bornehag *et al.*, (2021) no encontró significancia en su estudio, su peso estadístico es menor que el de los resultados de Guo, *et al.*, (2020) y Tanner *et al.*, (2020), que realizaron la misma evaluación y obtuvieron lo contrario.

A su vez, los rombos mostrados debajo de los intervalos de cada prueba representan el efecto promedio de cada una de ellas, que, a pesar de los estudios con resultados no significativos, el efecto promedio en todas las evaluaciones sigue siendo significativo.

En el caso de los estudios que evaluaron el comportamiento, mostrados en la figura 15, podemos observar que la evaluación que muestra mayor efecto en este ámbito es la BASC, que evalúa conductas internalizantes y externalizantes.

Aun cuando Braun es el principal autor de esta categoría y tiene los efectos de mayor magnitud, sus resultados tienen un bajo peso estadístico al compararlo con los demás autores, por lo que no es por él que el efecto promedio de esta prueba resulte significativo.

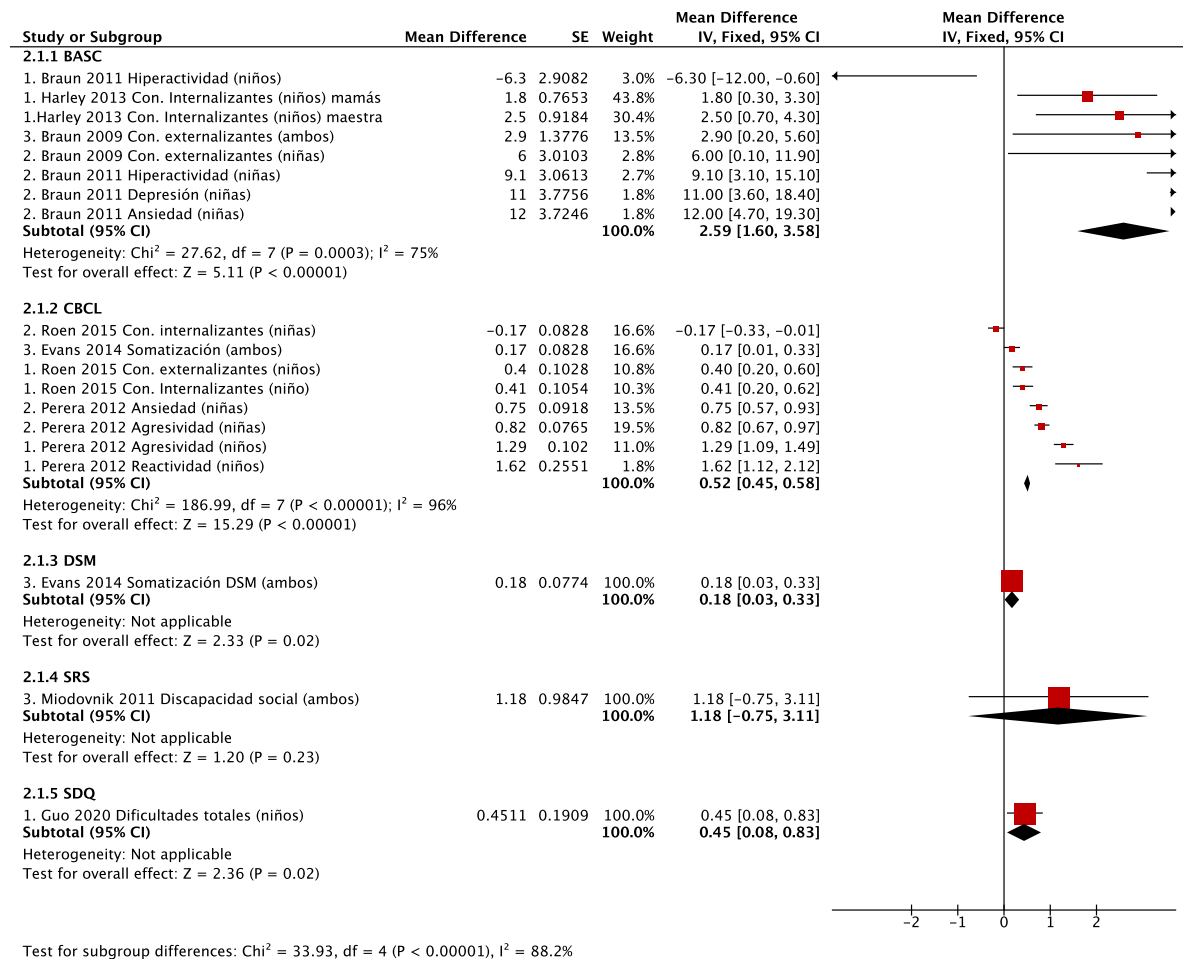


Figura 15. Magnitudes del efecto de BPA sobre el comportamiento en el neurodesarrollo

Se muestra una comparación de la razón de momios de cada prueba reportada en los estudios revisados y se encontró que la prueba BASC obtiene resultados más contundentes.

Sin embargo, observamos efectos débiles en algunas evaluaciones de Roen *et al.*, (2015) y en ambos resultados de Evans *et al.*, (2014) que no fueron reportados como tal por los autores, además del evidente efecto no significativo que reporta

Miodovnik *et al.*, (2011) en su trabajo. A pesar de ello, el efecto promedio de todas las pruebas muestra un efecto significativo sobre el comportamiento, a excepción de la SRS que solo fue utilizada por este último.

Cabe destacar que los efectos negativos encontrados por Braun *et al.*, (2011) y Roen *et al.*, (2015), muestran disminución de una conducta con respecto a la media, y no tiene que ver con la significancia del resultado.

Biológicamente se espera que entre más temprana en el desarrollo del producto de la gestación sea la exposición a contaminantes, mayor sería el impacto negativo. Por lo que este análisis se deberá estudiar y en su caso confirmar a través de más estudios clínicos.

Finalmente, es importante señalar que las consecuencias en el neurodesarrollo por exposición involuntaria de BPA u otros contaminantes emergentes en embarazadas es observable hasta la edad escolar del niño, e incluso, hasta la etapa adulta de la vida. Esto significa un periodo de por lo menos 4 años en el que podría existir una intervención terapéutica con el fin de maximizar la salud integral en el neurodesarrollo de un bebé y mejorar su perspectiva de calidad de vida en la edad adulta. Al respecto, cabe la reflexión de si los trastornos neurodegenerativos asociados en edad avanzada pudieran haber tenido su origen en el neurodesarrollo infantil.

La calidad de vida de las personas neurodivergentes depende significativamente de su capacidad de interactuar con su medio ambiente y la capacidad de lecto-escritura (Oakley *et al.*, 2021). Lo anterior podría llevar a la importancia de desarrollar tamices prenatales para la colección de información y diseño de estrategias de mitigación de alteraciones en el neurodesarrollo durante la primera infancia (0 a 12 años) de cada individuo. Esto con el único fin de mejorar la calidad de vida de las personas neurodivergentes sin que esto signifique estigmatizar a todos los individuos en un ambiente neurotípico no inclusivo.

4. CONCLUSIONES

La exposición prenatal a bisfenol A como factor de riesgo para el neurodesarrollo infantil ha sido analizada con base en una revisión sistematizada de artículos científicos publicados a partir de 2009 hasta 2022. La evidencia recolectada indica un mayor riesgo hacia un déficit en el neurodesarrollo para hijos varones de mujeres que ingieren sobre 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso por día de BPA, en particular durante el tercer trimestre de gestación.

El mayor efecto negativo del BPA en el neurodesarrollo se encontró en el intervalo de ingesta diaria calculada que va de 0.045 a 0.055 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso por día, con un importante descenso a los 0.07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso por día. Así mismo encontramos que las pruebas que proporcionan una mayor magnitud del efecto, y por lo tanto un resultado más contundente, son la Behavioral Assessment System for Children (BASC) para comportamiento y la Bayley Scales of Infant Development (BSID) para habilidades cognitivas.

Las dosis máximas de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso por día y de 5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso por día de BPA dictadas por la EFSA y la FDA respectivamente, que son muy diferentes entre sí, están por encima de las dosis a las que se encontró un efecto del BPA en el neurodesarrollo. Consecuentemente, consideramos pertinente la reevaluación de la normatividad internacional vigente a la luz de estos hallazgos científicos con el fin de cuantificar la prevalencia e incidencia del BPA y su asociación en el neurodesarrollo hacia el diseño de nuevas políticas de Salud Pública.

Finalmente, de ser aceptada la nueva propuesta de la EFSA para disminuir la t-TDI de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso por día a 0.04ng/kg peso por día, podría proteger a los niños contra un déficit en el neurodesarrollo por exposición prenatal a BPA, debido a que las dosis a las que nosotros encontramos un efecto negativo van de 10 a 80ng/kg peso por día, dosis que está muy por encima de la propuesta.

Sin embargo, el comportamiento no monotónico del BPA cuestiona el uso de recursos como el NOAEL y la TDI para generar estrategias que protejan a la población de efectos adversos en la salud, al menos por BPA.

5. REFERENCIAS

- Annamalai, J., & Namasivayam, V. (2015). Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: Their effects on humans and wildlife. *Environment International*, 76, 78–97. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.12.006>
- Axelstad, M., Mandrup, K. R., Christiansen, S., Boberg, J., & Hass, U. (2014). Perinatal bisphenol A (BPA) exposure causes non-monotonic dose–response relationships on some reproductive and neurobehavioural endpoints. *Reproductive Toxicology*, 48, 13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.07.004>
- Baird, T. J., Caruso, M. J., Gauvin, D. v., & Dalton, J. A. (2019). NOEL and NOAEL: A retrospective analysis of mention in a sample of recently conducted safety pharmacology studies. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 99. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.106597>
- Barkoski, J. M., Busgang, S. A., Bixby, M., Bennett, D., Schmidt, R. J., Barr, D. B., Panuwet, P., Gennings, C., & Hertz-Picciotto, I. (2019). Prenatal phenol and paraben exposures in relation to child neurodevelopment including autism spectrum disorders in the MARBLES study. *Environmental Research*, 179(September), 108719. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108719>
- Basso, C. G., de Araújo-Ramos, A. T., & Martino-Andrade, A. J. (2022). Exposure to phthalates and female reproductive health: A literature review. *Reproductive Toxicology*, 109, 61–79. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.02.006>
- Bertram, M. G., Gore, A. C., Tyler, C. R., & Brodin, T. (2022). Endocrine-disrupting chemicals. *Current Biology*, 32(13), R727–R730. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.05.063>
- Bolognesi, C., Castle, L., Cravedi, J.-P., Engel, K.-H., Fowler, P. A. F., Franz, R., Grob, K., Gürtler, R., Husøy, T., & Mennes, W. (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *Efsa Journal*.
- Bornehag, C. G., Engdahl, E., Unenge Hallerbäck, M., Wikström, S., Lindh, C., Rüegg, J., Tanner, E., & Gennings, C. (2021). Prenatal exposure to bisphenols and cognitive function in children at 7 years of age in the Swedish SELMA study. *Environment International*, 150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106433>
- Braun, J. M., Kalkbrenner, A. E., Calafat, A. M., Yolton, K., Ye, X., Dietrich, K. N., & Lanphear, B. P. (2011). Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*, 128(5), 873–882. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1335>
- Braun, J. M., Kalloo, G., Chen, A., Dietrich, K. N., Liddy-Hicks, S., Morgan, S., Xu, Y., Yolton, K., & Lanphear, B. P. (2016). Cohort Profile: The Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME) study. *International Journal of Epidemiology*, dyw006. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw006>
- Braun, J. M., Yolton, K., Dietrich, K. N., Hornung, R., Ye, X., Calafat, A. M., & Lanphear, B. P. (2009). Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives*, 117(12), 1945–1952. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900979>
- Cao, P., Zhong, H. ning, Qiu, K., Li, D., Wu, G., Sui, H. xia, & Song, Y. (2021). Exposure to bisphenol A and its substitutes, bisphenol F and bisphenol S from

- canned foods and beverages on Chinese market. *Food Control*, 120. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107502>
- Carson 1907-1964, R. (2002). *Silent spring*. 40th anniversary edition. Boston : Houghton Mifflin, 2002. ©1962. <https://search.library.wisc.edu/catalog/999966520502121>
- Casas, M., Forn, J., Martínez, D., Avella-García, C., Valvi, D., Ballesteros-Gómez, A., Luque, N., Rubio, S., Julvez, J., Sunyer, J., & Vrijheid, M. (2015). Exposure to bisphenol A during pregnancy and child neuropsychological development in the INMA-Sabadell cohort. *Environmental Research*, 142, 671–679. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.024>
- Chang, C. H., Huang, Y. F., Wang, P. W., Lai, C. H., Huang, L. W., Chen, H. C., Lin, M. H., Yang, W., Mao, I. F., & Chen, M. L. (2019). Associations between prenatal exposure to bisphenol a and neonatal outcomes in a Taiwanese cohort study: Mediated through oxidative stress? *Chemosphere*, 226, 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.03.093>
- Chen, G.-W., Ding, W.-H., Ku, H.-Y., Chao, H.-R., Chen, H.-Y., Huang, M.-C., & Wang, S.-L. (2010). Alkylphenols in human milk and their relations to dietary habits in central Taiwan. *Food and Chemical Toxicology*, 48(7), 1939–1944. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.04.038>
- Cheng, C. Y., Wong, E. W. P., Lie, P. P. Y., Li, M. W. M., Su, L., Siu, E. R., Yan, H. H. N., Mannu, J., Mathur, P. P., Bonanomi, M., Silvestrini, B., & Mruk, D. D. (2011). Environmental toxicants and male reproductive function. *Spermatogenesis*, 1(1), 2–13. <https://doi.org/10.4161/spmg.1.1.13971>
- Crawford, N. M., Fenton, S. E., Strynar, M., Hines, E. P., Pritchard, D. A., & Steiner, A. Z. (2017). Effects of perfluorinated chemicals on thyroid function, markers of ovarian reserve, and natural fertility. *Reproductive Toxicology*, 69, 53–59. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.01.006>
- Dichiarante, V., Cavallo, G., & Metrangolo, P. (2021). Endocrine-disrupting pollutants properties affecting their bioactivity, remediation, and detection. En *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* (Vol. 30). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2021.100485>
- EFSA. (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 13(1), 3978. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3978>
- EFSA. (2022). *Stakeholder meeting on the draft scientific opinion on re-evaluation of bisphenol A (BPA)*. https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2022-01/20220124_presentation_BPA_Stakeholder_Meeting.pdf
- Egbuna, C., Amadi, C. N., Patrick-lwuanyanwu, K. C., Ezzat, S. M., Awuchi, C. G., Ugonwa, P. O., & Orisakwe, O. E. (2021). Emerging pollutants in Nigeria: A systematic review. En *Environmental Toxicology and Pharmacology* (Vol. 85). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103638>
- Enyoh, C. E., Verla, A. W., Qingyue, W., Ohiagu, F. O., Chowdhury, A. H., Enyoh, E. C., Chowdhury, T., Verla, E. N., & Chinwendu, U. P. (2020). An overview of emerging pollutants in air: Method of analysis and potential public health concern from human environmental exposure. En *Trends in Environmental Analytical Chemistry* (Vol. 28). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2020.e00107>

- Estrin, G. L., & Bhavnani, S. (2020). Brain Development: Structure. En J. B. Benson (Ed.), *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development (Second Edition)* (Second Edition, pp. 205–214). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.23776-0>
- European Commission. (2011a). COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. En *Official Journal of the European Union* (EU 10/2011). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32011R0010>.
- European Commission. (2011b). COMMISSION DIRECTIVE 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles. En *Official Journal of the European Union* (2011/8/EU). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32011L0008>.
- European Commission, D.-G. for H. and F. S. (2018). COMMISSION REGULATION (EU) 2018/213 of 12 February 2018 on the use of bisphenol A in varnishes and coatings intended to come into contact with food and amending Regulation (EU) No 10/2011 as regards the use of that substance in plastic food contact materials. En *Official Journal of the European Union* (EU 2018/213). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32018R0213>.
- Evans, S. F., Kobrosly, R. W., Barrett, E. S., Thurston, S. W., Calafat, A. M., Weiss, B., Stahlhut, R., Yolton, K., & Swan, S. H. (2014). Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls. *NeuroToxicology*, 45, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.10.003>
- Fan, A. M., Chou, W. C., & Lin, P. (2017). Toxicity and risk assessment of bisphenol A. En *Reproductive and Developmental Toxicology* (pp. 765–795). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804239-7.00041-X>
- FAO, & WHO. (2011). *Joint FAO/WHO expert meeting to review toxicological and health aspects of bisphenol A : final report, including report of stakeholder meeting on bisphenol A, 1-5 November 2010, Ottawa, Canada*. World Health Organization.
- FDA. (2008). Draft assessment of bisphenol A for use in food contact applications. [Http://Www. Fda. Gov/Ohrms/Dockets/AC/08/Briefing/2008-0038b1_01_00_index. Htm](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/08/Briefing/2008-0038b1_01_00_index.htm), Last Viewed, 9(09), 08.
- FDA. (2011). Updated Review of the ‘Low-Dose’ Literature (Data) on Bisphenol A (CAS RN 80-05- 7) and Response to Charge Questions Regarding the Risk Assessment on Bisphenol A. memorandum dated May 24, 2011. *Public Health Service Food and Drug Administration*.
- FDA. (2012). 77 FR 41899 - Indirect Food Additives: Polymers. *Federal Register*, 77(137), 41899–41902. <https://www.govinfo.gov/app/details/FR-2012-07-17/2012-17366>
- FDA. (2013). 78 FR 41840 - Indirect Food Additives: Adhesives and Components of Coatings. *Federal Register*, 78(134), 41840–41843.
- FDA. (2014). Updated safety assessment of Bisphenol A (BPA) for use in food contact applications. Memorandum dated June 17, 2014. *Public Health Service Food and Drug Administration*.

- Fink, J. K. (2018). 3 - Epoxy Resins. En J. K. Fink (Ed.), *Reactive Polymers: Fundamentals and Applications (Third Edition)* (Third Edition, pp. 139–223). William Andrew Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814509-8.00003-8>
- FitzGerald, R. E., & Wilks, M. F. (2014). Bisphenol A-Why an adverse outcome pathway framework needs to be applied. *Toxicology Letters*, *230*(2), 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.05.002>
- Food Standards Australia & New Zealand. (2018, noviembre). *Bisphenol A (BPA)*. <https://www.foodstandards.gov.au/consumer/chemicals/bpa/Pages/default.aspx>
- Gannon, A. M., Cooke, G. M., & Mehta, R. (2022). Chapter 19 - Regulatory Considerations for Endocrine Disrupters in Food. En P. D. Darbre (Ed.), *Endocrine Disruption and Human Health (Second Edition)* (Second Edition, pp. 393–414). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821985-0.00013-X>
- Ginsberg, G., & Rice, D. C. (2009). Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? En *Environmental Health Perspectives* (Vol. 117, Issue 11, pp. 1639–1643). <https://doi.org/10.1289/ehp.0901010>
- González-González, R. B., Flores-Contreras, E. A., Parra-Saldívar, R., & Iqbal, H. M. N. (2022). Bio-removal of emerging pollutants by advanced bioremediation techniques. *Environmental Research*, *214*, 113936. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113936>
- Guo, J., Wu, C., Zhang, J., Li, W., Lv, S., Lu, D., Qi, X., Feng, C., Liang, W., Chang, X., Zhang, Y., Xu, H., Cao, Y., Wang, G., & Zhou, Z. (2020). Maternal and childhood urinary phenol concentrations, neonatal thyroid function, and behavioral problems at 10 years of age: The SMBCS study. *Science of the Total Environment*, *743*, 140678. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140678>
- Guo, J., Wu, C., Zhang, J., Qi, X., Lv, S., Jiang, S., Zhou, T., Lu, D., Feng, C., Chang, X., Zhang, Y., Cao, Y., Wang, G., & Zhou, Z. (2020). Prenatal exposure to mixture of heavy metals, pesticides and phenols and IQ in children at 7 years of age: The SMBCS study. *Environment International*, *139*. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105692>
- Guo, Z., Xie, H. Q., Zhang, P., Luo, Y., Xu, T., Liu, Y., Fu, H., Xu, L., Valsami-Jones, E., Boksa, P., & Zhao, B. (2018). Dioxins as potential risk factors for autism spectrum disorder. *Environment International*, *121*, 906–915. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.028>
- Harley, K. G., Gunier, R. B., Kogut, K., Johnson, C., Bradman, A., Calafat, A. M., & Eskenazi, B. (2013). Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environmental Research*, *126*, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.06.004>
- Health Canada. (2020). *Bisphenol A (BPA) - Canada.ca*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/home-garden-safety/bisphenol-bpa.html>
- Ho, V., Pelland-St-Pierre, L., Gravel, S., Bouchard, M. F., Verner, M. A., & Labrèche, F. (2022). Endocrine disruptors: Challenges and future directions in

- epidemiologic research. En *Environmental Research* (Vol. 204). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111969>
- Huang, R., Liu, Z., Yuan, S., Yin, H., Dang, Z., & Wu, P. (2017). Worldwide human daily intakes of bisphenol A (BPA) estimated from global urinary concentration data (2000–2016) and its risk analysis. *Environmental Pollution*, 230, 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.026>
- Jensen, T. K., Mustieles, V., Bleses, D., Frederiksen, H., Trecca, F., Schoeters, G., Andersen, H. R., Grandjean, P., Kyhl, H. B., Juul, A., Bilenberg, N., & Andersson, A. M. (2019). Prenatal bisphenol A exposure is associated with language development but not with ADHD-related behavior in toddlers from the Odense Child Cohort. *Environmental Research*, 170(December 2018), 398–405. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.055>
- Jiang, Y., Li, J., Xu, S., Zhou, Y., Zhao, H., Li, Y., Xiong, C., Sun, X., Liu, H., Liu, W., Peng, Y., Hu, C., Cai, Z., & Xia, W. (2020). Prenatal exposure to bisphenol A and its alternatives and child neurodevelopment at 2 years. *Journal of Hazardous Materials*, 388(November), 121774. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121774>
- Jin, F.-L., Li, X., & Park, S.-J. (2015). Synthesis and application of epoxy resins: A review. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 29, 1–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jiec.2015.03.026>
- Kadri, Z., Mechnou, I., & Zyade, S. (2021). Migration of bisphenol A from epoxy coating to foodstuffs. *Materials Today: Proceedings*, 45, 7584–7587. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.02.581>
- Khan, M. R., Ouladsmame, M., Alammari, A. M., & Azam, M. (2021). Bisphenol A leaches from packaging to fruit juice commercially available in markets. *Food Packaging and Shelf Life*, 28. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2021.100678>
- Kim, S., Eom, S., Kim, H. J., Lee, J. J., Choi, G., Choi, S., Kim, S., Kim, S. Y., Cho, G., Kim, Y. D., Suh, E., Kim, S. K., Kim, S., Kim, G. H., Moon, H. B., Park, J., Kim, S., Choi, K., & Eun, S. H. (2018). Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *Science of the Total Environment*, 624, 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.058>
- Klimenko, K. (2021). Examining the evidence of non-monotonic dose-response in Androgen Receptor agonism high-throughput screening assay. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 410, 115338. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115338>
- Kümmerer, K. (2011). Emerging Contaminants. En *Treatise on Water Science* (pp. 69–87). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53199-5.00052-X>
- Kundakovic, M., & Champagne, F. A. (2011). Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(6), 1084–1093. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.02.005>
- Laplant, Q., Vialou, V., Covington, H. E., Dumitriu, D., Feng, J., Warren, B. L., Maze, I., Dietz, D. M., Watts, E. L., Iñiguez, S. D., Koo, J. W., Mouzon, E., Renthal, W., Hollis, F., Wang, H., Noonan, M. A., Ren, Y., Eisch, A. J., Bolaños, C. A., ... Nestler, E. J. (2010). Dnmt3a regulates emotional behavior

- and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nature Neuroscience*, 13(9), 1137–1143. <https://doi.org/10.1038/nn.2619>
- Laredo, S. A., Villalon Landeros, R., & Trainor, B. C. (2014). Rapid effects of estrogens on behavior: Environmental modulation and molecular mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(4), 447–458. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.005>
- Li, F., Yang, F., Li, D. K., Tian, Y., Miao, M., Zhang, Y., Ji, H., Yuan, W., & Liang, H. (2020). Prenatal bisphenol A exposure, fetal thyroid hormones and neurobehavioral development in children at 2 and 4 years: A prospective cohort study. *Science of the Total Environment*, 722. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137887>
- Lim, Y. H., Bae, S., Kim, B. N., Shin, C. H., Lee, Y. A., Kim, J. I., & Hong, Y. C. (2017). Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and social impairment in 4-year-old children. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0289-2>
- Lorber, M., Schechter, A., Paepke, O., Shropshire, W., Christensen, K., & Birnbaum, L. (2015). Exposure assessment of adult intake of bisphenol A (BPA) with emphasis on canned food dietary exposures. *Environment International*, 77, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.01.008>
- Mahamuni, D., & Shrinithiviahshini, N. D. (2019). Inferring Bisphenol-A influences on estrogen-mediated signalling in estrogen and androgen receptors: an in silico approach. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 20. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101178>
- Marquès, M., Nadal, M., & Domingo, J. L. (2022). Human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) through the diet: An update of the scientific literature. *Food and Chemical Toxicology*, 167, 113322. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113322>
- Massingill, J. L., & Bauer, R. S. (2000). Epoxy Resins. En C. D. Craver & C. E. Carragher (Eds.), *Applied Polymer Science: 21st Century* (pp. 393–424). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008043417-9/50023-4>
- Mhaouty-Kodja, S., Belzunces, L. P., Canivenc, M.-C., Schroeder, H., Chevrier, C., & Pasquier, E. (2018). Impairment of learning and memory performances induced by BPA: Evidences from the literature of a MoA mediated through an ED. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 475, 54–73. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.017>
- Miodovnik, A., Engel, S. M., Zhu, C., Ye, X., Soorya, L. v., Silva, M. J., Calafat, A. M., & Wolff, M. S. (2011). Endocrine disruptors and childhood social impairment. *NeuroToxicology*, 32(2), 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.009>
- Mustieles, V., Pérez-Lobato, R., Olea, N., & Fernández, M. F. (2015). Bisphenol A: Human exposure and neurobehavior. En *NeuroToxicology* (Vol. 49, pp. 174–184). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.06.002>
- Oakley, B. F., Tillmann, J., Ahmad, J., Crawley, D., San José Cáceres, A., Holt, R., Charman, T., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Simonoff, E., Murphy, D., & Loth, E. (2021). How do core autism traits and associated symptoms relate to quality of life? Findings from the Longitudinal European Autism Project. *Autism*, 25(2), 389–404. <https://doi.org/10.1177/1362361320959959>

- Okedere, O. B., & Elehinafe, F. B. (2022). Occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons in Nigeria's environment: A review. *Scientific African*, 16, e01144. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2022.e01144>
- Oliphant, K., & Lu, J. (2020). Neurodevelopment and the gut microbiome. En *The Developing Microbiome: Lessons from Early Life* (pp. 115–143). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820602-7.00006-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pan, R., Wang, C., Shi, R., Zhang, Y., Wang, Y., Cai, C., Ding, G., Yuan, T., Tian, Y., & Gao, Y. (2019). Prenatal Bisphenol A exposure and early childhood neurodevelopment in Shandong, China. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(5), 896–902. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.03.002>
- Paulose, T., Speroni, L., Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2015). Estrogens in the wrong place at the wrong time: Fetal BPA exposure and mammary cancer. *Reproductive Toxicology*, 54, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.09.012>
- Peña-Guzmán, C., Ulloa-Sánchez, S., Mora, K., Helena-Bustos, R., Lopez-Barrera, E., Alvarez, J., & Rodriguez-Pinzón, M. (2019). Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. En *Journal of Environmental Management* (Vol. 237, pp. 408–423). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>
- Perera, F., & Herbstman, J. (2011). Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reproductive Toxicology*, 31(3), 363–373. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.12.055>
- Perera, F., Vishnevetsky, J., Herbstman, J. B., Calafat, A. M., Xiong, W., Rauh, V., & Wang, S. (2012). Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an innercity cohort. *Environmental Health Perspectives*, 120(8), 1190–1194. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104492>
- Plattard, N., Dupuis, A., Migeot, V., Haddad, S., & Venisse, N. (2021). An overview of the literature on emerging pollutants: Chlorinated derivatives of Bisphenol A (ClxBPA). En *Environment International* (Vol. 153). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106547>
- Raecker, T., Thiele, B., Boehme, R. M., & Guenther, K. (2011). Endocrine disrupting nonyl- and octylphenol in infant food in Germany: Considerable daily intake of nonylphenol for babies. *Chemosphere*, 82(11), 1533–1540. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.11.065>
- Rebolledo-Solleiro, D., Castillo Flores, L. Y., & Solleiro-Villavicencio, H. (2021). Impact of BPA on behavior, neurodevelopment and neurodegeneration. En *Frontiers in Bioscience* (Vol. 26).
- Renwick, A. G., & Walker, R. (1993). An Analysis of the Risk of Exceeding the Acceptable or Tolerable Daily Intake. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 18(3), 463–480. <https://doi.org/10.1006/rtph.1993.1071>

- Roen, E. L., Wang, Y., Calafat, A. M., Wang, S., Margolis, A., Herbstman, J., Hoepner, L. A., Rauh, V., & Perera, F. P. (2015). Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7-9 years of age. *Environmental Research*, *142*, 739–745. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.01.014>
- Saeb, M. R., Bakhshandeh, E., Khonakdar, H. A., Mäder, E., Scheffler, C., & Heinrich, G. (2013). Cure Kinetics of Epoxy Nanocomposites Affected by MWCNTs Functionalization: A Review. *The Scientific World Journal*, *2013*, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2013/703708>
- Šauer, P., Švecová, H., Grabicová, K., Gönül Aydın, F., Mackuřák, T., Kodeš, V., Blytt, L. D., Henninge, L. B., Grabic, R., & Kocour Kroupová, H. (2021). Bisphenols emerging in Norwegian and Czech aquatic environments show transthyretin binding potency and other less-studied endocrine-disrupting activities. *Science of The Total Environment*, *751*, 141801. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141801>
- Sauvé, S., & Desrosiers, M. (2014). A review of what is an emerging contaminant. En *Chemistry Central Journal* (Vol. 8). <http://journal.chemistrycentral.com/content/8/1/15>
- Simoneau, C., Theobald, A., Roncari, P., Hannaert, P., & Anklam, E. (2002). Time-temperature study of the kinetics of migration of BADGE (bisphenol-A-diglycidyl-ether) into a fatty medium. *Food Additives & Contaminants*, *19*(sup1), 73–78. <https://doi.org/10.1080/02652030110104843>
- Sirois, C. (2019). *Case-Control Studies*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812735-3.00203-X>
- Stacy, S. L., Papandonatos, G. D., Calafat, A. M., Chen, A., Yolton, K., Lanphear, B. P., & Braun, J. M. (2017). Early life bisphenol A exposure and neurobehavior at 8 years of age: Identifying windows of heightened vulnerability. *Environment International*, *107*, 258–265. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2017.07.021>
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. En *Neuropsychology Review* (Vol. 20, Issue 4, pp. 327–348). <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- Takeuchi, K. (2012). 5.16 - Polycarbonates. En K. Matyjaszewski & M. Möller (Eds.), *Polymer Science: A Comprehensive Reference* (pp. 363–376). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53349-4.00148-5>
- Tanner, E. M., Hallerbäck, M. U., Wikström, S., Lindh, C., Kiviranta, H., Gennings, C., & Bornehag, C. G. (2020a). Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environment International*, *134*. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105185>
- Tanner, E. M., Hallerbäck, M. U., Wikström, S., Lindh, C., Kiviranta, H., Gennings, C., & Bornehag, C.-G. (2020b). Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environment International*, *134*(September 2019), 105185. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105185>
- Tewar, S., Auinger, P., Braun, J. M., Lanphear, B., Yolton, K., Epstein, J. N., Ehrlich, S., & Froehlich, T. E. (2016). Association of Bisphenol A exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a national sample of U.S. children.

- Environmental Research*, 150, 112–118.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.040>
- Thomson, B. (2009). 9 - Exposure to endocrine-disrupting chemicals in food. En I. Shaw (Ed.), *Endocrine-Disrupting Chemicals in Food* (pp. 211–258). Woodhead Publishing.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1533/9781845695743.3.211>
- Vargas-Berrones, K., Bernal-Jácome, L., Díaz de León-Martínez, L., & Flores-Ramírez, R. (2020). Emerging pollutants (EPs) in Latin América: A critical review of under-studied EPs, case of study -Nonylphenol-. En *Science of the Total Environment* (Vol. 726). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138493>
- Vilarinho, F., Sendón, R., van der Kellen, A., Vaz, M. F., & Silva, A. S. (2019). Bisphenol A in food as a result of its migration from food packaging. En *Trends in Food Science and Technology* (Vol. 91, pp. 33–65). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.06.012>
- Vilela, C. L. S., Bassin, J. P., & Peixoto, R. S. (2018). Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. En *Environmental Pollution* (Vol. 235, pp. 546–559). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.098>
- Völkel, W., Kiranoglu, M., & Fromme, H. (2008). Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicology Letters*, 179(3), 155–162.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.05.002>
- Wehrmann, R. (2001). Polycarbonate. En K. H. J. Buschow, R. W. Cahn, M. C. Flemings, B. Ilschner, E. J. Kramer, S. Mahajan, & P. Veysière (Eds.), *Encyclopedia of Materials: Science and Technology* (pp. 7149–7151). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B0-08-043152-6/01267-5>
- Wells, E. M. (2019). Bisphenol A. En *Encyclopedia of Environmental Health* (pp. 424–428). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.10643-8>
- Wolstenholme, J. T., Rissman, E. F., & Connelly, J. J. (2011). The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Hormones and Behavior*, 59(3), 296–305. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.10.001>
- Xing, J., Zhang, S., Zhang, M., & Hou, J. (2022). A critical review of presence, removal and potential impacts of endocrine disruptors bisphenol A. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 254, 109275.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2022.109275>
- Yolton, K., Xu, Y., Strauss, D., Altaye, M., Calafat, A. M., & Khoury, J. (2011). Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(5), 558–566.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.08.003>
- Zhang, Y., Li, J., & Yan, Y. (2020). Molecular dynamics study of the migration of Bisphenol A from polycarbonate into food simulants. *Chemical Physics Letters*, 741. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2020.137125>
- Zhu, M., Yuan, Y., Yin, H., Guo, Z., Wei, X., Qi, X., Liu, H., & Dang, Z. (2022). Environmental contamination and human exposure of polychlorinated

biphenyls (PCBs) in China: A review. *Science of The Total Environment*, 805, 150270. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150270>