



Editorial

Bisfenol A en la insuficiencia renal: ¿hasta cuándo se podrá usar? ¿Es la hora de evitarlo?



Bisphenol A in renal insufficiency: How long will it be used? Is it time to avoid it?

Emilio González-Parra^{a,b,*}, Rafael Moreno-Gómez-Toledano^{c,d,e}, Sebastián Mas-Fontao^{b,f} y Ricardo J. Bosch^c

^a Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria, Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Universidad de Alcalá, Unidad de Fisiología, Departamento de Biología de Sistemas, Alcalá de Henares, Madrid, España

^d Unidad Mixta de Investigación, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

^e Servicio de Cardiología, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

^f Centro de investigación en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Madrid, España

Introducción

Los recientes cambios legislativos y recomendaciones de expertos de la Unión Europea pretenden comenzar a erradicar el uso del bisfenol A (BPA) (2,2-bis-[4-hidroxifenil]-propano) en nuestro país. Se ha prohibido en todos los envases en contacto con alimento¹ y ha reducido 20 mil veces la ingesta máxima recomendada². Hace seis años publicamos un editorial en esta revista poniendo en aviso a los nefrólogos de la importancia de este disruptor endocrino sobre el paciente con insuficiencia renal, especialmente en diálisis³. Los legisladores se vuelven a olvidar de ellos, y en esta revisión pretendemos alertar a los nefrólogos del peligro que significa ignorar el aporte exógeno de BPA al que están sometidas estas personas, aportando los datos más recientes.

Simultáneamente al incremento de las enfermedades crónicas y muy particularmente de la enfermedad renal crónica (ERC), existe un aumento generalizado a la exposición de disruptores endocrinos como el BPA, un reconocido

xenoestrógeno⁴. Utilizado en la fabricación de plásticos de policarbonato y de resinas epoxi de uso muy extendido en la producción de envases de alimentos, botellas, incluido el revestimiento interior de latas, así como instrumentos médico quirúrgicos entre muchos otros usos. No deja de ser alarmante que una molécula sintetizada químicamente esté presente en la orina de casi la totalidad de la población de los países desarrollados⁵. En España, Cutanda et al. la hallaron en 97% de la población estudiada⁶.

Está bien establecido que el BPA es capaz de liberarse o «migrar» favoreciendo su exposición. La vía principal de exposición es la oral, cutánea, así como por el uso de material médico-quirúrgico^{4,7}. Después de la ingestión, el BPA es conjugado en el hígado con ácido glucurónico donde pierde la actividad estrogénica y es excretado al intestino. El BPA que llega al intestino tiene un comportamiento muy similar al p-cresol generado por la microbiota intestinal⁸. Es de extrema importancia conocer que tanto el BPA como sus metabolitos son excretados en la orina⁹. Los pacientes con ERC presentan niveles más elevados de BPA que la población general¹⁰, y se ha observado una correlación negativa entre el aumento del BPA sérico y el filtrado glomerular estimado (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD])¹¹.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egonzalezpa@senefro.org (E. González-Parra).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.10.003>

0211-6995/© 2023 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/>).

En las últimas dos décadas se han publicado numerosos estudios que relacionan al BPA con alteraciones reproductivas, hepáticas, respiratorias, tiroideas, cognitivas y conductuales. Asimismo, se lo ha relacionado con la obesidad, diabetes, cáncer e incluso con alteraciones del desarrollo embrionario^{4,7,8,11}. Desde un punto de vista nefrológico, estudios experimentales más recientes han demostrado que el BPA es capaz de inducir una podocitopatía con proteinuria e hipertensión de forma análoga a la nefropatía diabética¹²⁻¹⁵. Estos hallazgos experimentales están avalados por estudios epidemiológicos realizados en Nueva York, Shanghai y Seúl, en los que se describe que la exposición humana al BPA está asociado al aumento en la excreción urinaria de proteínas y a la hipertensión arterial (revisado por Bosch et al.⁵). Más recientemente estudios de metaanálisis avalan la existencia de una asociación significativa entre el BPA en sangre y el riesgo de desarrollar ERC y entre la excreción urinaria de BPA con una disminución de función renal^{4,11}.

Bisfenol A en la enfermedad renal crónica

Una de las implicaciones más relevantes del BPA para el contexto de la salud poblacional y, además, con una relativa escasez de publicaciones, es la enfermedad renal. Especialmente conocido por ser un disruptor endocrino, el foco de atención del BPA se ha centrado históricamente en las enfermedades relacionadas con el sistema reproductivo; sin embargo, en el año 2017 Mas et al., ya hipotetizaron que el BPA podría considerarse como una toxina urémica³.

En 2015, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) estableció el límite de seguridad del BPA basado en sus efectos renales, guiándose por los estudios de Tyl et al., quienes determinaron la dosis sin efectos adversos observados (NOEL) en el riñón¹⁶. Partiendo de una dosis de 50 mg/kg/día, la EFSA calculó la dosis de Benchmark, refiriéndose a la cantidad mínima de BPA que provoca un efecto adverso leve en riñones de ratones, como una alteración de 10% en el peso medio del órgano. Tras una extrapolación a dosis humanas y aplicando un factor de incertidumbre, se definió una dosis de 4 µg/kg/día, ampliamente adoptada por la comunidad científica.

En este sentido, cabe destacar trabajos como el de Moreno et al.¹⁵ que, utilizando como referencia el NOEL renal murino, aplicaron una dosis menor por vía oral, observando analogías a las vistas en la enfermedad renal diabética.

La existencia de estudios de cohorte ha permitido identificar relaciones estadísticas entre parámetros de función renal y el BPA. En el metaanálisis de Moreno et al.¹¹ mostró relación entre el BPA en sangre y el riesgo de desarrollar daño renal.

Los modelos de investigación básica han visibilizado la evidente necesidad de la inclusión del paciente con ERC dentro de los grupos de especial vulnerabilidad a la exposición a BPA. En los estadios finales de la ERC además de la disminución de la eliminación urinaria de BPA existe la necesidad del tratamiento con diálisis. Es importante destacar que el material de los hemodializadores contiene polímeros capaces de liberar disruptores endocrinos como el propio BPA. Durante la hemodiálisis esta clase de compuestos fenólicos pueden acceder directamente al sistema sanguíneo, evitando cualquier

mecanismo de detoxificación que pudiera reducir el impacto, tal y como suele producirse por la vía oral o la dérmica.

En relación con los límites propuestos por la EFSA, de 0,2 ng/kg, es plausible que una gran proporción de la población global exceda este valor. Considerando un adulto medio de 66,5 kg, estaríamos hablando de una ingesta diaria de 13,3 ng de BPA. Según los estudios farmacocinéticos de Völkel et al.¹⁷, esto implicaría una concentración urinaria de aproximadamente 9,5 pg/mL.

Existen evidencias que demuestran que la exposición a BPA se incrementa en los pacientes sometidos a tratamientos de diálisis. Trabajos como el de Bosch et al.^{7,18}, demostraron que la composición de las membranas de diálisis puede afectar cuantitativamente a los niveles de exposición a BPA, aumentando uno o dos órdenes de magnitud con respecto a la exposición promedio en la población mundial. Contextualizando en cifras, los valores promedio pueden variar de 1-2 ng/mL en la población general, a valores superiores a 10 ng/mL en aquellos sometidos a hemodiafiltración, llegando a superar los 100 ng/mL en el caso de diálisis convencional⁴.

La exposición al BPA de los pacientes renales puede provenir de múltiples fuentes. Se encuentra ya en el agua del grifo empleada para preparar el agua de diálisis y el sistema de purificación empleado no es capaz de eliminarla por completo¹⁹. Junto con el agua de diálisis cantidades medibles de BPA se han descrito en los concentrados de diálisis y cartuchos de bicarbonato²⁰ así como en prefiltros y los tubos de conexión. Sin embargo, la principal fuente de exposición al BPA en aquellos con diálisis proviene directamente de las membranas de diálisis. A pesar de la estabilidad de estos polímeros, se ha demostrado lixiviación de BPA, pasando directamente a los fluidos con los que interactúa²¹⁻²³.

En la última década se ha acumulado evidencia clínica de este aumento tanto en hemodiálisis convencional, como en menor medida en hemodiafiltración, observándose de forma indirecta mediante la diferencia de las concentraciones séricas de este xenobiótico tras la sesión de hemodiálisis en múltiples condiciones^{7,10,18,23}.

El BPA ha demostrado una potencia citotóxica muy superior al p-cresol, toxina unida a proteínas con alta repercusión clínica que se está intentado eliminar con técnicas de hemodiálisis muy sofisticadas²⁴.

Todo ello confirma que, aunque existen múltiples fuentes de BPA en estos pacientes, la lixiviación del BPA desde la membrana de diálisis supone la primera fuente cuantitativamente hablando de este compuesto en la sangre del usuario renal con las implicaciones anteriormente comentadas.

Nueva legislación sobre el Bisfenol A

La EFSA en 2015 estableció una ingesta diaria tolerable temporal (t-IDT) del BPA, y destacó la importancia de disponer de datos sobre los efectos toxicológicos de este. El BPA puede migrar desde los materiales plásticos usados en envases a los alimentos con los que está en contacto y su presencia en estos últimos puede entrañar riesgo para las personas¹⁶. En 2017, la Agencia Europea para Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) confirmó que el BPA es una sustancia con propieda-

des que alteran funciones endocrinas y con probables efectos graves para la salud humana.

La EFSA ha publicado el 19 de abril de 2023 una reevaluación del riesgo de la presencia de BPA en la que concluye que la exposición alimentaria a este es un problema de salud para los consumidores de todos los grupos de edad al identificar efectos potencialmente nocivos de este en el sistema inmunitario²⁵. Como hemos comentado, la nueva reevaluación establece una ingesta diaria tolerable (IDT) de 0,2 ng/kg/día, que viene a reemplazar la IDT previa de 4 µg/kg/día, lo que supone una IDT 20.000 veces menor. Teniendo en consideración la nueva IDT establecida, la EFSA concluye que, tanto con una exposición media como extrema al BPA, se supera la IDT recomendada en dos o tres órdenes de magnitud en todos los grupos de edad y que el BPA es un problema para la salud. Por último, la EFSA señala que ahora es el momento de que la Comisión Europea y los Estados miembros adopten las medidas pertinentes de gestión del riesgo para minimizar la exposición a BPA por parte de la población de la Unión Europea.

Ya en 2011 se prohibió el uso de BPA en la fabricación de biberones (<https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:026:0011:0014:ES:PDF>)²⁶, y posteriormente esta sustancia también fue prohibida en los envases de alimentos para niños de hasta tres años. Pero la necesidad de restringir el BPA, también se ha recomendado por la Unión Europea en materiales usados en medicina, incluidos los materiales de diálisis. El *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* (SCENIHR) en 2016²⁷ recomienda la posibilidad de reemplazar el BPA en los dispositivos médicos, especialmente en recién nacidos, en unidades de cuidados intensivos, en niños sometidos a procedimientos médicos prolongados y en pacientes de diálisis. En España, la utilización de BPA en la fabricación de envases está prohibida desde enero de 2023, cuando entró en vigor de la ley de envases (<https://www.boe.es/eli/es/l/2022/04/08/7/con>)²⁸.

Conclusión

Los pacientes renales presentan factores añadidos que aumentan significativamente sus niveles de BPA, entre los que se encuentran además de la propia vía oral, la disminución o pérdida de la función renal y el uso de material médico fabricado con este compuesto^{4,7}.

En cuanto a niveles de exposición es importante tener en cuenta que no todos los efectos estudiados de los disruptores endocrinos como el BPA son dependientes de la dosis, dado que se ha observado que pueden presentar un efecto «no monotónico» de forma que pueden tener efectos a concentraciones menores al IDT de forma similar al observado con ciertos estímulos hormonales. Estudios recientes señalan que la respuesta al BPA depende de los tejidos, así mientras que el BPA induce hipertensión en forma dosis dependiente¹⁴, promueve podocitopatía en forma no monotónica¹².

En un reciente estudio sistemático mostró niveles de exposición considerados aceptables bajo las anteriores premisas de la EFSA, algo que ha cambiado sustancialmente con la nueva actualización de esta agencia, identificó población con altos niveles de exposición entre los que cabe destacar pacientes

con exposición ocupacional, pacientes del medio hospitalario y particularmente pacientes con ERC⁴. Los datos científicos actuales aportan suficiente evidencia para considerar al paciente con ERC como grupo prioritario en los cuales la exposición al BPA debe ser reducida mediante el cambio de composición de los materiales médicos^{4,11}.

Las recientes recomendaciones de los comités de expertos de la Unión Europea, y la prohibición del BPA en los envases en nuestro país, han dejado fuera a los pacientes renales que tienen descendida la eliminación urinaria del BPA y unos niveles séricos muy superiores. Somos los nefrólogos los encargados de velar por la salud de aquellos con insuficiencia renal, y avisar a los legisladores del enorme e injustificable error que se está cometiendo con ellos. Se legisla para personas con función renal normal y no para las muy susceptibles al BPA. Como se estableció en la recomendación de la Unión Europea en 2015, debemos valorar la eliminación del BPA en todo el material médico usado en diálisis.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática de España. Real Decreto 2/2023. Boletín Oficial del Estado [Internet]. 2022. [consultado 22 May 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es>.
- EFSA Panel on Food Contact Materials E and PA (CEP). Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A 4 (BPA) in foodstuffs (Draft) [Internet]. EFSA Journal 2021: 1-428 [consultado Jun 2023]. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2023.6857>
- Mas S, Egido JJ, González-Parra E. The importance of bisphenol A, an uraemic toxin from exogenous sources, in haemodialysis patients. *Nefrología*. 2017;37:229-34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.011>.
- Moreno-Gómez-Toledano R, Arenas MI, Sánchez-Esteban S, Cook A, Saura M, Bosch RJ, et al. Critical Analysis of Human Exposure to Bisphenol A and Its Novel Implications on Renal Cardiovascular and Hypertensive Diseases [Internet]. En: Heshmati M, editor. *Hot Topics in Endocrinology and Metabolism*. Londres: IntechOpen; 2021. p. 1-20 [consultado 15 May 2023]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/7556549>
- 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. *Nefrología*. 2016;36:5-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.08.007>.
- Cutanda F, Koch HM, Esteban M, Sánchez J, Angerer J, Castaño A. Urinary levels of eight phthalate metabolites and bisphenol A in mother-child pairs from two Spanish locations. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218:47-57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.07.005>.

7. Bosch-Panadero E, Mas S, Sanchez-Ospina D, Camarero V, Pérez-Gómez MV, Saez-Calero I, et al. The Choice of Hemodialysis Membrane Affects Bisphenol A Levels in Blood. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1566–74, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015030312>.
8. González-Parra E, Herrero JA, Elewa U, Bosch RJ, Ortíz-Arduán A, Egido J. Bisphenol A in Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol.* 2013;2013:437857, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/437857>.
9. Battal D, Cok I, Unlusayin I, Tuncan B. Development and validation of an LC-MS/MS method for simultaneous quantitative analysis of free and conjugated bisphenol A in human urine. *Biomed Chromatogr.* 2014;28:686–93, <http://dx.doi.org/10.1002/bmc.3090>.
10. Quiroga B, Bosch RJ, Fiallos RA, Sánchez-Heras M, Olea-Herrero N, López-Aparicio P, et al. Online Hemodiafiltration Reduces Bisphenol A Levels. *Ther Apher Dial.* 2017;21:96–101, <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12475>.
11. Moreno-Gómez-Toledano R, Arenas MI, Vélez-Vélez E, Coll E, Quiroga B, Bover J, et al. Bisphenol a Exposure and Kidney Diseases: Systematic Review Meta-Analysis, and NHANES 03-16 Study. *Biomolecules.* 2021;11:1046, <http://dx.doi.org/10.3390/biom11071046>.
12. 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, <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.24665>.
13. Moreno-Gómez-Toledano R, Arenas MI, González-Martínez C, Olea-Herrero N, Reventún P, Di Nunzio M< ET-AL>. Bisphenol A impaired cell adhesion by altering the expression of adhesion and cytoskeleton proteins on human podocytes. *Sci Rep.* 2020;10:16638, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-73636-6>.
14. 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, <http://dx.doi.org/10.1096/fj.14-252460>.
15. Moreno-Gómez-Toledano R, Arenas MI, Muñoz-Moreno C, Olea-Herrero N S., Reventun P, Izquierdo-Lahuerta A, et al. Comparison of the renal effects of bisphenol A in mice with and without experimental diabetes. Role of sexual dimorphism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022;1868:166296, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166296>.
16. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal.* 2015;13:3978, <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3978>.
17. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol.* 2002;15:1281–7, <http://dx.doi.org/10.1021/tx025548t>.
18. Mas S, Bosch-Panadero E, Abaigar P, Camarero V, Mahillo I, Civantos E, et al. Influence of dialysis membrane composition on plasma bisphenol A levels during online hemodiafiltration. *PLoS One.* 2018;13:e0193288, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0193288>.
19. Bacle A, Thevenot S, Grignon C, Belmouaz M, Bauwens M, Teychene B, et al. Determination of bisphenol A in water and the medical devices used in hemodialysis treatment. *Int J Pharm.* 2016;505:115–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.003>.
20. Bacle A, Dupuis A, Belmouaz M, Bauwens M, Cambien G, Venisse N, et al. Overexposure to Bisphenol A and Its Chlorinated Derivatives of Patients with End-Stage Renal Disease during Online Hemodiafiltration. *Biomolecules.* 2019;9:403, <http://dx.doi.org/10.3390/biom9090403>.
21. 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, <http://dx.doi.org/10.1159/000104869>.
22. Krieter DH, Canaud B, Lemke HD, Rodriguez A, Morgenroth A, von Appen K, et al. Bisphenol A in chronic kidney disease. *Artif Organs.* 2013;37:283–90, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2012.01556.x>.
23. Mas S, Ruiz-Priego A, Abaigar P, Santos J, Camarero V, Egido J, et al. Bisphenol S is a haemodialysis-associated xenobiotic that is less toxic than bisphenol A. *Clin Kidney J.* 2020;14:1147–55, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfaa071>.
24. Bosch-Panadero E, Mas S, Civantos E, Abaigar P, Camarero V, Ruiz-Priego A, et al. Bisphenol A is an exogenous toxin that promotes mitochondrial injury and death in tubular cells. *Environ Toxicol.* 2018;33:325–32, <http://dx.doi.org/10.1002/tox.22519>.
25. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA J.* 2023;21:e06857, <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2023.6857>.
26. Comisión Europea. (2011). DIRECTIVA 2011/8/UE DE LA COMISIÓN de 28 de enero de 2011 Diario Oficial de la Unión Europea. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2016/337/L00003-00005.pdf>
27. Testai E, Hartemann P, Rodríguez-Farre E, Rastogi SC, Bustos J, et al., Ms Scientific Committee SCENIHR. The safety of the use of bisphenol A in medical devices. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;79:106–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.014>.
28. Jefatura de Estado. (2022, April 8). BOE-A-2022-5809. Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular. BOE. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2022/BOE-A-2022-5809-consolidado.pdf>