

# Exposición a bisfenol A y síndrome de ovario poliquístico: un problema emergente

Pérez-Díaz, Celia<sup>1</sup>; Miranda-García, Marta<sup>2</sup>; González-Acedo, Anabel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Máster en Investigación y Avances en Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada (UGR)

<sup>2</sup>Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (UGR)

## Resumen

Cada vez es más patente la relación existente entre los disruptores endocrinos, grupo de contaminantes ambientales a los que pertenece el bisfenol A, y distintos trastornos en la salud reproductiva, como es el caso del síndrome de ovario poliquístico (SOP). En esta revisión narrativa se ha tratado de definir aspectos clave tanto del bisfenol A como del SOP, así como unificar el conocimiento actual existente entre ambos con el fin de establecer una base sólida de su relación y su repercusión en la salud. Diversos estudios señalan una posible relación no solo entre el SOP y la exposición a bisfenol A, sino también con otras enfermedades que se presentan con mayor prevalencia en mujeres con dicho síndrome, tales como alteraciones de la regulación hormonal o del metabolismo, entre otras. Sin embargo, es necesario ahondar en el conocimiento de la relación existente entre el bisfenol A y el SOP, con el objetivo de aportar una mayor evidencia. En este sentido, sería interesante el desarrollo de diferentes estudios epidemiológicos enfocados a fortalecer y reafirmar la posible asociación causal existente.

**Palabras clave:** bisfenol A, síndrome de ovario poliquístico, SOP, disruptor endocrino, salud reproductiva.

## 1. Introducción

Los disruptores endocrinos pertenecen a un grupo heterogéneo de moléculas (naturales o sintéticas) con la capacidad de interferir con el sistema endocrino. Esto se debe a que su estructura fenólica puede imitar a las hormonas esteroideas endógenas y antagonizar con ellas (1), causando diferentes trastornos metabólicos e incluso diversos tipos de cáncer hormonodependientes (2).

El bisfenol A es uno de los disruptores endocrinos más comunes en el medio ambiente (3) debido, fundamentalmente, al incremento en su utilización industrial en la producción de numerosos materiales sintéticos o policarbonatos, entre otros (4). Se considera un compuesto ubicuo que puede estar presente en botellas reutilizables, plásticos y metales utilizados en envases alimentarios, juguetes, equipos médicos o incluso en compuestos dentales. En esta misma línea, diversos estudios han reportado su presencia en el aire, el polvo o el agua, siendo la ingestión de agua y comida contaminada la principal ruta de exposición (5). Sin embargo, también puede producirse una absorción cutánea y a través del sistema respiratorio (6). De este modo, diferentes estudios del Centro de Control y Prevención de Enfermedades han demostrado un nivel detectable de bisfenol A en muestras de orina, líquido amniótico, tejido placentario, cordón umbilical y suero fetal (4). Este compuesto se ha llegado a detectar en el fluido folicular, lo que indica que los ovocitos estarían expuestos a este contaminante durante el proceso de la foliculogénesis (1).

Por otro lado, el SOP se caracteriza por la presencia heterogénea de anovulación, hiperandrogenismo, morfología de ovario poliquístico, disfunción metabólica e infertilidad (7). Además de los signos y síntomas propios ya mencionados, este síndrome se relaciona con problemas sexuales y psicológicos (8). Así, aumenta la probabilidad de padecer síntomas de depresión y/o ansiedad (9).

A nivel global, es considerado el trastorno endocrino más común y heterogéneo en las mujeres en edad reproductiva (10). Su prevalencia se encuentra entre el 6 % y el 21 % dependiendo de los criterios diagnósticos (11). Además, se le atribuye más del 75 % de los casos de infertilidad anovulatoria (12).

A pesar de que la fisiopatología del síndrome no está clara, el aumento en la prevalencia de enfermedades reproductivas, la disminución de la fertilidad femenina en los últimos años, así como la amplia presencia en nuestro entorno de contaminantes capaces de alterar el adecuado funcionamiento del sistema endocrino, hace que el papel del medio ambiente esté cobrando cada vez más importancia (13). Surge así la necesidad de clarificar la posible relación existente entre los disruptores endocrinos y las posibles alteraciones a nivel reproductivo que se pudieran desprender de dicha exposición (3), por lo que el objetivo de esta revisión narrativa es estudiar la relación entre la exposición a bisfenol A y el SOP debido a su creciente interés.

## 2. ¿Qué sabemos del bisfenol A?

El bisfenol A (Fig. 1) es un compuesto industrial con capacidad de mimetizar el efecto de las hormonas estrogénicas. Se trata de un disruptor endocrino ampliamente utilizado en la manufacturación de numerosos productos de consumo (14). Los disruptores endocrinos son agentes que interfieren en la síntesis, secreción, transporte, unión, acción o eliminación de las hormonas naturales del organismo responsables del mantenimiento de la homeostasis, la reproducción, el desarrollo y/o el comportamiento (15). Además, debido a los efectos observados del bisfenol A en el cambio de varias rutas metabólicas en humanos, particularmente en aquellas relacionadas con la regulación hormonal de los procesos reproductivos, el bisfenol A se considera un xenoestrógeno. Los xenoestrógenos incluyen compuestos que alteran la síntesis, el transporte, la actividad y el metabolismo de los estrógenos endógenos. Así, afectan el crecimiento, el desarrollo y la reproducción de los organismos (4, 16).

El bisfenol A fue sintetizado por primera vez por Alexander Pavlovich Dianin en 1891 y fue reconocido en 1930 por el químico británico Charles Edward Dodds como un estrógeno artificial. Poco después, se probó en la prevención de los resultados adversos del embarazo en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo hasta que, en 1947, la FDA aprobó el dietilestilbestrol (2). Posteriormente, en la década de los 50, comenzó a usarse en la industria. En 2008 su producción se estimó en unos 5,2 millones de toneladas en todo el mundo y alcanzó 7,7 millones de toneladas en 2015. Su producción ha llegado a alcanzar los 7,7 millones de toneladas en 2015 y se estima que su consumo se vea incrementado hasta 10,6 millones de toneladas en 2022 (6).

Aunque la seguridad del bisfenol A en productos de consumo está ampliamente garantizada, diversos estudios realizados durante los últimos veinte años indican que este compuesto no solo está ampliamente distribuido en el medioambiente, sino que también presenta toxicidad incluso a bajas dosis (4). Esto es debido a que las reacciones adversas en la salud humana generalmente son resultado de una exposición crónica (5).

Normalmente, este contaminante se encuentra en muestras de orina y sangre, confirmando la alta exposición a estos químicos (3). La ingestión oral es la principal fuente de exposición en humanos, aunque existen numerosas vías de exposición (Fig. 2). Se han encontrado evidencias de que el bisfenol A puede penetrar en los alimentos por contacto prolongado con envases de plástico, papel o incluso en latas, durante el tiempo de almacenamiento. Además, procesos como el lavado y el calentamiento,

pueden estimular la liberación del bisfenol A y, en consecuencia, incrementar su concentración en alimentos. De igual manera, se ha demostrado que el bisfenol A puede liberarse de la estructura de los biberones (4).

Estas circunstancias han favorecido la instauración de numerosas políticas restrictivas, como la Directiva 2011/8/UE que prohíbe el uso del bisfenol A en biberones debido al desconocimiento sobre los efectos adversos de este compuesto en los cambios bioquímicos producidos en el cerebro, su actividad inmunomoduladora y el riesgo de desarrollar cáncer de mama (4). Además, la ingesta diaria recomendada en Europa ha disminuido de 50 mg/kg por peso/día a 4 mg/kg por peso/día (6).

Ya que el bisfenol A puede interactuar con los receptores estrogénicos, es obvio que puede interferir en la fertilidad femenina (2) alterando la esteroidogénesis, la foliculogénesis y la morfología ovárica (3). Además, la exposición a bisfenol A podría estar relacionada con alteraciones en la producción de ovocitos, así como una afectación negativa de la fertilidad humana por la interrupción de la síntesis de la actividad de los esteroides sexuales (4). Asimismo, el bisfenol A está asociado a enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2, una sensibilidad reducida a la insulina, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, etc. (5).

## 3. ¿Qué sabemos del SOP?

El SOP no fue descrito hasta principios del siglo XX por Lesnoy en 1928 y por Stein y Leventhal en 1935 (17). A partir de este momento, los criterios diagnósticos se han modificado a lo largo del tiempo, cobrando importancia este síndrome a partir de la conferencia internacional sobre SOP promovida por el National Institutes of Health (NIH) en 1990. Fue en 2003 cuando se consiguió una estandarización de los mismos con los Criterios de Rotterdam para el diagnóstico del SOP (18). Otro aporte importante en la definición del síndrome son los criterios de 2006 de la Androgen Excess Society (AES) (19). Finalmente, en el Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome de 2012 se intentó zanjar y unificar las consideraciones sobre la enfermedad, pero los resultados no fueron publicados de forma que tuviesen un gran impacto ni autoridad. Actualmente los criterios más aceptados son los criterios de Rotterdam mencionados previamente (20, 21).

El SOP se caracteriza por una serie de signos y síntomas (Fig. 3). Los más frecuentes están asociados a la producción excesiva de andrógenos, incluyendo hirsutismo, alopecia y acné. El crecimiento del vello

es especialmente típico en barbilla, cuello, parte baja de la cara y zona preauricular. Además, se suele dar un crecimiento de vello excesivo en la parte baja de la espalda, abdomen, nalgas, área perineal, interior de los muslos y área periareolar. Por otra parte, la disfunción ovulatoria, las irregularidades menstruales y los problemas de fertilidad son también comunes en las mujeres con SOP (22). Aunque no son estrictamente necesarios para un diagnóstico, la resistencia a la insulina y la morfología de ovario poliquístico pueden también formar parte de la manifestación del SOP. El aumento de peso y la resistencia a la insulina son muy comunes, variando la prevalencia de esta última entre 40 % y 70 % al utilizar marcadores alternativos (23). Por su parte, la evaluación de la morfología del ovario se realiza por ultrasonografía, considerando que hay morfología de ovario poliquístico cuando el volumen de un ovario es  $\geq 10$  ml y/o hay un número aumentado de folículos antrales (7).

Como posible solución a las dificultades que surgen al intentar estandarizar los criterios diagnósticos, nace un acuerdo promovido por la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Según dicho acuerdo, el SOP puede ser diagnosticado si dos de los siguientes tres criterios se cumplen: i) hiperandrogenismo clínico o bioquímico, ii) oligomenorrea crónica y/o anovulación, iii) presencia de ovarios poliquísticos en ultrasonografía transvaginal. Estos son conocidos como los Criterios de Rotterdam para el diagnóstico del SOP. Los cuatro fenotipos actuales del SOP se definen según las diferentes combinaciones de sus características. El fenotipo 1, también llamado fenotipo «completo» del SOP, incluye hiperandrogenismo, disfunción ovárica y morfología de ovario poliquístico. En el resto de fenotipos solo se presentan dos de los tres criterios: fenotipo 2 (hiperandrogenismo y disfunción ovárica), fenotipo 3 (hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico), y fenotipo 4 (disfunción ovárica y morfología de ovario poliquístico) (7).

Además de las características propias del síndrome, el SOP se encuentra relacionado con una fertilidad disminuida y complicaciones en el embarazo, obesidad y dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, síndrome metabólico, mayor riesgo de ansiedad y depresión, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (10) y mayor riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma (7).

A pesar de que la fisiopatología del SOP no está clara, una evidencia creciente apunta a que se trata de un trastorno multigenético complejo con fuertes influencias epigenéticas y medioambientales (21).

Pacientes con SOP muestran alteraciones en el eje hipotálamo-pituitaria y en la sensibilidad de los folículos a hormonas, resistencia a la insulina y disfuncionalidad de los adipocitos (7). Se puede entender el SOP como un estado de inflamación crónica a un nivel bajo y como tal es necesaria la adopción de un estilo de vida que no incentive el estrés oxidativo, la acidosis ni la activación inmune con el objetivo de paliarlo (24).

#### **4. Relación entre Bisfenol A y el SOP. ¿Qué dice la evidencia?**

Múltiples trabajos de investigación han tratado de describir la relación existente entre el bisfenol A y el SOP con la intención de dilucidar el papel que juega dicho compuesto en su etiología debido a su capacidad para interactuar con el sistema endocrino. Entre los tipos de estudio que han abordado esta temática se encuentran experimentos in vivo e in vitro (4, 25) o, incluso, estudios epidemiológicos de tipo transversal y longitudinal (3, 26, 27).

En cuanto a los resultados reportados por los estudios epidemiológicos, se ha podido observar de forma generalizada la presencia de bisfenol A en el organismo, siendo mayor en mujeres diagnosticadas de SOP (3, 26, 27). Basándose en esta evidencia, se podría afirmar que la exposición previa a contaminantes ambientales que actúan como disruptores endocrinos es un factor de riesgo para desarrollar dicho síndrome (27). De esta forma, en el estudio transversal realizado por Zhou et al. se llegó a detectar una concentración media en orina de 2,35 ng/ml en mujeres con SOP, un nivel superior al registrado en otras mujeres sin dicha patología (1). En esta misma línea, otros autores señalan cómo en comparación con los sujetos que conformaban el grupo de controles sanos, la presencia de bisfenol sérico es significativamente más elevada en mujeres con esta patología (28).

Estos estudios no solo han documentado la amplia presencia de bisfenol A en el organismo, sino que también se ha podido observar una disminución significativa en el recuento de folículos antrales, así como unos niveles inferiores de la hormona antimulleriana y folículo estimulante. Esto se asoció con una disminución relativa de la reserva ovárica en las mujeres que conformaban la muestra (1). Además, otra consecuencia es el hiperandrogenismo, correlacionado positivamente con los niveles de testosterona total en suero y el índice de andrógenos libres (28, 29). Este hecho podría estar relacionado con la estimulación de la estructura celular que envuelve al antro folicular. Se produce una desregulación de la enzima 17- $\alpha$ -hidroxilasa que es clave en la esteroidogénesis gonadal (29). Sin embargo, otros estudios sugieren



que estas alteraciones características del SOP, pueden ser también resultado de la exposición a otros contaminantes ambientales como por ejemplo a difenil-éteres bromados, plaguicidas organoclorados, compuestos perfluorados o ftalatos (27).

Respecto al resto de criterios diagnósticos del SOP, en otros estudios transversales se ha podido observar cómo en mujeres que tenían unos niveles de bisfenol A elevados en orina, existía una relación cintura-altura significativamente más alta. Se justifica así una posible tendencia al sobrepeso, niveles de insulina superiores al límite de referencia (24,9 mUI/L) y una mayor resistencia a la insulina evidenciada por el modelo homeostático (HOMA-IR) (5, 29). En esta misma población aparece una alteración del perfil lipídico con unos niveles de colesterol total y triglicéridos moderadamente elevados, así como una disminución del HDL respecto a los controles. Así mismo, se observó un aumento en los niveles de leptina, hormona responsable de regular el apetito, que quizás pueda explicar el aumento de peso en mujeres diagnosticadas de SOP (5).

En otros ensayos controlados en laboratorio, como son los experimentos *in vivo* e *in vitro* (4, 25), también se han apreciado alteraciones reproductivas relacionadas con el SOP. Se han observado ciclos irregulares, así como una alteración en el desarrollo ovárico con una disminución de cuerpos lúteos y folículos antrales, además de un aumento de los folículos atrésicos y la presencia de quistes que dan nombre a esta patología (4, 25).

## 5. Conclusión

El bisfenol A es un contaminante en auge en la industria y que parece tener una relación directa con la salud reproductiva. A la misma vez, el SOP es una enfermedad cada vez más prevalente. En líneas generales, la literatura que ha sido incluida en esta revisión apunta a que el bisfenol A podría exacerbar el riesgo metabólico en las mujeres con SOP o incluso formar parte de su etiología, debido a su capacidad para interferir en el sistema endocrino y hormonal. Además, potenciaría la ganancia de peso, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, así como la dislipemia y el hiperandrogenismo. Debido a la escasez de estudios existentes, se hace imprescindible seguir analizando el efecto que este compuesto pudiera tener sobre la salud reproductiva, en particular en el SOP. Este hecho repercutiría en posibles restricciones futuras en su uso industrial reduciendo así su presencia a nivel ambiental. En esta línea, sería adecuada la realización de más estudios de carácter epidemiológico que avalen el impacto de la exposición prolongada a bisfenol A y permitan establecer una asociación causal más sólida.

## Declaraciones

### Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen la implicación de los coordinadores y docentes de los cursos «Producción y traducción de artículos biomédicos (III ed.)» y «Traducción inversa de artículos científicos biomédicos (español-inglés)», así como al equipo de traducción al inglés de este artículo.

### Conflictos de interés

Los autores de este trabajo declaran no presentar ningún conflicto de interés.

## Referencias

- Zhou W, Fang F, Zhu W, Chen ZJ, Du Y, Zhang J. Bisphenol A and Ovarian Reserve among Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;14(1):1-7.
- Rutkowska A, Rachon D. Bisphenol A (BPA) and its potential role in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(4):260-5.
- Akgul S, Sur U, Duzceker Y, Balci A, Kizilkan MP, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(12):1084-7.
- Tomza-Marciniak A, Stepkowska P, Kuba J, Pilarczyk B. Effect of bisphenol A on reproductive processes: A review of *in vitro*, *in vivo* and epidemiological studies. *J Appl Toxicol*. 2018;38(1):51-80.
- Milanovic M, Milosevic N, Sudji J, Stojanoski S, Atanackovic Krs-tonosic M, Bjelica A, et al. Can environmental pollutant bisphenol A increase metabolic risk in polycystic ovary syndrome? *Clin Chim Acta*. 2020;507:257-63.
- Jurewicz J, Majewska J, Berg A, Owczarek K, Zajdel R, Kaleta D, et al. Serum bisphenol A analogues in women diagnosed with the polycystic ovary syndrome - is there an association? *Environ Pollut*. 2021;272(115962):1-7.
- Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):321-36.
- Eftekhari T, Sohrabvand F, Zabandan N, Shariat M, Haghollahi F, Ghahghaei-Nezamabadi A. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome and its affected domains. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(8):539-46.
- Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1075-91.
- Louwens YV, Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Ther Adv Reprod Health*. 2020;14:1-9.
- Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(4):299-307.
- Caldwell ASL, Edwards MC, Desai R, Jimenez M, Gilchrist RB, Handelsman DJ, et al. Neuroendocrine androgen action is a key extraovarian mediator in the development of polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(16):E3334-E43.
- Huo X, Chen D, He Y, Zhu W, Zhou W, Zhang J. Bisphenol-A and Female Infertility: A Possible Role of Gene-Environment Interactions. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(9):11101-16.
- Wang Y, Zhu Q, Dang X, He Y, Li X, Sun Y. Local effect of bisphenol A on the estradiol synthesis of ovarian granulosa cells from PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):21-5.
- Fernandez M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1217-22.
- Rashidi B, Amanlou M, Lak T, Ghazizadeh M, Haghollahi F, Bagheri M, et al. The Association Between Bisphenol A and Polycystic Ovarian Syndrome: A Case-Control Study. *Acta Med Iran*. 2017;55(12):759-64.
- Rodgers RJ, Suturina L, Lizneva D, Davies MJ, Hummitzsch K, Irving-Rodgers HF, et al. Is polycystic ovary syndrome a 20th Century phenomenon? *Med Hypotheses*. 2019;124:31-4.

18. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *FertilSteril*. 2004;81(1):19-25.
19. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4237-45.
20. NIH. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) 2012 [consultado 22/03/2021. Disponible en: <https://www.nichd.nih.gov/newsroom/resources/spotlight/112112-pcos>.
21. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-84.
22. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):407-20.
23. Macut D, Bjekic-Macut J, Rahelic D, Doknic M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:163-70.
24. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;182:27-36.
25. Yang Z, Shi J, Guo Z, Chen M, Wang C, He C, et al. A pilot study on polycystic ovarian syndrome caused by neonatal exposure to tributyltin and bisphenol A in rats. *Chemosphere*. 2019;231:151-60.
26. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E480-E4.
27. Vagi SJ, Azziz-Baumgartner E, Sjodin A, Calafat AM, Dumesic D, Gonzalez L, et al. Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol A in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(86):1-12.
28. Konieczna A, Rachon D, Owczarek K, Kubica P, Kowalewska A, Kudlak B, et al. Serum bisphenol A concentrations correlate with serum testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Toxicol*. 2018;82:32-7.
29. Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):e171-e7.

## FIGURAS

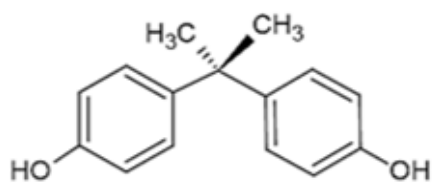


Figura 1. Estructura química del Bisfenol A.



Figura 2. Fuentes de exposición a bisfenol A

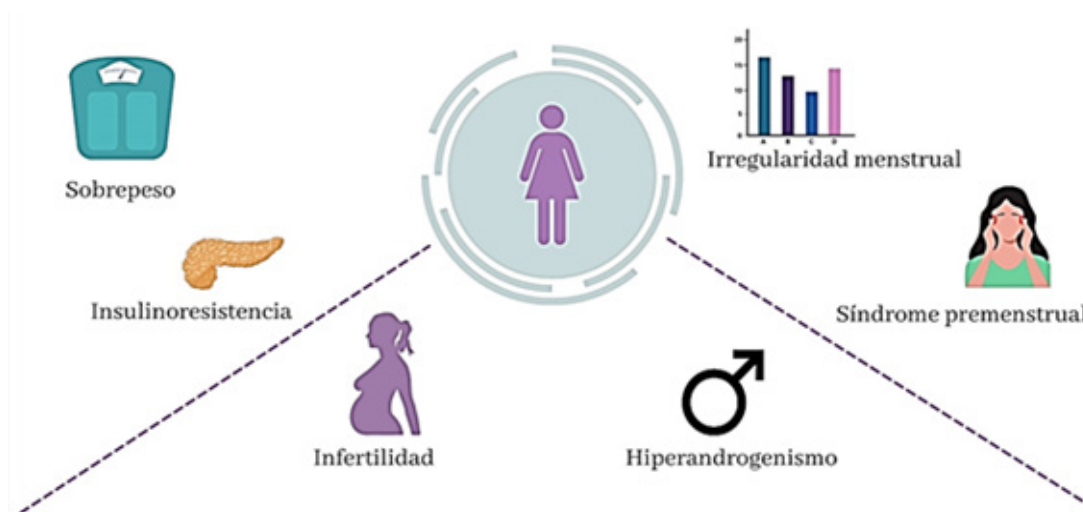


Figura 3. Signos y síntomas del SOP.