

## Editorial

# Importancia del bisfenol A, una toxina urémica de origen exógeno, en el paciente en hemodiálisis

## The importance of bisphenol A, an uraemic toxin from exogenous sources, in haemodialysis patients

Sebastián Mas\*, Jesús Egido y Emilio González-Parra, en representación del Grupo de Análisis del Papel del Bisfenol A en el Paciente en Hemodiálisis<sup>1</sup>

Servicio de Nefrología e Hipertensión II-S, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

En los últimos años ha adquirido gran relevancia entre la comunidad científica el efecto nocivo de un tóxico ambiental de tipo fenólico, conocido como bisfenol A (BPA) (fig. 1). El interés sobre este compuesto es creciente debido a sus posibles efectos adversos en varios órganos, lo que ha llevado a varios organismos a aconsejar su prohibición o la limitación de su uso, con amplia repercusión en los medios de comunicación. El BPA también ha despertado el interés entre la comunidad nefrológica, pues se lo ha relacionado con alteraciones renales y endocrinas. Además, al tener una eliminación renal, sus niveles plasmáticos y tisulares están notablemente incrementados en estos pacientes.

Pero ¿qué es el bisfenol A y por qué despierta tanto interés? La importancia del BPA deriva de su ubicuidad, pues se trata de un compuesto que está presente en la mayoría de los envases de plásticos (policarbonatos) de uso común y de resinas epoxi. El BPA se desprende de estos envases plásticos y es absorbido por todos los seres humanos que consumen algún tipo de alimento o líquido conservado en esos recipientes. El BPA fue sintetizado en la década de 1930-1940 como estrógeno sintético<sup>1</sup>, y fue sustituido posteriormente por el dietilestilbestrol<sup>2</sup>. Acabó convirtiéndose en un monómero en la fabricación de diversos productos cotidianos como botellas de plástico, biberones o lentillas. Las resinas epoxi

que contienen BPA se usan como recubrimiento de latas usadas en alimentación, aunque existe una tendencia a su sustitución por poliésteres<sup>3</sup>. Ante lo extendido de su uso, el riesgo potencial en la salud humana del BPA, como estrógeno sintético de consumo cotidiano, lleva muchos años siendo un tema de debate para las agencias regulatorias.

El BPA suele pasar al torrente circulatorio a través de la vía oral, usualmente acompañando a los productos contenidos en recipientes de plástico que lo contienen. Su absorción es inmediata (5-20 min) y con una biodisponibilidad superior al 70%<sup>4,5</sup>. Al igual que ocurre con los fenoles de origen intestinal, el BPA se conjuga en el intestino e hígado con ácido glucurónico y se elimina en su práctica totalidad por la orina<sup>6</sup>. También puede existir exposición por vía no oral, de manera que es considerado un tóxico de origen ambiental, por ejemplo, por inhalación (puede producir tos, ataques asmáticos y broncoespasmos); exposición ocular (causa edema periorbital, prurito facial y conjuntivitis) o mediante exposición dérmica (enrojecimiento y aspereza).

Sin embargo, más controvertida es su función como agonista endocrino debido a su exposición constante durante años. El BPA está catalogado comúnmente como «disruptor» endocrino. A pesar de las evidencias publicadas<sup>7</sup>, las autoridades europeas y americanas consideran que, debido a su rápida

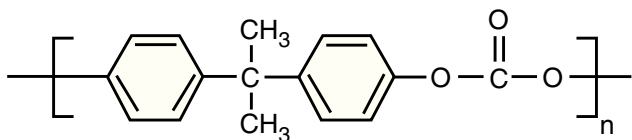
\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smas@fjd.es (S. Mas).

<sup>1</sup> Puede consultarse una relación de los miembros de este grupo en el [anexo A](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.011>

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Figura 1 – Estructura química del monómero de bisfenol A.**  
Peso molecular: 284 Da.

eliminación, se puede considerar al BPA como un compuesto relativamente seguro. La exposición diaria al bisfenol por vía oral y cutánea ha sido estimada recientemente en 0,2-0,3 mg BPA ug/kg de peso<sup>8</sup>.

Sin embargo, ante la falta de criterios científicos concluyentes, se recomienda reducir la exposición lo más posible<sup>9</sup>, con unos niveles máximos de seguridad de 5 mg/kg/día en adultos. Sin embargo, siguiendo un principio de precaución, desde junio de 2011 se prohibió en toda la UE que los biberones y tetinas contuvieran BPA, al haberse observado un potencial daño muy superior en niños recién nacidos.

Los motivos para que no sea prohibido de una manera más generalizada se basan en lo siguiente:

- Alto coste económico de su total eliminación de los envases de uso corriente.
- Las evidencias más sólidas se han observado en animales, con limitada información sobre su toxicidad en humanos.
- Diferencias entre el metabolismo entre animales de experimentación y humanos.
- La completa eliminación renal inmediatamente después de la ingesta.

Sin embargo, otros autores apoyan la eliminación de su empleo industrial debido a la cantidad creciente de evidencias sobre la asociación de la exposición al BPA con el desarrollo de enfermedades, tanto en modelos experimentales como en estudios observacionales en humanos.

### Evidencias en modelos experimentales

Existen datos directos sobre la toxicidad del BPA en animales de experimentación. Entre ellos tenemos los siguientes:

- a) Efectos sobre el aparato reproductor. En ratas expuestas a altas dosis de BPA existe un incremento de espermatozoides inmaduros<sup>10</sup>. Los efectos de la exposición al BPA neonatal en ratones fue diferente según la cantidad de BPA administrado. A 2 mg/kg aumenta el peso de la próstata adulta<sup>11</sup> y a 10 mg/kg se interrumpe el desarrollo de la próstata<sup>12</sup>. En ratas macho, esta última dosis aumenta la susceptibilidad de la glándula prostática en la edad adulta a la carcinogénesis hormonal<sup>10</sup> y tienen menores recuentos de espermatozoides y niveles de testosterona, con un efecto significativo en la fertilidad<sup>13</sup>.
- b) Efectos neurológicos. Un estudio sobre los embriones de pez cebrá en desarrollo mostraron que el BPA puede influir en el desarrollo del cerebro, incluyendo el hipotálamo, telencéfalo y las áreas preópticas<sup>14</sup>. Estudios en roedores

demostraron que la exposición en el útero o perinatal a BPA puede ocasionar alteraciones permanentes en el comportamiento, incluyendo aumento de los niveles de agresión y ansiedad, y alteraciones en el aprendizaje, la memoria, la exploración y la capacidad de respuesta emocional<sup>15</sup>. Varios estudios con ratones concluyeron que la exposición a dosis bajas de BPA materno tiene consecuencias a largo plazo en el nivel de desarrollo neuroconductual<sup>16</sup>. También la exposición neonatal a BPA puede afectar a la morfología del cerebro, con dimorfismo sexual y fenotipos neuronales adultos<sup>17</sup>.

- c) Efectos sobre el peso. La exposición continua al BPA tiene efectos persistentes sobre el peso corporal y la adiposidad<sup>18</sup>. Un estudio realizado en ratas ha señalado que la exposición perinatal al agua potable con 1 mg/L de BPA aumentó la adipogénesis en las hembras en el momento del destete<sup>19</sup>.

### Evidencias en humanos

Muchos de los hallazgos observados en animales de experimentación se han confirmado en estudios clínicos.

- a) Aparato reproductor y alteraciones endocrinas. Se ha observado que incluso concentraciones muy bajas de BPA son capaces de producir alteraciones tanto en la espermatogénesis<sup>20</sup> como estrogénicas<sup>21</sup>, daño pancreático<sup>22</sup>, alteraciones tiroideas<sup>23</sup> o daño hepático<sup>24</sup>.
- b) Tumorigénesis. La exposición a BPA se ha asociado a la aparición de neuroblastomas y tumores de mama<sup>25</sup>.
- c) Efectos neurológicos. La exposición prenatal al BPA, en un subgrupo de niños pequeños, puede estar asociada con el aumento de la hiperactividad y la agresión<sup>26</sup>.
- d) Obesidad y diabetes. La exposición al BPA se ha relacionado con el desarrollo de obesidad<sup>27</sup>, resistencia a la insulina y diabetes<sup>14,28,29</sup>, e inhibe la liberación de adiponectina<sup>30</sup>.
- e) Enfermedad cardiovascular. En los últimos años se han publicado numerosos estudios que relacionan esta molécula con diferentes alteraciones en el aparato cardiovascular, como arritmias, mediante unión a canales del calcio<sup>31</sup>, e incremento del riesgo cardiovascular. Así, por cada aumento de 4,5 mg/l de BPA en orina, el aumento de la incidencia de enfermedad coronaria se incrementó en un 13% a 10 años<sup>32</sup>. Aunque no puede descartarse que dicho aumento sea probablemente debido a su influencia sobre otras causas, dado que este incremento se perdió después del ajuste por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. El más probable de estos factores es la influencia del BPA sobre la tensión arterial. En adultos estadounidenses sanos, los niveles de BPA en orina superiores a 4 g/L se asoció con un aumento del 50% en la prevalencia de hipertensión en comparación con los niveles de BPA <1,5 mg/L<sup>33</sup>. Recientemente la relación entre BPA y el daño vascular ha sido revisada por Bosch et al.<sup>34</sup>. En la [tabla 1](#) se reseñan algunos de los artículos más relevantes.

**Tabla 1 – Efectos del BPA sobre la salud cardiovascular**

Síndrome metabólico	Vasiliu, <i>Epidemiology</i> , 2006 <sup>27</sup>
Obesidad y resistencia a la insulina	Wang, <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 2012 <sup>50</sup>
Aterosclerosis	Lind et al., <i>Atherosclerosis</i> , 2011
Enfermedad coronaria	Melzer et al., <i>Circulation</i> , 2012 <sup>29</sup>
Hipertensión arterial	Shankar et al., <i>J Environ Public Health</i> , 2012 <sup>30</sup>

## Papel del BPA en la enfermedad renal

Capítulo aparte merece la relación del BPA con la enfermedad renal, dado que en este caso no solo es un compuesto con un papel directo en el daño renal, sino que su vía de eliminación fundamental es la orina; por tanto, se acumula en estos pacientes.

A mayor descenso del filtrado glomerular existe una menor eliminación del BPA en orina. De forma que los pacientes en hemodiálisis no son capaces de excretar el BPA en la orina<sup>35</sup>, y existe una buena correlación entre el acúmulo de BPA y el deterioro de la función renal<sup>36</sup>. Sin embargo, el National Health and Nutrition Examination Survey 2003-6 (NHANES III), en una muestra de 2.573 pacientes, observó también un descenso de la eliminación de BPA con relación al deterioro de la función renal, aunque fue solo significativo en mujeres<sup>37</sup>. Aunque no existen muchos estudios que midan la concentración plasmática de BPA en estos pacientes. Krieter et al.<sup>38</sup> observaron una correlación entre el deterioro de la función renal y las concentraciones plasmáticas de BPA, independientemente del sexo. Así, en estadios G1-2 los niveles son similares a controles sanos y están por debajo de los niveles de detección empleados (<0,2 ng/ml), y en pacientes G3-4 suben de forma significativa hasta  $0,7 \pm 1,0$  ng/ml. En estadio G5 aumentan hasta  $1,6 \pm 1,8$  ng/mL ( $p < 0,05$ ), mientras que en G5D los valores eran de  $10,0 \pm 6,6$  ng/mL. A pesar de que se sabe que en la enfermedad renal crónica disminuye su excreción urinaria, se desconoce la farmacocinética, biodisponibilidad y si existe acúmulo tisular en humanos.

Entre los indicios que apuntan a un posible papel causal en la enfermedad renal, está el hecho de que en adultos sanos, los niveles de BPA urinario > 1,4 mg/l se asocian con un 23% más de riesgo de oligoalbuminuria que en adultos con niveles <0,5 mg/L<sup>37</sup> y en niños<sup>39</sup>. Asimismo, se ha relacionado con la existencia de albuminuria de bajo grado en adultos chinos<sup>40</sup>. Entre los posibles mecanismos de nefrotoxicidad mediados por BPA, se han propuesto el aumento del estrés oxidativo, la inflamación y la inducción de la hipertensión arterial<sup>41,42</sup>.

Recientemente también se ha señalado que el BPA sérico puede ser un predictor de progresión de enfermedad renal en pacientes con diabetes de tipo II<sup>43</sup>, de manera que aquellos pacientes con niveles plasmáticos más elevados tienen una mayor progresión de su enfermedad renal. En la [tabla 2](#) se recogen las principales publicaciones que relacionan la exposición al BPA y el daño renal.

Sin embargo, es el acúmulo de esta sustancia en el paciente con un descenso del filtrado glomerular lo que ha motivado su análisis como posible toxina urémica<sup>44</sup>. Uno de los argumentos para considerar seguro el uso del BPA en el consumo ordinario por los diferentes organismos oficiales es

su eliminación casi completa por orina como una molécula conjugada<sup>45</sup>. Por ese motivo, la exposición del BPA en pacientes con daño renal, en los que su eliminación está alterada, debe hacer considerar a estos pacientes una población especialmente susceptible a los posibles efectos adversos del BPA.

## BPA en el paciente en diálisis

El paciente en hemodiálisis es particularmente susceptible al riesgo de la toxicidad debida al BPA, al tener abolida completamente la eliminación renal. Pero además, en los pacientes en hemodiálisis encontramos un elemento adicional, pues el BPA, al ser un componente ubicuo, forma parte de la composición del material plástico de algunos dializadores y de líneas de uso común tanto en forma de policarbonato en las carcasas como en múltiples membranas de diálisis, como es el caso de la polisulfona (PS) o el «polyester-polymer alloy» (PEPA).

En estos dializadores, el polímero se halla en constante contacto con la sangre, lo que daría lugar a su liberación al torrente circulatorio, por lo que el incremento de BPA en el paciente en hemodiálisis no solo es debido a una exposición ambiental, sino posiblemente también a la propia técnica<sup>46</sup>. De hecho, varios estudios han descrito que los efluentes de los dializadores compuestos por esos materiales tienen concentraciones superiores de BPA<sup>36,44,45</sup>, con aumento de la migración de BPA cuando se usa sangre en lugar de salino<sup>46</sup>. Por todo ello, resulta muy difícil determinar en estos pacientes si las concentraciones plasmáticas superan las recomendadas.

A pesar de toda esta información, no existen prácticamente estudios prospectivos a largo plazo que relacionen el efecto de la hemodiálisis con la presencia de BPA y sus posibles efectos. En 2013, Krieter et al.<sup>38</sup> estudiaron el efecto de la hemodiálisis en un periodo de 4 semanas, y concluyeron que la diferencias entre las membranas con bisfenol (polisulfona) y sin bisfenol (polinefrona) no eran significativas. Sin embargo, el hecho de que las carcasas de todos los dializadores empleados contuvieran BPA y el corto tiempo de estudio podrían explicar estos resultados.

Con el fin de estudiar esta discrepancia entre los estudios *in vitro* o en una sola sesión y los resultados de Krieter, los autores han publicado recientemente un estudio a más largo plazo (3 meses). En un estudio cruzado con 69 pacientes, comparando dializadores con (polisulfona) y sin BPA (polinefrona), hemos observado que los niveles séricos e intracelulares de BPA aumentaron con el uso de polisulfona ( $48,8 \pm 6,8$  a  $69,1 \pm 10,1$  ng/ml), y disminuyeron con la diálisis con polinefrona ( $70,6 \pm 8,4$  a  $47,1 \pm 7,5$  ng/ml;  $p < 0,05$ ). Estos incrementos se asociaron a un aumento en los niveles de radicales libres intracelulares y marcadores inflamatorios circulantes (IL-6, TNF- $\alpha$ , proteína C reactiva) en los pacientes. Además en ensayos *in vitro*, utilizando células circulantes, se observó que las membranas de polisulfona BPA liberaron bisfenol al medio de cultivo y produjeron aumento en la producción de citocinas en linfocitos en cultivo<sup>47</sup>.

En el caso de la hemodiafiltración, no existen en la actualidad estudios bien diseñados para ver el efecto de esta técnica en la eliminación de BPA. Aunque una mejor eliminación sería esperable, no es menos cierto que se usa un líquido

**Tabla 2 – Importancia del bisfenol A en Nefrología. Principales publicaciones que relacionan efectos del BPA sobre el riñón, derivados de su deficiencia de eliminación o su relación con la diálisis**

BPA en orina y oligoalbuminuria	BPAo >1,4 mg/l: Un 23% de aumento de albuminuria	Li et al., <i>Kidney Int</i> , 2014 <sup>40</sup>
BPA en orina y oligoalbuminuria en niños	Aumento de 0,28 mg/g de MA por cada unidad de BPAo	Transande et al., <i>Kidney Int</i> , 2013 <sup>39</sup>
BPA podocitopatía en animales de experimentación	Bpa ip 50 mg/kg induce proteinuria, hiperfiltración glomerular y podocitopenia	Olea-Herrera et al., <i>Cell Physiol</i> , 2014 <sup>41</sup>
BPA e hipertensión	Observan correlación entre BPA y HT en el estudio NHANES	Shankar et al., <i>J Environ Public Health</i> , 2012 <sup>33</sup>
BPA y progresión DM de tipo II	BPA sérico correlación negativa con FG (OR 6,65)	Hu et al., <i>Acta Diabetológica</i> , 2015 <sup>43</sup>
BPA y función renal	BPA sérico: correlación inversamente con el FG	Krieter et al., <i>Artif Organs</i> , 2013 <sup>38</sup>
BPA sérico aumenta en HD	15 pacientes en HD observan aumento BPA con PS	Murakami et al., <i>Blood Purif</i> , 2007 <sup>36</sup>
BPA sérico se ve afectado por el tipo de dializador	69 pacientes HD estudio cruzado, BPA aumenta con PS y disminuye con PN	Bosch, <i>J Am Soc Nephrol</i> , 2015 <sup>47</sup>
BPA sérico se asocia con inflamación y oxidación en HD	BPA y fibras de dializador con BPA aumentan inflamación y oxidación en células mononucleares	Bosch, <i>J Am Soc Nephrol</i> , 2015 <sup>47</sup>

BPAo Bisfenol en orina; FG: Filtrado glomerular; HD: hemodiálisis; MA microalbuminuria; PN polinefrona; PS polisulfona.

de reinfusión que atraviesa membranas con BPA, por lo que podría estar incrementada su infusión.

Por último, en el caso de la diálisis peritoneal, tan solo existe un estudio acerca del impacto del BPA, que encontró que su concentración en el líquido de diálisis es muy inferior al permitido. Aunque lo estudiaron únicamente en 4 pacientes, solo parece aumentar en uno de ellos, por lo que los autores concluyen que el BPA no parece depurarse ni incrementar con la diálisis peritoneal<sup>48</sup>.

### Algunas consideraciones sobre el bisfenol en nefrología

¿Podemos considerar el BPA como una toxina urémica?, ¿aumentan los niveles séricos y tisulares en el enfermo renal crónico? Sabemos que el paciente renal tiene aumentados los niveles séricos del BPA, y que algunas de las alteraciones descritas previamente ocasionadas por el BPA en el animal de experimentación aparecen también en el paciente urémico tratado en hemodiálisis, aunque no se conoce si existe una relación directa. No se conoce aún si la retirada del BPA del material y de las soluciones empleados en el tratamiento de estos pacientes hará desaparecer los posibles signos y síntomas asociados. En nuestro estudio hemos observado cómo el uso de membranas con BPA incrementa los niveles de BPA sérico e intracelular en el paciente en hemodiálisis. No se observó correlación con el tiempo en diálisis y existió además una alta variabilidad entre los diferentes individuos, por lo que puede interpretarse que existe un proceso de metabolización. El BPA podría ser responsable, al menos en parte, del incremento de los marcadores de inflamación y oxidación observado en estos pacientes. Sin embargo, parece prudente, al igual que recomienda la FDA en otras situaciones, intentar reducir la exposición de BPA dentro de nuestras posibilidades, pues parece probable que pueda considerarse como una

toxina urémica de origen exógeno con posibles implicaciones clínicas.

Las recientes evidencias han llevado a que el Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks por encargo de la Unión Europea emitiera a principios de 2015 un informe titulado: «Final opinion on the safety of the use of bisphenol A in medical devices» en el que concluyen que existe un riesgo de efectos adversos derivados del BPA cuando está disponible por vía sistémica mediante rutas de exposición no oral, especialmente para neonatos en unidades de cuidados intensivos, niños en procedimientos médicos prolongados o pacientes en diálisis<sup>49</sup>, por lo que recomiendan controlar su uso siempre que sea posible y que los efectos beneficiosos del material empleado (rigidez, durabilidad, etc..) no superen el potencial riesgo del BPA.

El descenso en la eliminación urinaria del BPA en pacientes con enfermedad renal crónica, en estadios previos a la diálisis, debe plantear estudios específicos encaminados a determinar si esta población debe ser considerada, al igual que pasa con los recién nacidos, como población de riesgo en la exposición medio ambiental a este compuesto.

### Conflicto de intereses

El estudio publicado por nuestro grupo mencionado en el texto fue financiado por una ayuda de investigación de Nipro Corporation (Bosch et al. *JASN* 206). Los financiadores no han tenido ninguna intervención en el diseño, interpretación de los resultados, ni en la redacción del manuscrito.

### Agradecimientos

La investigación de grupo de enfermedad renal y diabetes (IIS-FJD) está financiado por las siguientes agencias: Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI14/00386; PIE13/00051 and

PI16/01298), por la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO) y por la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT).

## Anexo A. Miembros del Grupo de Análisis del Papel del Bisfenol A en el Paciente en Hemodiálisis

Enrique Bosch, Alberto Ruiz-Piego, Esther Civantos y Sebastián Mas, del Laboratorio de Patología Renal, Vascular y Diabetes, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Didier Sanchez-Ospina, de la Unidad de Diálisis, Fundación Jiménez Díaz y Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo, Madrid.

Vanesa Camarero, Isabel Saez-Calero y Pedro Abaigar, del Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario de Burgos, Burgos.

Vanesa Pérez-Gómez, Alberto Ortiz, Jesús Egido y Emilio González-Parra, del Servicio de Nefrología e Hipertensión II-S, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dodds, E. C., Goldberg, L., Lawson, W., Robinson, R. Oestrogenic activity of certain synthetic compounds: Abstract. *Nature*. 1938.
- Casajuana N, Lacorte S. New methodology for the determination of phthalate esters, bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and nonylphenol in commercial whole milk samples. *J Agric Food Chem*. 2004;52:3702-7.
- Thomson, Grounds BM, Bisphenol PR. A in canned foods in New Zealand: An exposure assessment. *Food Addit Contam*. 2005;22:65-72.
- Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environ Int*. 2015;83:107-15.
- Yang X, Doerge DR, Teeguarden JG, Fisher JW. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for assessment of human exposure to bisphenol A. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;289:442-56.
- Dekant W, Völkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;228:114-34.
- FDA. Draft assessment of bisphenol a for use in food contact applications. 2008:1-105.
- Sarigiannis DA, Karakitsios SP, Handakas E, Simou K, Solomou E, Gotti A. Integrated exposure and risk characterization of bisphenol-A in Europe. *Food Chem Toxicol*. 2016;98:134-47.
- Vandenberg LN, Chahoud I, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Biomonitoring studies should be used by regulatory agencies to assess human exposure levels and safety of bisphenol A. *Environ Health Perspect*. 2010;118:1051-4.
- Yang Y-J, Lee S-Y, Kim K-Y, Hong Y-P. Acute testis toxicity of bisphenol A diglycidyl ether in Sprague-Dawley rats. *J Prev Med Public Health*. 2010;43:131-7.
- Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect*. 1997;105:70-6.
- Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:7014-9.
- Salian S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects fertility of male offspring—an overview. *Reprod Toxicol*. 2011;31:359-62.
- Kim ME, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Exposure to bisphenol A appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:3383-9.
- Gonçalves CR, Cunha RW, Barros DM, Martínez PE. Effects of prenatal and postnatal exposure to a low dose of bisphenol A on behavior and memory in rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2010;30:195-201.
- Xu X, Tian D, Hong X, Chen L, Xie L. Sex-specific influence of exposure to bisphenol-A between adolescence and young adulthood on mouse behaviors. *Neuropharmacology*. 2011;61:565-73.
- Patisaul HB, Polston EK. Influence of endocrine active compounds on the developing rodent brain. *Brain Res Rev*. 2008;57:352-62.
- Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;304:55-62.
- Somm E, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS, et al. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1549-55.
- Castro B, Sánchez P, Torres JM, Preda O, del Moral RG, Ortega E. Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5 $\alpha$ -reductase isozymes in rat prostate. *PLoS One*. 2013;8:e55905.
- Lemos MFL, van Gestel CAM, Soares AMVM. Developmental toxicity of endocrine disruptors bisphenol A and vinclozolin in a terrestrial isopod. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2010;59:274-81.
- Ropero AB, Alonso-Magdalena P, García-García E, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. *Int J Androl*. 2008;31:194-200.
- Richter CA, Birnbaum LS, Farabolini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod. Toxicol*. 24:199-224.
- Bindhumol, Chitra V, Mathur KC, Bisphenol PP. A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Toxicology*. 2003;188:117-24.
- Zhu H, Xiao X, Zheng J, Zheng S, Dong K, Yu Y. Growth-promoting effect of bisphenol A on neuroblastoma in vitro and in vivo. *J Pediatr Surg*. 2009;44:672-80.
- Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1945-52.
- Vasiliu, Cameron O, Gardiner L, DeGuire J, Karmaus P. Polychlorinated biphenyls body weight, and incidence of adult-onset diabetes mellitus. *Epidemiology*. 2006;17:352-9.
- Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008;300:1303-10.
- Yang YJ, Hong Y-C, Oh S-Y, Park M-S, Kim H, Leem J-H, et al. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environ Res*. 2009;109:797-801.
- Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect*. 2008;116:1642-7.

31. Yan S, Chen Y, Dong M, Song W, Belcher SM, Wang H-S. Bisphenol A and 17 $\beta$ -estradiol promote arrhythmia in the female heart via alteration of calcium handling. *PLoS One*. 2011;6:e25455.
32. Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, et al. Urinary bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circulation*. 2012;125:1482-90.
33. Shankar A, Teppala S. Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. *J Environ Public Health*. 2012;2012:481641.
34. Bosch RJ, Quiroga B, Muñoz-Moreno C, Olea-Herrero N, Arenas MI, González-Santander M, et al. Bisphenol A: An environmental factor implicated in renal vascular damage. *Nefrologia*. 2016;36:5-9.
35. Hengstler JG, Foth H, Gebel T, Kramer P-J, Lilienblum W, Schweinfurth H, et al. Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Crit Rev Toxicol*. 2011;41:263-91.
36. Murakami K, Ohashi A, Hori H, Hibiya M, Shoji Y, Kunisaki M, et al. Accumulation of bisphenol A in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2007;25:290-4.
37. You L, Zhu X, Shrubsole MJ, Fan H, Chen J, Dong J, et al. Renal function, bisphenol A, and alkylphenols: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2003-2006). *Environ Health Perspect*. 2011;119:527-33.
38. Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, Chenine L, Moragues HL, Lemke H-D, et al. Bisphenol A in chronic kidney disease. *Artif Organs*. 2013;37:283-90.
39. Trasande L, Attina TM, Trachtman H. Bisphenol A exposure is associated with low-grade urinary albumin excretion in children of the United States. *Kidney Int*. 2013;83:741-8.
40. Kataria A, Trasande L, Trachtman H. The effects of environmental chemicals on renal function. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:610-25.
41. Olea-Herrero N, Arenas MI, Muñoz-Moreno C, Moreno-Gómez-Toledano R, González-Santander M, Arribas I, et al. Bisphenol-A induces podocytopathy with proteinuria in mice. *J Cell Physiol*. 2014;229:2057-66.
42. Saura M, Marquez S, Reventun P, Olea-Herrero N, Arenas MI, Moreno-Gómez-Toledano R, et al. Oral administration of bisphenol A induces high blood pressure through angiotensin II/CaMKII-dependent uncoupling of eNOS. *FASEB J*. 2014;28:4719-28.
43. Hu J, Yang S, Wang Y, Goswami R, Peng C, Gao R, et al. Serum bisphenol A and progression of type 2 diabetic nephropathy: A 6-year prospective study. *Acta Diabetol*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-015-0801-5>.
44. González-Parra E, Herrero JA, Elewa U, Bosch RJ, Arduán AO, Egado J. Bisphenol a in chronic kidney disease. *Int J Nephrol*. 2013;2013:437857.
45. Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1993;54:615-27.
46. Haishima Y, Hayashi Y, Yagami T, Nakamura A. Elution of bisphenol-A from hemodialyzers consisting of polycarbonate and polysulfone resins. *J Biomed Mater Res*. 2001;58:209-15.
47. Bosch-Panadero E, Mas S, Sanchez-Ospina D, Camarero V, Perez-Gomez MV, Saez-Calero I, et al. The choice of hemodialysis membrane affects bisphenol A levels in blood. *J Am Soc Nephrol*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015030312>.
48. Sugimura K, Naganuma T, Kakiya Y, Okada C, Sugimura T, Kishimoto T. Endocrine-disrupting chemicals in CAPD dialysate and effluent. *Blood Purif*. 2001;19:21-3.
49. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. The safety of the use of bisphenol A in medical devices [Internet]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenihr\\_o\\_040.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_040.pdf).
50. Wang T, Lu J, Xu M, Xu Y, Li M, Liu Y, et al. Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97. E223-7.