

# ÍNDICE

## **1. INTRODUCCIÓN**

1.1. Antecedentes .....	3
1.2 Justificación del estudio .....	4
1.3 Objetivos .....	5

## **2. MATERIAL Y MÉTODO**

2.1 Identificación del Peligro: Material y Método .....	7
2.2 Caracterización del Peligro: Material y Método .....	9
2.3 Estimación de la Exposición	
2.3.1. Material	
2.3.1.1 Escenario 1: Exposición al BPA a través de la dieta española .....	9
2.3.1.2. Escenario 2: Exposición al BPA a través de Raciones de Campaña ....	12
2.3.2 Metodología de análisis.....	15
2.4 <i>Caracterización del riesgo...</i> Metodología de análisis.....	17

## **3. RESULTADOS: EVALUACIÓN DE RIESGOS**

3.1 Identificación del factor de peligro	
3.1.1 <i>¿Qué es el Bisfenol-A?</i> .....	18
3.1.2 <i>Efectos sobre la salud</i> .....	19
3.1.3. <i>Evaluación de los efectos adversos</i> .....	20
3.1.4 <i>Exposición al Bisfenol-A a través de la dieta</i> .....	21
3.1.5. <i>Ecotoxicología</i> .....	25
3.2 Caracterización del factor de peligro	
3.2.1 <i>Toxicocinética y Toxicodinámica</i> .....	26
3.2.2 <i>Estudios de estructura-actividad</i> .....	27
3.2.3 <i>Determinación de la relación dosis-respuesta</i> .....	27
3.2.4 <i>Estándares de seguridad</i> .....	28

<b>3.3 Estimación de la exposición al factor de peligro y Caracterización del Riesgo</b>	
<b>3.3.1. Escenario 1: Exposición al BPA a través de la dieta española</b>	
<b>3.3.1.1. Estimación de la exposición al BPA a través de la dieta española .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3.1.2. Caracterización del riesgo</b>	
<b>3.3.1.2.1. Caracterización del Riesgo para la salud en adultos por consumo de dieta española .....</b>	<b>38</b>
<b>3.3.1.2.2. Caracterización del Riesgo para la salud del hijo por exposición de la madre durante el embarazo por consumo de dieta española.....</b>	<b>39</b>
<b>3.3.2. Escenario 2: Exposición al BPA a través de las Raciones de Campaña</b>	
<b>3.3.2.1 Estimación de la exposición al BPA a través de Raciones de Campaña .....</b>	<b>41</b>
<b>3.3.2.2. Caracterización del Riesgo.....</b>	<b>47</b>
<b>3.4. Incertidumbres en la evaluación del riesgo .....</b>	<b>48</b>
<b>4. DISCUSIÓN</b>	
<b>4.1. Dieta media española.....</b>	<b>49</b>
<b>4.2. Dieta a base de Raciones de Campaña .....</b>	<b>53</b>
<b>4.3. Perspectivas de eliminación de BPA en la fabricación de envases en contacto con los alimentos .....</b>	<b>57</b>
<b>4.4. Perspectivas en la evaluación del riesgo al BPA .....</b>	<b>60</b>
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>65</b>
<b>6. PROPUESTAS DE FUTURO ESTUDIO .....</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>67</b>
<b>ACRÓNIMOS.....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>ANEXO 1: VALORACION DE ALIMENTOS DE LA ENIDE.</b>	
<b>ANEXO 2: CONTENIDO DE BPA ATRIBUIDO A LAS RIC'S.</b>	
<b>ANEXO 3: EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AL BPA.</b>	

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. ANTECEDENTES**

El Bisfenol-A (BPA) es un disruptor endocrino de actividad estrogénica ampliamente utilizado en la industria de los plásticos. Durante los últimos años está generando gran inquietud entre la comunidad científica al sospecharse fundamentalmente que la exposición al mismo puede tener mayores consecuencias para la salud de lo pensado hasta ahora. El gran interés que suscita el BPA es debido a la constante exposición que sufrimos a esta substancia unido a las evidencias recientes de los efectos adversos que produce a bajas dosis.

Actualmente, tanto la investigación de sus efectos a bajas dosis como la cuantificación de la contaminación de los alimentos son la base para establecer los criterios para su evaluación de riesgo y por ello, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), considera su estudio de carácter prioritario.

Hasta ahora no se ha realizado ninguna estimación de la exposición al BPA a través de la dieta española a partir de la cual se pueda caracterizar el riesgo que tal exposición supone para la salud en nuestro país. Para llevar a cabo tal caracterización hay unos estándares de Seguridad oficialmente reconocidos por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y al mismo tiempo se están proponiendo nuevos criterios, como los que recientemente han sido sugeridos por la Agencia francesa de Seguridad Alimentaria, Medioambiente y Trabajo (ANSES) para la ventana de exposición de mujeres embarazadas.

Por otra parte, en el seno de las Fuerzas Armadas, en situaciones puntuales, se consumen menús especialmente diseñados para esta Institución que están basados en alimentos no perecederos con contenido en BPA supuestamente alto. Para esta situación particular tampoco se ha realizado hasta ahora ninguna estimación de la exposición a esta substancia.

### **CONSUMO DE RACIONES DE CAMPAÑA (RIC's)**

La alimentación durante el desarrollo de las Operaciones militares fuera del Territorio Nacional (T.N.) es una parte primordial de la función logística de Abastecimiento, que persigue el objetivo de proporcionar una dieta de la misma calidad que en T.N., en su doble vertiente culinaria y de Seguridad alimentaria.

Si bien es cierto que ambas premisas se cumplen durante el transcurso de las Operaciones militares, hay situaciones puntuales en que tanto una como otra se pueden ver comprometidas. Es el caso de los puestos avanzados de combate (COP's), separados geográficamente de las Bases donde se encuentran las cocinas centrales, o bien cuando la inmediatez con que las tropas deben desplazarse a Zona de Operaciones no permite establecer ni las instalaciones ni los canales logísticos pertinentes para proporcionar una alimentación de calidad. Con esta finalidad se diseñaron las Raciones Individuales de Campaña (RIC's) basadas fundamentalmente en menús confeccionados en base a nuestra gastronomía tradicional, que los hace merecedores de su gran reputación tanto entre ejércitos extranjeros como dentro del propio y que por otra parte, garantizan la más absoluta Seguridad Alimentaria al estar basadas en alimentos en conserva y productos envasados de larga duración.

No obstante, el peligro químico debido al Bisfenol-A, presente en la resina epoxi que reviste el interior de estos envases y que potencialmente puede migrar al alimento, supone una riesgo potencial que por el momento no ha sido valorado.

Las condiciones extremas en que en ocasiones deben permanecer almacenadas estas raciones así como el método de recalentamiento indicado, aplicando directamente la llama sobre la lata con la ayuda de una pastilla combustible y un hornillo plegable, pueden hacer pensar que existe un riesgo añadido.

## **1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El Bisphenol-A ha sido reconocido como una substancia con actividad endocrina de carácter estrogénico-mimético de potencia débil, razón por la que probablemente se ha subestimado su repercusión en la Salud Pública. No obstante, en los últimos tiempos ha crecido el interés por el estudio de esta substancia por varios motivos:

1. Además de los efectos sobre el aparato reproductor, presumiblemente es capaz de producir otros efectos sobre la función tiroidea, el sistema inmunitario, sobre el desarrollo y comportamiento de la descendencia y además se supone que pueda estar relacionado con el desarrollo de enfermedades de gran interés en Salud Pública como el cáncer, problemas cardiovasculares o el síndrome metabólico.
2. Al igual que para el resto de perturbadores endocrinos hay un profundo desconocimiento de la capacidad de producir efectos adversos a bajas dosis.

La evaluación de riesgos para la salud por exposición al BPA vía alimentaria ha sido considerada por EFSA como un objetivo prioritario para el año 2013. Por ello ha solicitado al Panel de expertos de materiales en contacto con alimentos (The Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF Panel) su opinión al respecto.

Interesa por lo tanto, valorar el riesgo que supone para la salud la exposición al BPA por vía alimentaria, y que por el momento se desconoce, tanto de la población adulta española media como de nuestras tropas sometidas a un consumo sostenido de RIC's en situaciones que, aunque infrecuentes, son reales.

### **1.3. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

Contribuir a la estimación del riesgo asociado la exposición al Bisfenol-A a través de los alimentos, en la población española adulta.

#### **OBJETIVOS PARTICULARES**

**OBJETIVO PARTICULAR 1.** Aplicar la metodología aceptada hasta la fecha para realizar la Evaluación del Riesgo contemplando dos posibles escenarios:

- a) La exposición al BPA a través de la alimentación media de la población adulta española, según la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE)
- b) La exposición al BPA asociada al consumo de Raciones Individuales de Campaña (RIC's)

**OBJETIVO PARTICULAR 2.** Comparar la evaluación del riesgo en función de los criterios oficialmente admitidos por la EFSA con los propuestos por la Agencia francesa ANSES.

## **2. MATERIAL Y MÉTODO**

### **TIPO DE TRABAJO**

Este trabajo es una Evaluación de Riesgos realizada en las cuatro etapas preconizadas por la US Environmental Protection Agency (EPA): Identificación del peligro, Caracterización del peligro, Estimación de la exposición y Caracterización del riesgo.

Para ello se ha valorado el escenario de exposición más probable utilizando datos de consumo medio de la población española adulta obtenido a partir de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española (ENIDE) de 2011.

Por otra parte, en lo concerniente a las Raciones de Campaña y en base al principio de precaución, se ha valorado el escenario de exposición máxima razonable.

### **POBLACIÓN**

La población objeto de estudio es distinta en cada escenario contemplado para la evaluación de riesgo:

Escenario 1. Exposición media al BPA por consumo de dieta española:

La población de estudio está comprendida tanto por hombres como mujeres en estado de gestación o no, en edad adulta.

Escenario 2. Exposición por consumo de Raciones de Campaña:

La población que es objeto de estudio es el contingente español destacado en Zona de Operaciones en circunstancias que obligan al consumo exclusivo de Raciones de Campaña durante un periodo de varias semanas. Se trata tanto de población masculina como femenina que no está en periodo de gestación, con edades entre los 18 y 61 años.

## **2.1. IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO: MATERIAL Y METODO**

La identificación del peligro se ha llevado a cabo mediante una **revisión bibliográfica** de la literatura científica sobre el BPA a través de una búsqueda en red de informes y artículos así como de la legislación vigente. No se realizó una revisión sistemática puesto que el objeto del trabajo no es el evaluar la calidad de la documentación recopilada.

Las principales fuentes de información han sido las páginas **Web** de las distintas Agencias de Seguridad Alimentaria así como de medioambiente, pertenecientes tanto al ámbito europeo como norteamericano.

A continuación se relacionan las principales páginas consultadas:

AESAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria <http://www.aesan.msc.es/>

ANSES: Agence Nationale De Sécurité Sanitaire Aliments Environnement Et Travail <http://www.anses.fr/>

Bfr: Bundesinstitut für Risikoberwertung. <http://www.bfr.bund.de>

BOE: Boletín Oficial del Estado <http://www.boe.es/>

CERHR-NTP: US Center for the evaluation of Risk to Human Reproduction. National Toxicology Programm <http://cerhr.niehs.nih.gov>

EFSA European Food Safety Agency <http://www.efsa.europa.eu/en/news.htm>

EPA: Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/>

FDA: USA Food and Drug Administration <http://www.fda.gov>

Health Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca>

INSERM: Institute National de la Santé et de la Réscherche Médicale <http://www.inserm.fr/>

JRC: European Chemical Substances Information System. Joint Research Centre. <http://esis.jrc.ec.europa.eu>

NIEHS: National Institute of Environmental Health Sciences. <http://ntp.niehs.nih.gov/>

OEHHA: Office of Environmental Health Hazard Assessment. California <http://oehha.ca.gov/>

Se señala que hay una página de nueva creación (Julio 2013) que aunque ha sido visitada no ha sido utilizada como fuente de información: Bisphenol-A Website. <http://www.bisphenol-a.org>

Igualmente se han utilizado los **Portales de Seguridad Alimentaria** y Riesgos químicos de FAO /WHO: <http://who.int/foodsafety> y de la UE <http://europa.eu.int/comm/food>

**Las Bases de datos** consultadas fueron

MEDLINE (datos de la NLM.National Library of Medicine) y COCHRANE Library además de Science direct a través de la Biblioteca virtual de la Universidad de Zaragoza <http://www.sciencedirect.com.roble.unizar.es>

**Para la estrategia de búsqueda** se eligieron los descriptores más apropiados: Bisfenol-A, Bisphenol-A, Food Safety, Chemical Toxicology, Risk assessment , Public Health, Epidemiology, Endocrine Disruptor etc. Se utilizó estrategia de búsqueda restringida, combinando mediante operadores booleanos los descriptores seleccionados.

Algunas de las estrategias utilizadas en las bases de datos fueron:

#### **MEDLINE / PUB MED**

*FULL-TEXT(bisphenol) AND LIMIT-TO(contenttype, "1,2","Journal") AND LIMIT-TO(cids, "271257","Food and Chemical Toxicology") AND LIMIT-TO(pubyr, "2014,2013,2012,2011")*

#### **Science Direct**

*(bisphenol and migration) and exposure AND LIMIT-TO(pubyr, "2014,2013,2012,2011") AND LIMIT-TO(contenttype, "1,2,5","Journal,Reference Work") AND LIMIT-TO(cids, "271800,271167,271257,272576,271163,273238","Science of The Total Environment,Reproductive Toxicology, Food and Chemical Toxicology, Ecotoxicology and Environmental Safety, Food Chemistry, International Journal of Hygiene and Environment.")*

*(bisphenol[All Fields] AND exposure[All Fields]) AND (Review[ptyp] AND "loatrfree full text"[sb])*

Se señala que la **Cochrane Library**, donde la mayoría de las publicaciones sobre Bisphenol aparecen relacionadas con el campo de la Odontología, utilizando el descriptor “(BISPHENOL) NOT (DENTAL)” aparecen 16 revisiones en inglés (0 en español) y de las cuales tan sólo una guardaba relación con el tema de estudio, pero ha sido descartada por no aportar información relevante para este estudio.

**Los criterios de inclusión** utilizados para la selección de artículos se basaron en

- Fecha de publicación: Se dio preferencia a las más recientes y dado que en los últimos años ha habido una producción muy profusa de información, la búsqueda se centró, aunque no exclusivamente, en los últimos 3 años.
- Tema principal: exposición vía alimentaria, contenido en alimentos, límites de seguridad, efectos a bajas dosis, efectos adversos, etc.
- Idioma: Inglés, francés y español.

## **2.2. CARACTERIZACIÓN DEL PELIGRO: MATERIAL Y MÉTODO**

Se ha procedido como en el punto anterior: Identificación del Peligro.

## **2.3. ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN**

### **2.3.1. MATERIAL**

#### **2.3.1.1. ESCENARIO 1: EXPOSICIÓN AL BPA A TRAVÉS DE LA DIETA MEDIA ESPAÑOLA**

Contemplando el escenario de ingesta dietética española las variables que se han tenido en consideración son:

1. Datos de consumo medio de cada uno de los alimentos, obtenidos a partir de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética española (ENIDE) del año 2011
2. El supuesto grado de contaminación por BPA de cada uno de los alimentos relacionados en tal encuesta, basándose en los datos facilitados recientemente por la agencia francesa ANSES en su evaluación de riesgo sobre dieta total.

*Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement et Travail (ANSES), Evaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. 2013. Tome 1 et Tome 2(Annexes). Saisines nº 2009-SA-0331 et 2010-SA-0197.*

Las razones por la que se ha seleccionado esta fuente bibliográfica son las siguientes:

- Es la más completa puesto que ofrece datos de impregnación de BPA de una gran variedad de alimentos en diversas formas de presentación tanto frescos como envasados ya que es un estudio de dieta total.
- Son los datos más recientemente publicados, por lo tanto se trata de información actualizada.
- Los resultados se han obtenido utilizando el método analítico más sensible para la detección del BPA, la espectrometría de masas, considerado por los expertos como el método de elección para la cuantificación de esta substancia.
- Son datos propios obtenidos por ensayos realizados en alimentos franceses y se ha considerado la proximidad cultural entre la alimentación francesa y la española que repercute tanto en el tipo y la variedad de alimentos como en la composición de alimentos elaborados.

La asignación de una concentración de BPA a cada alimento relacionado en la encuesta se detalla en el ANEXO 1

Para alimentos no enlatados se ha tomado el valor medio de impregnación de BPA ya que este estudio francés no precisa, en general, el valor obtenido en cada tipo de presentación. Para el caso de las conservas se ha tomado el valor superior dentro de su rango, tal como la propia Agencia francesa ha considerado en su evaluación de riesgos, por ser los alimentos contenidos en este tipo de envases los que presentan una mayor impregnación. Este es el caso del maíz, alcachofas o zanahoria. Para determinados casos concretos la Agencia francesa proporciona datos específicos para la presentación en conserva como es el caso del atún, el foie gras, o las frutas en almíbar.

En aquellos casos en que esta publicación no ofrecía el dato concreto para algún alimento en particular, se ha aplicado el criterio de asimilación a otro alimento.

Así, dado que la dieta española es mucho más variada en lo referente a pescados y puesto que la publicación francesa solo ofrece concentraciones para 3 de ellos, se ha adjudicado la concentración del atún al horno a todos los pescados azules mientras que la del lieu/colin (lubina) se ha aplicado a todos los pescados blancos. Igualmente el valor de crevette (gamba) ha sido el valor de referencia aplicado a todos los crustáceos.

En el caso de los mariscos, ANSES solamente proporciona datos para 3 moluscos: mejillones, ostras y vieiras, de los cuales solamente las ostras se contemplan en estado crudo por lo que ha sido el valor de elección para ser asignado al resto de moluscos del que se carece de información.

En lo referente a los moluscos en lata: almejas, berberechos, mejillones y navajas no se dispone de datos de concentración de BPA, como tampoco se dispone para el resto de pescados en conserva a excepción del atún, cuyo valor de concentración de BPA ha sido extrapolado para el conjunto de productos del mar procesados, entendiendo que el envase es el factor común entre todos ellos y que es a su vez el factor determinante en la contaminación por BPA.

Similares asunciones se han aplicado para los diversos embutidos españoles a los que se les ha atribuido el valor del "saucisson", así como para determinadas carnes de las que se carecía de información. Se trata de carnes como las de cabrito, caballo, conejo o caza a las que se les ha atribuido el valor de la ternera, que es la carne que ofrece el valor más bajo, de forma que quedan valoradas evitando al mismo tiempo una sobreestimación.

Otras ocasiones en las que el listado de productos de ENIDE es mucho más completo que el francés y en el que se ha atribuido a todos los alimentos del grupo la

concentración conocida de uno de ellos son: todos los refrescos españoles que aparecen en la relación, a los cuales se les ha atribuido el valor de "soda y cola", así como las bebidas alcohólicas a las que se les ha asignado el valor de "cocktails and pastis". Del mismo modo, el contenido en BPA cuantificado por los franceses para los zumos de cítricos, manzana y piña se ha hecho extensivo a la amplia variedad de zumos españoles.

ANSES solamente aporta datos para las frutas de mayor consumo. A aquellas frutas consumidas en España de las que no se dispone de datos de concentración se les ha atribuido la concentración más frecuentemente repetida como son los 0,105 µg/kg encontrados por los franceses en una gran variedad de frutas como plátanos, manzanas, peras cerezas o albaricoques. La misma asunción se ha realizado con la amplia variedad de cereales, a los que se les han asignado el único valor 0,105 µg/kg facilitado por ANSES para cereales tanto de arroz como chocolateados.

En base a los ingredientes que componen determinados precocinados españoles no habituales en Francia, se les ha asignado el de otro alimento de ingredientes similares. Así, a las empanadas y empanadillas se les ha adjudicado el valor de la pizza, a la coca el del "quiche lorraine", a las legumbres en conserva el de la "cassoulet" y a la carne empanada y preparados de carne, el del "cordon bleu"

En otro tipo de productos ocurre lo contrario, como es el caso de los quesos donde la relación de ENIDE los engloba por grupos en función de su contenido graso y se les ha adjudicado a cada grupo el valor que realmente tiene en concreto un queso francés de ese tipo. Así, a los curados se les ha asignado el valor de "cantal", a los semigrasos el del "gruyère" y a los grasos el de "bondel". Por otra parte el queso fresco de burgos se ha asimilado al "fromage blanc".

ANSES facilita datos de una amplia cantidad de verduras, en unos casos de forma individualizada y en otros englobando varias del mismo tipo como "racines/tub/bulb" o "légumes feuilles". Con este mismo criterio se han asignado los valores respectivos a los vegetales tipo "raíces/tubérculos y bulbos" así como al tipo "vegetales de hoja" de nuestra encuesta española.

Hay un número limitado de alimentos que no han sido valorados por no haberse podido asimilar a otro del listado francés. Representan una escasa proporción de la cuantía total de alimentos ingeridos y se relacionan a continuación indicando entre paréntesis la cuantía diaria en gramos consumida por cada persona: morcilla (1,3), sustitutos de leche (7,96) huevas de pescado (0,02), surimi (1,1), diversas especias y condimentos de los cuales el más representativo es la sal (4,5), champiñones y setas (5,6) o encurtidos (0,32). En total representan 26,15 g/persona/día pudiendo algunos de ellos estar intrínsecamente valorados en otros alimentos, como es el caso de la sal o las especias.

### **2.3.1.2. ESCENARIO 2: EXPOSICIÓN AL BPA A TRAVES DE LAS RACIONES DE CAMPAÑA**

Las variables que se van a tener en consideración son:

1. Datos de consumo de cada uno de los alimentos de interés. Se han aplicado las cantidades de cada tipo de alimento ingerido según vienen expresadas en la información facilitada por el fabricante dentro de cada ración.

2. El supuesto grado de impregnación de BPA en cada tipo de alimento se basó en datos bibliográficos utilizando el nivel más conservador posible, tal y como puede verse en detalle en el Anexo 2.

Entre las publicaciones que presentan esta información y proceden de una fuente fidedigna, se han seleccionado las siguientes de forma priorizada:

- a) *Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement et Travail (ANSES), Evaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. 2013. Tome 1 et Tome 2(Annexes). Saisines nº 2009-SA-0331 et 2010-SA-0197.*

Ha sido considerada como la fuente principal para el estudio de Raciones de Campaña por las mismas razones expuestas anteriormente en el caso de la dieta completa española pero, a diferencia del escenario anterior, aquí no ha sido la única fuente utilizada.

Para alimentos no enlatados se ha tomado el valor medio de impregnación de BPA, ya que este estudio no especifica el valor obtenido en cada tipo de presentación, mientras que para los alimentos enlatados se ha tomado el valor superior, tal y como se ha explicado anteriormente.

Dado que la única conserva de pescado contemplada por ANSES es el atún, la concentración máxima de este alimento (57,2 µg/kg) ha sido atribuida igualmente a nuestras conservas de caballa.

En aquellos casos en que esta publicación no ofrecía el dato concreto para algún alimento en particular se ha aplicado el criterio de asimilación a otro alimento o bien se han valorado otras fuentes.

- b) *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'exposition de la population française au bisphénol A et aux teneurs maximales en bisphénol A dans les aliments. 2010 AFSSA-Saisine nº 2010-SA-0041. Saisine liée nº 2009-SA-0270*

Ésta ha sido la fuente utilizada para asignar la dosis de impregnación a la leche condensada (12,5 µg/kg) ya que es la única referencia bibliográfica que ofrece este dato.

Esta publicación proporciona valores de concentración de BPA concretos para alimentos enlatados, así que considerando que el origen de la información es el mismo que en el caso anterior (AFSSA/ANSES) se han tomado los valores máximos para los distintos grupos de conservas.

Así pues, se ha aplicado el nivel superior (80 µg/kg) de la categoría "pescados en conserva" al pulpo al ajillo, calamares en su tinta, calamares en aceite vegetal y a las sardinas. Para el atún se ha mantenido el valor proporcionado de forma explícita en la publicación más reciente. Podría haberse optado por aplicar el máximo nivel de atún (57,2 µg/kg) observado por ANSES, como se ha hecho en el caso de la caballa, ya que todos estos productos de pescado comparten un mismo líquido de gobierno que es el aceite. No obstante, en esta evaluación, se ha optado siempre por los valores superiores.

Del mismo modo se ha aplicado el valor máximo de las conservas vegetales (93 µg/kg) a las judías verdes y a la ensaladilla campera.

Dado que esta publicación proporciona el dato de cassoulet en lata con un nivel máximo de 128 µg/kg, se ha preferido tomar este valor frente al de "Cassoulet en conserve" de 28,3 µg/kg de ANSES, 2013, considerando que esta medición puede incluir una forma de presentación muy frecuente para este producto que es en envase de vidrio. Además, como siempre, se ha optado por el valor más conservador.

Esta concentración es la que se ha aplicado a alimentos elaborados con ingredientes y técnicas culinarias similares. Así, para todas nuestras conservas de guisos tradicionales a base de legumbres, con presencia de derivados cárnicos (lentejas con chorizo y tocino, pote gallego, cocido madrileño y judías con chorizo) se ha aplicado la concentración máxima de 128 µg/kg.

- c) FAO/WHO. *Expert Meeting on Bisphenol A (BPA). Ottawa, Canada, 2–5 November 2010. Background paper on Sources and Occurrence of Bisphenol A Relevant for Exposure of Consumers. WHO/HSE/FOS/11.1*

Es la fuente utilizada para conservas cárnicas no relacionadas de forma específica en las publicaciones de ANSES ni de AFSSA y a las cuales se les ha asignado el valor superior de los considerados por la FAO/OMS para cada categoría de alimento.

Se ha atribuido el nivel superior (194 µg/kg) de la categoría "cárnicos en conserva" al paté. Se ha considerado el nivel más alto de los que ofrece la bibliografía, rechazando

por tanto la concentración de 16,3 µg/kg estimada por ANSES para el "foie", considerando que esta publicación no discrimina los distintos tipos de envases. Dado que en Francia este tipo de producto se presenta más frecuentemente en envases de cristal, la estimación de la exposición de nuestra conserva podría quedar subestimada. Este mismo valor ha sido atribuido a las salchichas ya que la concentración ofrecida por ANSES (9,8 µg/kg) para las salchichas es la misma que para sus embutidos tales como salchichones o andouilles que son productos de elaboración tradicional que se suelen presentar sin envasar, por lo que la aceptación de este valor supondría subestimar el contenido real de las salchichas enlatadas.

Los dos únicos alimentos que no han sido valorados son el café y la sopa instantánea (deshidratada) por no haberse encontrado ninguna referencia bibliográfica que proporcione esta información. Además se ha considerado que no son dos productos de peso en la valoración global puesto que se encuentran en pequeña cantidad y se presentan envasados en sobres no recubiertos por resinas epoxi.

## **2.3.2. METODOLOGÍA DE ANÁLISIS**

### **Estimación de la exposición**

Para evaluar la exposición se ha calculado su magnitud, en forma de dosis diaria, a partir de las concentraciones estimadas del tóxico en los alimentos y del consumo de dichos alimentos por la población de estudio. En función de la información disponible se ha estimado la dosis diaria para cada escenario de exposición:

Dosis diaria más probable para la dieta española media y dosis máxima razonable para las RIC's.

Con los datos seleccionados se han realizado los siguientes cálculos:

#### **Cálculo de Ingesta estimada**

Se obtiene por el producto de la concentración de BPA asignada a cada tipo de alimento por el consumo individual de cada uno de ellos.

Ingesta diaria estimada (IDE) = Concentración BPA ( $\mu\text{g/kg}$ ) x Consumo individual (gr/d) / 1000

Para el escenario de consumo medio de población española se han aplicado los valores de consumos y concentraciones medias.

En el escenario contemplado para el consumo de RIC's se ha considerado que se consume la totalidad de ingredientes ofrecido en cada Ración de Campaña y se han aplicado los valores de concentración máximos.

#### **Cálculo de la Exposición Interna estimada**

Se calcula teniendo en cuenta la biodisponibilidad del BPA libre, que es un 3% del BPA total como consecuencia de la conjugación con el ácido glucorónico a nivel hepático que da lugar a una forma inactiva. La exposición interna resulta del cálculo de ingesta diaria estimada multiplicada por este factor de exposición.

Exposición interna estimada (EIE)= (IDE) x 3%

\*Factor de Biodisponibilidad = 3% (ANSES, 2013)

Teniendo en cuenta que este estudio se limita a la exposición alimentaria, no se ha considerado pertinente calcular la exposición interna puesto que para la valoración del

riesgo se va a tomar como referencia la NOAEL y no la dosis interna equivalente de NOAEL (3% de la anterior) que es la referencia tomada por ANSES para la valoración del riesgo total por distintas vías.

- ✓ NOAEL (Non observed adverse effects level) es la dosis a la que no se han observado efectos adversos.

#### Dosis interna ó Ingesta estimada por kg de peso corporal

Se calcula dividiendo la EIE por el peso corporal. Al tratarse únicamente de población adulta se ha considerado un peso medio de 70 kg para hombres y 60 kg para mujeres aceptado por la OMS.

$$DI_{alim} = \frac{1}{PC} \times \sum_{alim:i} (C_{alim:i} \times Q_{alim:i})$$

DI<sub>alim</sub> : Dosis interna diaria por ingestión de alimentos ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}_{pc}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )

PC: Peso Corporal ( $\text{kg}_{pc}$ )

C<sub>alim:i</sub>: Concentración de substancia en el alimento i ( $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ )

Q<sub>alim:i</sub>: Cantidad de alimentos i ingerida ( $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ )

## **2.4. CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO: METODOLOGÍA DE ANÁLISIS**

Se ha caracterizado el riesgo para la salud que supone la exposición estimada mediante el Índice de Peligro (HI, Hazard Index), en el que se compara el nivel de exposición al contaminante y la Dosis de Referencia correspondiente. El objetivo final es establecer los márgenes de seguridad.

### Índice de Peligrosidad

$$\text{Índice de peligrosidad (IP)} = \frac{\text{Exposición interna media } (\mu\text{g/kg pc/día})}{\text{Ingesta diaria admitida (IDA)}}$$

IP < 1 = Riesgo aceptable

IP > 1 = Riesgo no aceptable

### Margen de Seguridad

$$\text{Margen de Seguridad (MOS): } \frac{\text{NOAEL (mg/kg/día)}}{\text{Exposición(mg/kg/día)}}$$

MOS >100 = Riesgo aceptable

### Incertidumbres

Los resultados obtenidos se han acompañado de las incertidumbres identificadas en todo el proceso de evaluación del riesgo.

### **3. RESULTADOS: EVALUACIÓN DE RIESGOS**

#### **3.1. IDENTIFICACIÓN DEL FACTOR DE PELIGRO**

##### **3.1.1. ¿QUÉ ES EL BISFENOL-A ?**

El Bisfenol-A, cuyo nombre químico es 2,2 Bis(4hidroxifenil) propano, es un monómero utilizado en la industria de los plásticos para la fabricación de policarbonatos y resinas epoxi-fenólicas. El Policarbonato tiene una amplia utilización en la manufactura de recipientes de uso alimentario (botellas de leche o agua, biberones, menaje de plástico, recipientes para microondas así como tuberías) y las resinas epoxi se usan como recubrimiento interior de latas de comida y bebida. Como resultado de este uso alimentario, potencialmente puede migrar al alimento y es así como se produce la exposición del consumidor al Bisfenol-A a través de la dieta. En el caso particular del Bisfenol-A esta migración se puede producir como consecuencia de los recalentamientos del material plástico. (ej. biberones) Además del uso alimentario su presencia está ampliamente representada en el mercado, encontrándose en productos y utensilios tan habituales, amplios y variados como DVD, lentillas, papel térmico, se emplea además en la fabricación de retardadores de llama, como antioxidante en el sector del automóvil, como inhibidor de polimerización en la fabricación del PVC, en la formulación de fungicidas, en las amalgamas de uso odontológico y en otros elementos del sector sanitario.

La producción anual mundial es de 3 millones toneladas. En Europa se fabrican 700.000 toneladas de las cuales 75% se destinan a policarbonatos siendo el consumo anual de 1,15 millones de toneladas.

Los plásticos están hechos de monómeros y otras substancias que mediante una reacción química forman polímeros que por su elevado peso molecular no pueden ser absorbidos por el organismo considerándose por tanto inocuos. No obstante, hay un peligro potencial derivado de los monómeros que no hayan reaccionado o lo hayan hecho de forma incompleta pudiendo migrar al alimento a partir del material plástico con el que están en contacto. Esta es la razón por la que El Rgto (UE) 10/2011 establece la necesidad de que estas substancias estén sometidas a una evaluación de riesgos y de que su uso en la fabricación de plásticos esté sujeto a autorización. La evaluación de riesgos debe contemplar las peores condiciones de uso y la toxicidad.

Aunque el Bisfenol-A tiene una amplia presencia en nuestro entorno a través de diversos componentes plásticos, a fecha de hoy se considera que la principal vía de exposición en el ser humano es la oral a través de los alimentos.

### **3.1.2. EFECTOS SOBRE LA SALUD**

Hasta la fecha no hay evidencias científicamente demostradas de su efecto patógeno en seres humanos, no obstante los numerosos ensayos practicados tanto *in vitro* como en animales de experimentación han confirmado su efecto adverso sobre distintos puntos finales y hay fundadas sospechas de que estos efectos sean extrapolables a las personas. La ventana de exposición en que se producen la mayoría y los más graves efectos adversos parece ser la del desarrollo embrionario a través de la exposición de las mujeres embarazadas. En tales circunstancias los cuatro efectos adversos reconocidos por la Agencia ANSES son alteraciones en el desarrollo cerebral y comportamiento, aparato reproductor femenino, metabolismo y obesidad, y efectos sobre la glándula mamaria.

Si bien es cierto, que la ventana de mayor susceptibilidad es durante el desarrollo embrionario y por tanto la exposición a controlar de forma prioritaria es la de las mujeres embarazadas, lo cierto es que hay fundadas sospechas de que el BPA sea igualmente nocivo por exposición durante la fase adulta.

Según el estudio de Efectos sobre la salud (ANSES, 2011) entre los puntos terminales confirmados en animales y sospechados en humana, condiciones que deben ser cumplidas a criterio de sus expertos para ser consideradas en su evaluación de riesgos, y que son producidas por exposición durante la fase adulta, se encuentran diversos efectos sobre el aparato reproductor masculino y ciertas alteraciones propias del Síndrome metabólico:

- La alteración espermática tras una exposición de 5 semanas en edad adulta.
- Correlación positiva entre los niveles de BPA y efectos sobre la lipogénesis
- Correlación positiva entre los niveles de BPA y patologías coronarias y diabetes.

En el Anexo 3 figuran de forma resumida los efectos sobre la salud (ANSES, 2011).

Los estudios epidemiológicos revisados por esta agencia a partir de la anterior publicación y hasta comienzos de este año 2013, demuestran asociaciones positivas entre el BPA y las siguientes patologías:

- Arteriosclerosis coronaria.
- Hipertensión
- Diabetes tipo 2
- Obesidad y resistencia a la Insulina

### **3.1.3 EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS**

La evaluación de efectos adversos debida a los disruptores endocrinos no es tarea sencilla, ya que es difícil demostrar los 3 criterios que en opinión de EFSA deben cumplir los disruptores para ser considerados como tales: actividad endocrina, adversidad y causalidad entre dicha actividad endocrina y el efecto adverso. (EFSA 2013).

EFSA ha adoptado la definición dada por la OMS de Disruptor endocrino como aquella sustancia exógena o mezcla que altera la función del sistema endocrino y, por lo tanto, causa efectos adversos sobre la salud en un organismo intacto, o en su progenie, o en subpoblaciones (WHO / IPCS, 2002).

Analizando la propia definición, queda patente que lleva implícitos dos condicionantes muy importantes que dificultan la investigación:

- **La adversidad**, es decir que tiene que demostrarse su efecto negativo sobre el órgano diana en cuestión sin bastar la simple actividad hormonal.

Nos remitimos por tanto a la última definición de Efecto adverso adoptado por la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, 2013) y previamente emitido por la OMS, que reza así: "Cambio en la morfología, fisiología, crecimiento, desarrollo, reproducción o esperanza de vida de un organismo, sistema o subpoblación, que resulta en una disminución de su capacidad funcional, dificulta su capacidad para compensar estrés adicional o aumenta la susceptibilidad a otras influencias".

- Dicha adversidad debe demostrarse en **organismos intactos**, es decir que los estudios que prueben dicha causalidad *in vivo* son condición sine qua non y además deben ser estudios transgeneracionales.

Interesa hacer hincapié en el concepto de adversidad y recalcar la diferencia con lo que puede representar la acción o modulación endocrina.

Tal y como incide EFSA en una de sus últimas opiniones (EFSA, 2013), hay que diferenciar a los disruptores endocrinos de las substancias con actividad endocrina que la propia agencia definió en 2010 como "cualquier químico que interactúa directa o indirectamente con el sistema endocrino y por consiguiente produce un efecto en el propio sistema, o bien en sus órganos o tejidos diana."

Así, vemos que no toda interacción lleva pareja una respuesta adversa. Por otra parte hay que considerar la plasticidad de la homeostasis endocrina caracterizada por su capacidad de retroalimentación compensatoria, la adversidad solo puede ser considerada como tal cuando el organismo no es capaz de compensar la exposición a estas substancias. (EFSA, 2012b)

Por otra parte, para poder valorar estas substancias habría que determinar todos los posibles efectos adversos sobre cada órgano diana y cuando entramos en el ámbito del sistema endocrino, todos los órganos deben ser considerados como órganos diana o puntos finales. La identificación de los puntos finales es sumamente compleja pues si nos remitimos a las definiciones de WHO o de US EPA "El sistema endocrino se considera un sistema interrelacionado que influye sobre prácticamente todas las células, órganos y funciones del organismo. Regula igualmente, a través de numerosos mensajeros químicos, muchas funciones vitales como metabolismo, crecimiento y desarrollo así como la función tisular o el comportamiento."

La gran complejidad del sistema endocrino, y el hecho de que su influencia sobrepase el límite de los órganos y células que forman parte del propio sistema interrelacionándose con los sistemas inmunológico y nervioso, es el motivo por el cual hay expertos que proponen acrónimo "Sistema Neuro-inmuno-endocrino" para englobar todos su espectro de actuación.(EFSA, 2012a)(UE, 2011).

A su vez tanto los efectos adversos como los mecanismos de actuación pueden estar condicionados por la **dosis**.

### **3.1.4 EXPOSICIÓN AL BISFENOL-A A TRAVÉS DE LA DIETA.**

Es difícil estimar el riesgo del Bisfenol-A debido exclusivamente a la alimentación ya que tratándose de un contaminante ambiental, además de la vía oral, el ser humano puede estar expuesto por otras vías como la cutánea, o la respiratoria, lo que complica la evaluación real del riesgo.

En 2006 EFSA consideró que la dosis oral era la exposición más pertinente para basar la evaluación del riesgo (EFSA, 2006a). No obstante, para realizar estas evaluaciones, el Grupo de Trabajo de Disruptores Endocrinos de la CE, manifiesta que es necesario armonizar las investigaciones en este campo con ensayos validados por la Organización para el comercio y desarrollo económico (OCDE) y reconoce la necesidad de que EFSA se relacione con otros organismos para llevar a cabo investigaciones que contemplen otras vías de exposición además de la oral a través de los alimentos (EFSA, 2010a).

Para la evaluación del riesgo de BPA a través de distintas vías de exposición, ANSES calcula que un 84% es debido a la alimentación, mientras que la vía respiratoria contribuye en un 12% y la ingestión de polvo contaminado con BPA representa tan solo un 4% (ANSES, 2013). Anteriormente, y en base a una revisión a nivel internacional de estudios de exposición, se demostró que la principal vía de exposición es la oral por vía alimentaria y se estimó que suponía un 90% de la exposición total (Geens et al., 2012)

En los últimos años se han realizado diversas estimaciones del grado de exposición de la población al BPA, arrojando diversos resultados en función del procedimiento utilizado para valorarlo.

La concentración en orina es el biomarcador más fiable para estimar indirectamente la exposición total, siendo preferible utilizar la colección de 24 horas y referenciarlo a la creatinina para evitar el factor dilución.

Partiendo de la concentración de BPA presente en orina, se han realizado estimaciones de exposición total. Así, partiendo de unos niveles medios de BPA en orina de 2,5 µg/l en adultos, la estimación de los niveles de exposición total son del orden de 0,033 µg/kg/d de BPA en este grupo poblacional. (ANSES, 2011). Otros estiman que tal concentración urinaria de BPA total puede variar entre 0,11 y 0,51 µg/l (Vandenberg et al., 2010). En España, en un estudio de mujeres embarazadas partiendo igualmente de muestras de orina, estiman una concentración media de 2,2 µg/l . (Casas et al., 2011).

Otros autores han realizado la estimación de exposición atribuible a la alimentación partiendo de la premisa de que es la fuente principal de exposición. Así, en función de los alimentos considerados, es decir según se trate de estudios de dieta total o estimaciones basadas en el consumo de conservas, los datos arrojados son muy variables.

La estimación probabilística de exposición al BPA a partir de estudios de dieta total en función de datos de concentración de BPA en las distintas bebidas y alimentos consumidos en Canadá arrojó una cifra de 0,055 µg/kg/d de media en toda la población excluyendo niños. (Health Canada, 2012) En Francia, partiendo igualmente de un estudio de dieta total, se estima una exposición media para adultos mayores de 18 años entre 0,038 y 0,040 µg/Kg<sub>pc</sub>/d (ANSES, 2013)

La estimación de exposición al BPA a través de la dieta para la población adulta realizada por EFSA en 2006 fue de 1,2 µg/Kg<sub>pc</sub>/d. Dicha estimación se basó en valores medios para comida enlatada de 50 µg/Kg y de 10 µg/Kg para bebidas en lata asumiendo una ingesta diaria de 1 Kg de comida y 2 l. de bebida. A esta ingesta se puede añadir la debida al menaje de policarbonato estimando una exposición potencial de 15 µg BPA /d equivalente a 0,25 µg/Kg<sub>pc</sub>/d asumiendo que se produce una migración desde el menaje plástico de 5 µg/Kg de comida o bebida. Sumando ambas fuentes la exposición total es de 1.45 µg/Kg<sub>pc</sub>/d (EFSA, 2006a)

La exposición al BPA por vía alimentaria para población adulta norteamericana calculada en 2009 por la FDA se estimó en 0.19 µg/kg<sub>pc</sub>/d, basada en información bibliográfica sobre contenidos en BPA (con una concentración media de 22 ppb en comida enlatada y con un factor de consumo de 0,17. (US FDA, 2009). En la revisión realizada por Nassouri et al. en 2012 citan una estimación de consumo de BPA a través de las conservas de 6,6 µg/kg/d para la población americana y de 1,5 para la francesa.

## **Exposiciones concomitantes al BPA**

Por otra parte hay que considerar que además de la aportación de Bisfenol-A debida a materiales en contacto (policarbonatos y resinas Epoxi), se debe considerar la exposición a substancias naturales presentes en alimentos, así como a otros disruptores endocrinos.

Entre los disruptores endocrinos naturales encontramos nitratos, isoflavonas como la procedente de la soja, de conocida actividad estrogénica, las zearalenonas producidas por contaminación fúngica del Genero Fusarium o bien la glicirricina del regaliz que potencialmente puede alterar el sistema hormonal de los mineralocorticoides. Algunas de ellas pueden entrañar un gran riesgo pese a la buena imagen que se tenga de ellas.

Estimar el impacto acumulado producido por varias substancias a través de distintas vías de exposición supone un gran reto y discriminar el efecto producido por una sola de ellas eliminando el efecto de las otras no es fácil. Según la Agencia Danesa de Protección ambiental, tras haber calculado el riesgo de diversas substancias con actividad estrogénica, considera que la contribución del BPA es despreciable mientras que las substancias más problemáticas son ciertos parabenos utilizados en productos cosméticos como las cremas de protección solar.

Para poder modelizar la interacción del conjunto de substancias el programa americano Tox 21 creado a raíz del informe de la National Academy of sciences titulado « Toxicity testing in the twenty-first century: a vision and a strategy » intenta identificar test simples para identificar las vías de actuación toxica más frecuente (unas veinte). Posteriormente intentará modelizar las interacciones entre las vías identificadas.

## **Influencia de las condiciones de almacenamiento de las conservas**

El Bisfenol-A, tiene una presencia variable según el tipo de alimento pero su principal fuente de origen, tal como se ha indicado anteriormente es la migración desde los envases. (AFSSA, 2010) (US FDA, 2009).

En lo referente a la aportación debida a la migración de Bisfenol-A procedente del envase, EFSA's Scientific Panel on Food Contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF) establece un límite de migración de BPA de 0,6 mg/Kg alimento.

Ya hace unos años, los expertos reconocieron que los valores de migración estaban condicionados por distintos factores entre los que se incluyen el tiempo y temperatura de calentamiento, así como el tipo de alimento. (EFSA, 2006a) (US FDA, 2009).

En el caso del policarbonato (PC) hay una correlación directa entre la magnitud de la migración y el aumento de tiempo de contacto, temperatura y pH. Al parecer, el

efecto de la temperatura es debido al aumento del pH del agua hirviendo por evaporación del CO<sub>2</sub>. De cualquier modo, el contacto de alimentos a altas temperaturas (ej. agua hirviendo para preparar biberones) aumentaba la migración. Razón por la que se ha prohibido su comercialización. Igualmente el desgaste del envase propio del uso favorece el desprendimiento de este monómero.

En lo que respecta a las latas de conserva, según diversas fuentes (FAO/WHO, 2010c) (Goodson et al., 2004) (Munguía López et al., 2005), la migración del BPA al alimento se produce en 89-100% durante el procesamiento de la lata. Este fenómeno guarda relación directa con el tiempo y temperatura a que son sometidos estos envases. En lo que respecta a ésta última, está condicionada por el calentamiento a altas temperaturas (superior a 105°C), de forma que si el tratamiento se reduce a 80°C (Pasteurización) la concentración de BPA se puede reducir en dos tercios.

Una vez procesada la lata, la migración no aumenta ni por daño en la propia lata ni por las condiciones de almacenamiento.

La migración depende de las características del alimento:

- . Es menor en bebidas que en alimentos
- . Menor en frutas que en conservas vegetales
- . Las mayores migraciones se producen en alimentos grasos

En un estudio realizado variando las condiciones de almacenamiento de las latas, se demuestra que no influyen en el contenido final de BPA independientemente de las características del alimento, de la temperatura y del tiempo de almacenaje así como de la integridad del recubrimiento interior. Entre otras situaciones valoró el almacenamiento a 40°C durante 3 meses o bien a 5° y 20°C hasta 9 meses. Igualmente consideró la posibilidad de cocinar en la propia lata y la sometió a temperaturas de cocción sin que esto supusiera cambios apreciables en la cantidad final de BPA. (Goodson et al., 2004)

### **3.1.5. ECOTOXICOLOGÍA**

El Bisfenol-A, pese a estar muy difundido entre los productos de uso habitual, no tiende a acumularse en el medioambiente, es decir no pertenece a los conocidos como POP's (Persistent organic pollutants). De hecho es una substancia de fácil degradación en condiciones aerobias.

Algunos países tienen datos parciales pero tal y como reconoce el informe global de la OMS "State of Science on ED" (WHO, 2013), a diferencia de otros contaminantes ambientales persistentes (POP's) o metales pesados, en el caso de los disruptores endocrinos menos persistentes como el Bisfenol-A faltan datos de niveles y de tendencia temporal de exposición.

Llegar a conocer cómo influyen en nuestra salud es complejo porque los disruptores endocrinos son muy ubicuos, cada vez son más numerosos, solamente se controlan unos pocos, las exposiciones son mixtas, se desconocen todas las vías de exposición y se sabe que ésta puede comenzar de forma temprana desde el mismo momento de la concepción. De hecho, el embarazo es una de las ventanas más sensibles de exposición así como la edad temprana, dados los hábitos infantiles como tocarlo todo y chuparse los dedos. Además, la globalización de nuestros mercados difunde la exposición que no siempre coincide con el punto de emisión al medioambiente, las restricciones legales modifican la exposición a estas substancias pero los efectos a largo plazo pueden aparecer una vez que desaparece dicha exposición.

## **3.2. CARACTERIZACIÓN DEL FACTOR DE PELIGRO**

### **3.2.1 TOXICOCINÉTICA Y TOXICODINÁMICA**

Pese a ser una substancia altamente prevalente en la población, no se trata de una substancia acumulativa sino que al contrario se elimina rápidamente por orina. Cuando se adquiere por vía oral, se transforma rápidamente en glucorónido de BPA en la fase inicial del metabolismo que tiene lugar en la pared intestinal y en el hígado. Esta forma conjugada que carece de actividad endocrina se elimina rápidamente en orina tras una vida media en sangre de 6 horas. (FAO/WHO, 2010a).

Experiencias realizadas en voluntarios demostraron que el pico máximo de excreción a través de la orina ocurre a las 2,75 horas post-ingesta (entre 0,75 y 5,75 h) Lo que supone un desfase de una hora desde su llegada a la sangre. No obstante, el BPA sanguíneo puede no ser detectable en ese mismo intervalo. (Teeguarden et al., 2011).

Su presencia constante tanto en sangre como orina es debida a la continua exposición al mismo, de la cual es objeto prácticamente toda la población de países desarrollados. Así, los más de 80 estudios de biomonitorización del BPA revisados por Vandenberg et al., ponen de manifiesto la elevada prevalencia (85,8%) del BPA en la población general, incluyendo cualquier rango de edad, sexo y nacionalidad. Ello se traduce en un riesgo por tal exposición interna de BPA no conjugado. (Vandenberg et al., 2010)

La biodisponibilidad del BPA por vía oral a través de la alimentación ha sido estimada por ANSES en su evaluación de riesgos en un 3% (ANSES, 2013) en base a que la concentración de la forma conjugada en sangre es del orden de 100 veces superior a la forma libre.

En concreto para el BPA, y a instancias de ANSES, se está desarrollando un modelo PBPK (Physiologically-based models for toxicokinetics) para poder caracterizar la biodisponibilidad del BPA por distintas vías. (ANSES, 2013).

La Toxicodinámica del BPA como del resto de disruptores endocrinos (DE) es poco conocida y las dificultades que presenta su estudio se describen más adelante al tratar los mecanismos de actuación en el apartado 3.2.4: Determinación de la relación Dosis-Respuesta.

### **3.2.2 ESTUDIOS DE ESTRUCTURA-ACTIVIDAD**

En el caso de los disruptores endocrinos, los estudios de estructura-actividad no tienen valor predictivo de su capacidad de producir efectos adversos. Se sabe que la estructura del BPA le confiere actividad estrogénica, pero el hecho de que su potencia sea muy inferior al 17 $\beta$ -Estradiol ha llevado a subestimar su efecto.

A instancias de EFSA, se han llevado a cabo interesantes estudios para valorar la utilidad de métodos informáticos basados en la estructura química de la substancia (Bassan et al., 2011). Por el momento se considera que la utilidad de los modelos QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) a la hora de valorar la actividad de los disruptores endocrinos es más que cuestionable. Queda mucho por conocer para que puedan ser aplicados en una evaluación de riesgo y de hecho en el último informe de 2013 EFSA se pronuncia diciendo que pretender establecer un modelo de QSAR para los DE es una meta irreal.

### **3.2.3 DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA**

En términos generales los tóxicos químicos siguen una curva dosis-respuesta monótona, sin embargo cuando se habla de disruptores endocrinos no siguen este principio, de forma que **a bajas dosis los efectos pueden ser mayores que a dosis altas.**

Puede definirse como no monótona aquella curva dosis-respuesta que cambia de signo dentro del rango de dosis examinada (EFSA, 2012a). Es decir, cuando las substancias siguen una curva dosis-respuesta no monótona (ej. con forma de U o de U invertida) no es aplicable a priori la tradicional afirmación de que es la dosis lo que hace al veneno “All substances are poisons. It’s the dose that makes the poison” (Paracelsus, 1493-1541)

Es por esta razón que en la investigación de disruptores endocrinos interesa conocer los efectos a **baja dosis** y, a ser posible, interesa conocer el perfil de la curva a distintas concentraciones, manteniendo un intervalo entre ellas relativamente estrecho.

En concreto, en el caso del Bisfenol-A, la débil afinidad que presenta respecto a los receptores de estrógenos ER $\alpha$  y  $\beta$  no justifica los efectos observados a bajas dosis tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que induce a pensar en complejos mecanismos de actuación que no se limitan a la unión al receptor.

Además ciertos estudios muestran que las respuestas al BPA siguen **curvas no monótonas** que no se pueden explicar por la unión a un solo tipo de receptor y han buscado otros mediadores de los efectos producidos por la exposición al Bisfenol-A. En

efecto revisiones recientes (Alonso-Magdalena, 2012) encuentran evidencias de distintas rutas utilizadas por el BPA para producir efectos adversos en distintos tejidos, siendo la dosis mínima a la que se han observado efectos estrogénicos adversos de 0,1-1 ppm. Los mecanismos de acción no son tan solo la unión a receptores de estrógenos que disparan una cadena de efectos que finalmente actúan sobre DNA, sino también a través de factores de transcripción no relacionados con estos receptores o bien mediante la unión a receptores de otros neurotransmisores así como a los canales de iones. Así pues, según ellos actúa con la misma potencia que el E2(17 $\beta$  estradiol) sobre las neuronas cerebrales en desarrollo, así como células beta del páncreas. Por otra parte, también pueden tener capacidad de unión a receptores de otra hormonas, y así el BPA, además de unirse a los receptores de estrógenos, lo hace a los de hormona tiroidea antagonizando el efecto de la T3, también altera los perfiles del micro RNA (Nassouri et al., 2012).

La revisión de estudios a bajas dosis realizada recientemente por un grupo de expertos de ANSES considera válidas dos hipótesis para explicar esta relación no monótona: por un lado la pluralidad de receptores moleculares con distinta afinidad por el BPA y cuya activación depende de la dosis y por otra parte el retrocontrol positivo que es más elevado a altas dosis, como mecanismo adaptativo del organismo ante elevadas dosis de una substancia. La capacidad de homeostasis del sistema endocrino, que ya fue puesta de manifiesto anteriormente (EU, 2011), proporciona capacidad compensatoria frente a distintas perturbaciones endocrinas. Por tanto, para valorar realmente el efecto adverso no basta considerar la respuesta absoluta sino la relativa, al considerar la respuesta de control del propio sistema endocrino. Si bien la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) reconoce la necesidad de determinar el umbral entre la modulación endocrina y efecto adverso, no ha podido por el momento establecer un criterio objetivo (EFSA, 2013).

Entre las 22 relaciones causa-efecto no monótonas, considera aceptable las relacionadas, entre otras, con: proliferación de células de adenocarcinoma prostático humano, la actividad sexual y el metabolismo lipídico y glucídico. (ANSES, 2013)

### **3.2.4. ESTÁNDARES DE SEGURIDAD**

El BPA se considera que es un tóxico con umbral y por tanto se ha fijado una dosis segura a la que no se han observado efectos adversos o NOAEL (Non observed adverse effect level).

Los estándares de seguridad del BPA han sido reiteradamente cuestionados pero desde el 2002 no han sido modificados, de forma que a criterio tanto de EFSA como de la FDA se mantiene hasta la fecha la NOAEL de 5 mg/Kg/d.

No obstante, y dado que EFSA ha hecho un llamamiento a su Panel de expertos de materiales en contacto con los alimentos (CEF Panel) para que se pronuncie al respecto antes de noviembre del presente año, este estándar e incluso la metodología en el análisis de riesgo es susceptible de ser modificado. Por el momento hay Agencias de seguridad alimentaria como ANSES que han emitido su juicio al respecto introduciendo interesantes novedades como es la aplicación de una NOAEL distinta en función del punto terminal estudiado y de la ventana de exposición.

La evaluación de Riesgo publicada por ANSES es aplicable tan solo a mujeres embarazadas en relación con a la exposición del feto, y no aporta NOAEL específicas para los puntos terminales a desarrollar en adultos por exposición oral durante dicha etapa. Por ello, se ha adoptado la NOAEL que de forma general ha sido admitida por las distintas agencias de 5 mg/kg/d para este escenario del estudio. Por otra parte, haciendo eco de las novedades aportadas por la Agencia francesa se han contemplado los criterios que propone para mujeres embarazadas por los efectos a desarrollar en el feto y que son 50 µg/kg/d para efectos sobre cerebro y comportamiento, 100 para efectos sobre el aparato reproductor femenino, 87 para metabolismo y obesidad y 25 para efectos sobre la glándula mamaria (ANSES, 2013)

No se descarta la posibilidad de que a finales de año EFSA emita un criterio distinto al reconocido hasta la fecha, a la luz de las novedades aportadas por distintas fuentes y que no es sino la consecuencia de la constante evolución en que se encuentra la evaluación de riesgos de estas substancias del que vamos a recordar los hitos más importantes:

En 2006, EFSA estableció un valor de NOAEL de 5 mg/kg/d a partir de estudios de toxicidad general, por vía oral, en dos generaciones practicados en roedores. A partir del cual se fijó la dosis diaria admitida (TDI) (DJT) (IDA) actual en 0,05 mg/kg/d (50µg/kg/d) considerando un Factor de incertidumbre (FI) de 100 que contempla las diferencias toxicocinéticas entre los animales de experimentación (roedores) y la especie humana así como las diferencias individuales entre seres humanos. Se eliminó a partir de este momento el FI de valor 5 debido a incertidumbres en la recogida de datos que suponía un factor de incertidumbre total de 500 y que había sido aplicado temporalmente por la propia Agencia en 2002. A falta de estudios que demuestren efectos adversos por debajo de estas dosis, EFSA se ratificó por última vez en 2010 (EFSA, 2010a). No obstante la continua investigación a niveles inferiores podría suponer una revisión de la dosis admitida por esta Autoridad.

El informe sobre los efectos en la salud de la Agencia francesa (ANSES, 2011a) concluía sin evidencias científicas de que el Bisfenol-A a dosis inferiores a la dosis diaria admitida fuera nocivo para las personas, aunque las evidencias confirmadas en animales hacían sospechar que así fuera. Por esta razón recomendaba evitar la exposición en lactantes, niños de corta edad, embarazadas y mujeres en periodo de

lactancia. Dicho informe, cuestionaba la actual NOAEL establecida por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y solicitaba que ésta se pronunciara al respecto. La falta de evidencias científicas y el hecho de que la identificación del peligro conducida por ANSES incluyese todas las vías de administración y no solo la debida a la dieta, mantuvo a EFSA firme en su decisión de aceptar la NOAEL establecida en 2006 y ratificada en el 2010.(EFSA, 2011a)

#### Criterios de seguridad en vigor

EFSA considera el BPA como un tóxico con umbral, en el que hay una dosis sin respuesta o NOAEL de 5mg/kg/d basada en efectos de toxicidad general por vía oral, a través de ensayos transgeneracionales en roedores.

Considerando un factor de incertidumbre (FIs) de 100 que se desglosa de la siguiente manera:

- Un factor de 10 debido a la variabilidad interespecie
- Un factor de 10 debido a la variabilidad individual

La dosis de Referencia admitida por EFSA hasta la fecha es de: **IDA= 50µg/ kg pc /d**

No obstante, siguiendo el criterio propuesto por primera vez por la Agencia francesa en su evaluación de Riesgos recientemente publicada, debería añadirse un factor de incertidumbre suplementario de valor 3, justificado por la existencia de relaciones no monótonas. (ANSES, 2013).

Así, resulta una Dosis de Referencia (RfD) también conocida como Dosis diaria Tolerable (IDT), o dosis diaria admitida (IDA) de **16,7µg/ kg pc /d**.

Para este estudio, y tomando como referencia la Evaluación de Riesgos recientemente publicada por ANSES, aparte de la IDA admitida por EFSA, se ha tomado un Margen de seguridad (MOS) de 300 incluyendo un factor de incertidumbre de 3, justificado por la existencia de dosis-respuesta no monótonas que se añade a los tradicionales FI inter e intraespecie. De este modo la dosis diaria admisible pasaría de 50 µg/kg/d a 16,7 µg/kg/d, que es una dosis de referencia más conservadora.

De este modo la Evaluación realizada contempla ambos criterios de Referencia.

### **3.3 ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO**

#### **3.3.1. ESCENARIO 1:** **EXPOSICIÓN AL BPA A TRAVÉS DE LA DIETA ESPAÑOLA**

##### **3.3.1.1. ESTIMACIÓN DE EXPOSICIÓN EN POBLACIÓN ADULTA ESPAÑOLA**

Partiendo de los datos de consumo medio ofrecidos en la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española se han ponderado 414 alimentos, cuantificados en mg de alimento sólido y en ml de bebidas, por persona y día.

A cada uno de ellos se le ha asignado una concentración de BPA cuantificada en  $\mu\text{g}$  por kg de alimento y obtenida de una sola fuente de información (ANSES, 2013). Dado que para alimentos líquidos se desconoce la cuantía por unidad de volumen, se asume un error de cálculo despreciable al no haberse considerado la densidad de cada una de las bebidas.

La relación de alimentos debidamente ponderados se presenta en el ANEXO 1.

##### **Cálculo de Ingesta estimada**

Ingesta diaria estimada (IDE) = Concentración BPA ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )  $\times$  Consumo individual (gr) / 1000

La ingesta media diaria de BPA estimada para la población española es de **3,947  $\mu\text{g}$  diarios por persona**.

La distribución por el tipo de alimento es la siguiente:

<b>Grupos de alimentos</b>	<b>BPA Medio (<math>\mu\text{g/kg/día}</math>)</b>
Productos del mar o relacionados	1,506
Verduras y vegetales	0,897
Carne y productos cárnicos	0,823
Cereales	0,263
Bebidas sin incluir Leche	0,132
Leche, lácteos y sustitutivos de la leche	0,105
Frutas y productos fructícolas	0,099
Miscelánea	0,052
Grasas y aceites	0,028
Huevos y Ovoproductos	0,028
Azúcar y productos azucarados	0,012
Frutos secos y semillas oleaginosas	0,001
<b>TOTAL</b>	<b>3,947</b>

Tabla 1: Aportación a la Ingesta diaria de BPA de cada grupo de alimentos de la dieta española

Antes de detallar la aportación de cada grupo de alimentos se expone la comparativa entre la cantidad, en peso, de cada tipo de alimento consumido diariamente y la aportación de cada uno de ellos a la ingesta diaria de BPA, que puede contemplarse en la siguiente gráfica:

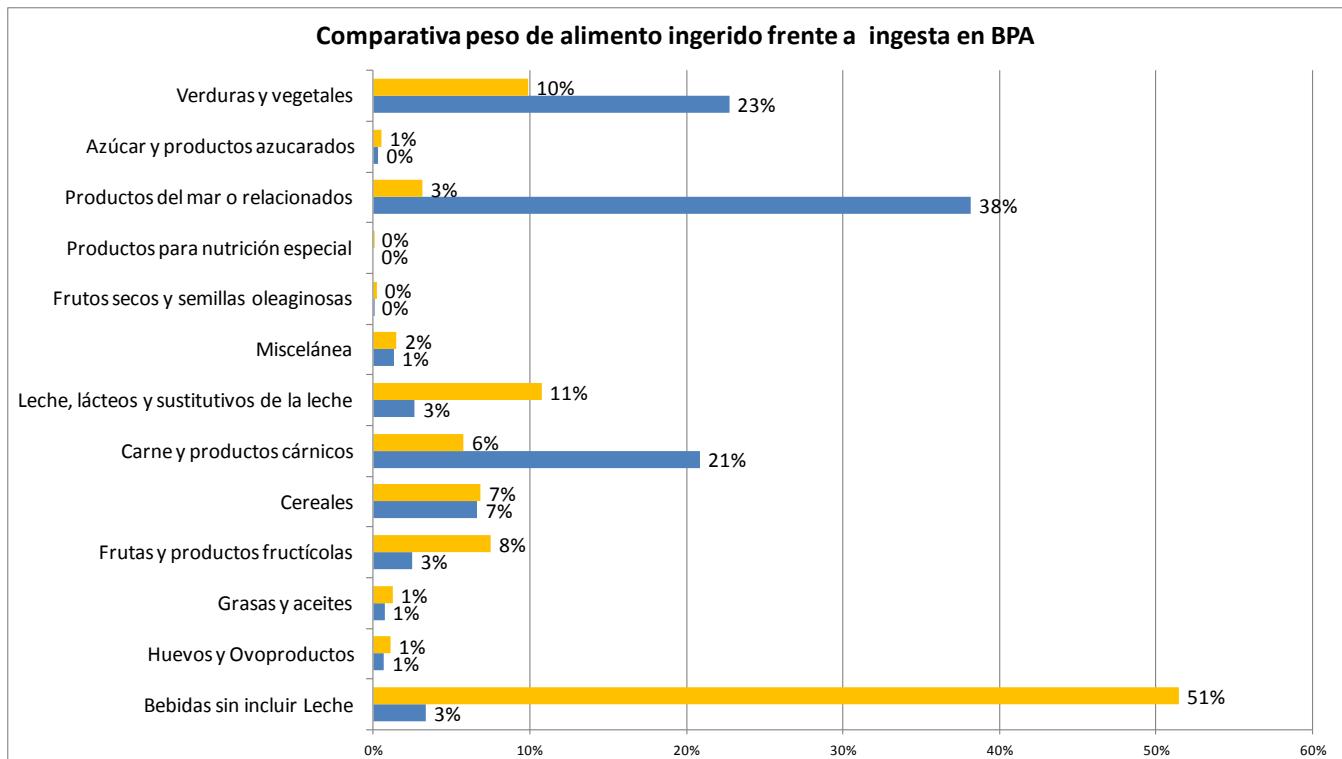


Figura 1: Comparativa porcentual entre los pesos ingeridos de cada grupo de alimentos frente a la aportación de BPA de cada uno de ellos. Estudio de dieta total española en población adulta.

Según los datos aportados por la ENIDE, la ingesta diaria de alimentos suma 2835,39 gr de peso medio diario. De ellos, las bebidas excluyendo la leche, suponen poco más de la mitad (51,7%) del peso con 1458,34 gr ó ml del total de la dieta y se ha estimado que aportan por persona y día 0,13 µg de BPA (3,3%). Mientras, los alimentos sólidos suman 1377,05 gr diarios y aportan 3,81 µg de BPA/d (96,7%)

Por orden de contribución a la IDE se encuentran en primer lugar los pescados (38%), en segundo las verduras y hortalizas (23%) seguidas en tercer lugar por los productos cárnicos (21%).

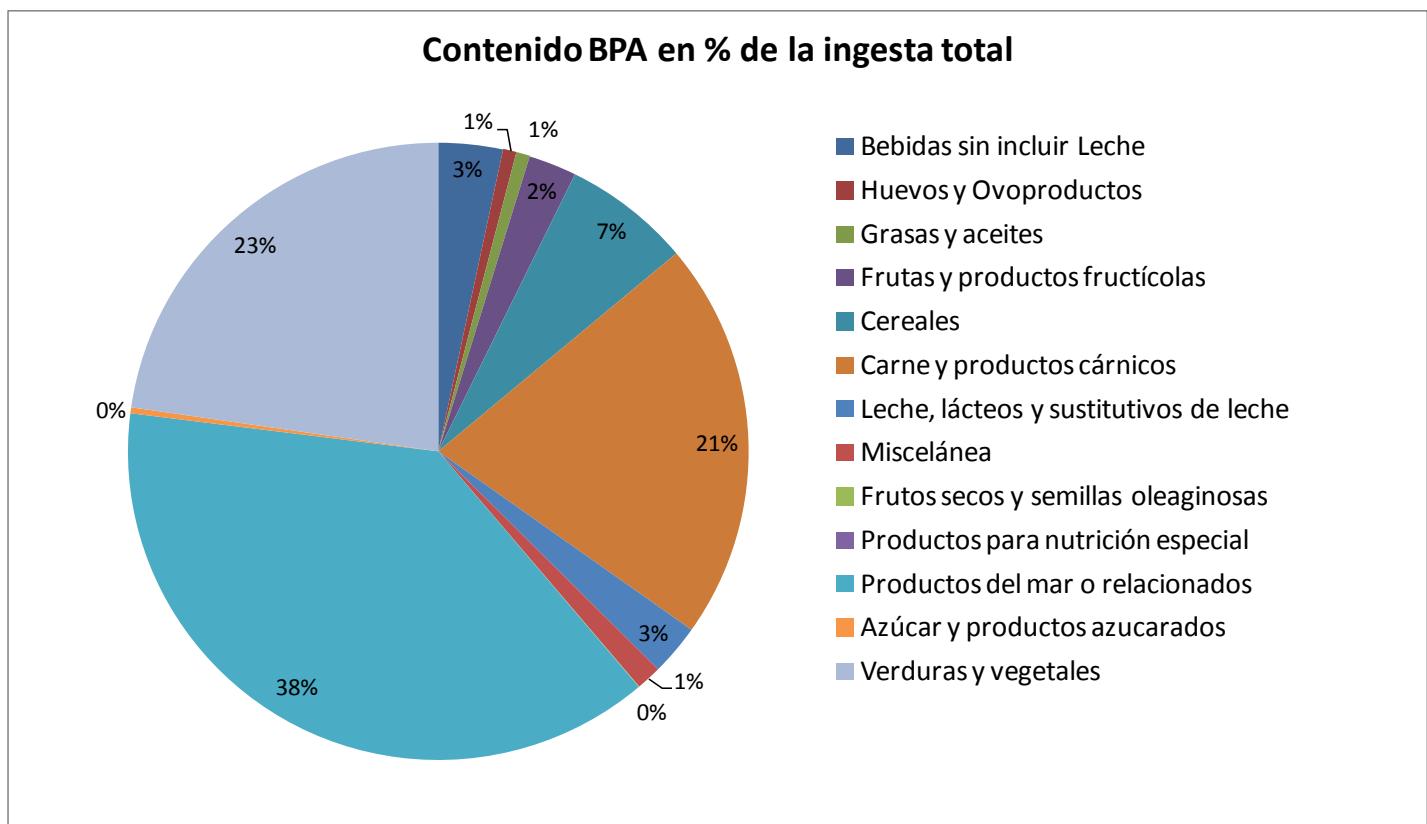


Figura 2. Contribución porcentual de cada grupo de alimentos a la ingesta diaria de BPA. Estudio de dieta total española

Aunque se sabe que los alimentos enlatados son la principal fuente de exposición al BPA, no se ha podido calcular la cantidad que representan las conservas de alimentos en el total de la dieta española ya que la información facilitada por la encuesta ENIDE no proporciona detalles sobre la forma de presentación de los alimentos. De hecho,

solo constan los consumos de un número muy limitado de conservas, 21 en total, tales como maíz, espárragos, paté y diversas conservas de pescado y de vegetales que en conjunto solamente suman 18,65 gr y aportan 0,716 µg de BPA diarios.

De ellas la más importante es la conserva de atún que aportaría 0,528 µg/d de BPA frente a los 0,077 µg/d del resto de conservas de pescado. Va seguida del maíz con 0,086 µg/d y en tercer lugar el paté con 0,0126 µg/d

Hay que hacer constar que por un error en la encuesta ENIDE no se ha podido valorar una conserva ampliamente representada en todos los hogares españoles como es el tomate en conserva. Según este banco de datos la cifra de consumo de este producto es nula (0,00gr/d), extremo que solo puede ser achacado a un error.

A continuación se expone con detalle la cotribución de cada grupo de alimentos:

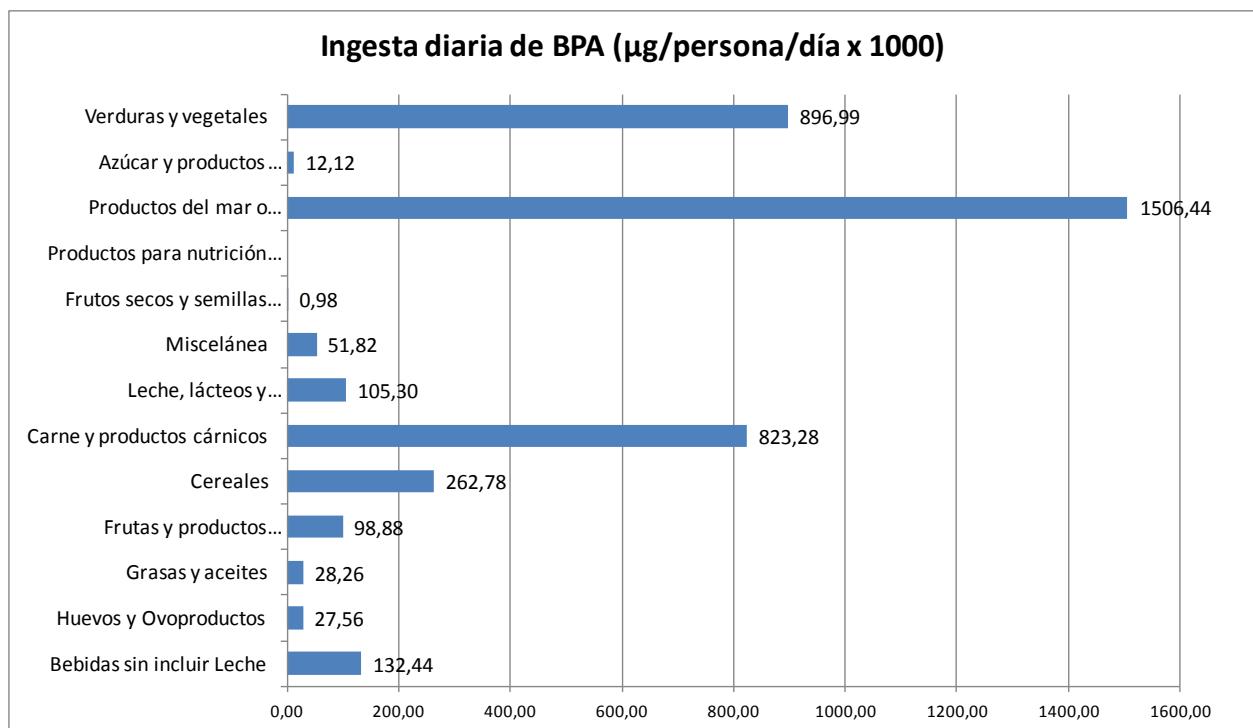


Figura 3: Aportación de BPA de cada grupo de alimentos a la Ingesta diaria (µg/d x 1000) Estudio de dieta total en población española adulta

Los **pescados**, que en la cesta de la compra suponen un 3% del peso diario, aportan un total de 1,506 µg/d que representa el 38 % de la Ingesta Diaria Estimada (IDE) de BPA.

La contribución de cada uno de estos productos de la pesca a la dieta diaria así como el aporte de BPA cada uno de ellos se resume en la tabla siguiente:

PRODUCTO DE PESCA	CONSUMO DIARIO (gr/d))	APORTE DIARIO BPA ( $\mu$ g/d)
Pescados blancos	43,30	0,722
Pescados Azules	16,06	0,063
Marisco	13,61	0,113
Conservas, ahumados y otros	14,60	0,606

Tabla 2: Aportación de BPA a la IDE de los productos de pesca de la dieta española

Vemos por tanto, que las conservas de pescado, con 0,60  $\mu$ g/d, representan el 40% de la aportación de BPA a la IDE del total de los productos pesqueros.

De los 13,03 gr de conservas de pescado consumidos por persona/día, 11,36 gr corresponden al **atún**, por tanto de los 0,60  $\mu$ g/d de BPA aportados por el total de estas conservas, 0,53  $\mu$ g/d, es decir (87 %) es aportada por esta especie.

Le siguen las **verduras y hortalizas** cuyo peso es el 10% de los alimentos ingeridos a diario y que con su aportación de 0,897  $\mu$ g/d suponen el 23% de la IDE de BPA.

En lo referente a este grupo de alimentos, tal y como se ha dicho anteriormente, no se dispone de datos muy exhaustivos de su consumo en conserva, así que solamente son atribuibles 0,0052  $\mu$ g/d para el conjunto de patata cocida, remolacha, zanahoria, espárragos, y alcachofa. Mención aparte merece el maíz con una aportación de 0,082  $\mu$ g/d.

A parte, podría suponer un peso importante de hasta 0,412  $\mu$ g/d a sumar a las cifras anteriores, las conservas tanto de guisantes, como judías o habas. No obstante esta estimación no es fiable porque no discierne los consumos en fresco y en conserva y se han valorado en su conjunto. Así pues, al no disponer de datos concretos de comercialización de estas conservas no se pueden extraer conclusiones.

Por otra parte el conjunto de frutas en almíbar concretamente melocotón, piña y macedonia, aportan 0,0003  $\mu$ g/d.

Las **frutas** en su conjunto, se ha estimado que aportan el 3% de la IDE de BPA (0,099  $\mu$ g/d) y el 8% del peso de la cesta de la compra diaria.

Las frutas para las que se disponía del dato concreto de concentración de BPA según la fuente consultada, son a su vez las que tienen un mayor consumo, de forma que entre albaricoque, cerezas y guindas, fresas y fresones, kiwi, mandarina, manzana, melocotón, melón, naranja, pera, plátano, pomelo y uva representan el 81,6% del consumo total y se ha estimado que aportan 0,094  $\mu$ g/d, de los cuales dos tercios (0,064  $\mu$ g/d) son aportados por las naranjas que representan el 20% del peso total de las frutas anteriormente citadas..

En la dieta española las **carnes** representan el 21% y aportan 0,813 µg/d, siendo el conjunto de carnes rojas las que suponen una mayor contribución 0,572 µg/d, seguidas de carnes de ave 0,130 µg/d cifra que desciende a 0,066 µg/d para los embutidos y 0,013 µg/d para los fiambres. Dentro de los preparados de carne, el de mayor peso es el paté, que supone 0,013 µg/d

En cuarto lugar y con una representación del 7%, se encuentran los **cereales** y sus derivados alcanzando según esta estimación 0,262 µg/d.

En lo que respecta a **bebidas** los datos se resumen en la siguiente tabla

BEBIDAS	CONSUMO DIARIO (ml/d)	APORTE DIARIO BPA (µg/d)
Agua	1022	0,0047
Bebidas Alcohólicas	146,6	0,1
Zumos de frutas	55,9	0,0031
Refrescos	124,8	0,015
Otros	95,06	0,0084

Tabla 3. Relación entre consumos diarios de bebidas y la aportación de diaria de BPA de cada una de ellas según estudio de dieta total española

Entre todas las bebidas alcohólicas, las más ampliamente representadas en la cesta diaria son la cerveza, con un consumo de 99,2 ml que supone 0,0572 µg/d seguida del vino del que se consumen 37,7 ml y aportan 0,039 µg/d

En lo que a lácteos se refiere, aunque algunos sean alimentos líquidos, han sido ponderados aparte de las bebidas

PRODUCTOS LACTICOS	CONSUMO DIARIO (gr ó ml/d)	APORTE DIARIO BPA (µg/d)
Quesos	25,4	0,034
Productos fermentados	58,8	0,013
Postres lácteos	23,9	0,014
Leche	191,48	0,044

Tabla 4. Relación entre consumos diarios de productos lácticos la aportación de diaria de BPA de cada uno de ellos según estudio de dieta total española

Desglosando la información y destacando los productos que contribuyen en mayor medida a la ingesta diaria de BPA se sitúan el queso curado tipo manchego (0,030 µg/d), leche entera (0,022 µg/d), yogures (0,012 µg/d) y derivados tipo natillas ó flanes (0,011 µg/d).

### Dosis interna ó Ingesta estimada por kg de peso corporal

$$DI_{alim} = \frac{1}{PC} \times \sum_{alim:i} (C_{alim:i} \times Q_{alim:i})$$

DI<sub>alim</sub> : Dosis interna diaria por ingestión de alimentos ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}_{pc}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )

PC: Peso Corporal ( $\text{kg}_{pc}$ )

C<sub>alim:i</sub>: Concentración de substancia en el alimento i ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )

Q<sub>alim:i</sub>: Cantidad de alimentos i ingerida ( $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ )

Considerando un peso medio de hombre adulto de 70 kg la dosis correspondiente por Kg de peso corporal es de **0,056  $\mu\text{g}/\text{kg}_{pc}\cdot\text{d}$**

Considerando un peso medio de mujer adulta de 60 kg la dosis correspondiente por kg de peso corporal es de **0,066  $\mu\text{g}/\text{kg}_{pc}\cdot\text{d}$**

### **3.3.1.2. CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO**

#### **3.3.1.2.1. Caracterización del Riesgo para la salud de Adultos por consumo de dieta española**

##### **Índice de Peligrosidad**

$$\text{Índice de peligrosidad (IP)} = \frac{\text{Exposición media } (\mu\text{g/Kgpc/día})}{\text{Ingesta diaria admitida (IDA)}}$$

Considerando la IDA admitida por EFSA de 50 µg/Kg<sub>pc</sub>/d

El IP es de **0,0011** para hombres y **0,0013** para mujeres

Teniendo en cuenta la IDA que contempla un FI=3 (por la relación dosis-respuesta no monótona), su valor sería de 16,7µg/Kg<sub>pc</sub>/d

El IP es de **0,0033** para hombres y **0,0039** para mujeres

Teniendo en cuenta que el criterio de aceptabilidad es

IP < 1 = Riesgo aceptable

IP > 1 = Riesgo no aceptable

Se considera que el consumo de la dieta española en relación a la exposición de BPA supone un riesgo **aceptable**.

##### **Margen de Seguridad**

$$\text{Margen de Seguridad (MOS)}: \frac{\text{NOAEL (mg/kg/día)}}{\text{Exposición(mg/kg/día)}}$$

MOS >100 = Riesgo aceptable

Considerando que la NOAEL es de **5mg/Kg/d** y la exposición de 3,947 µg/d, es decir: 0,056 µg/kg<sub>pc</sub>/d para hombres y 0,066 µg/kg<sub>pc</sub>/d para mujeres

El Margen de Seguridad es de 89.285 para hombres y 75.757 para mujeres y por tanto **aceptable**

### **3.3.1.2.2. Caracterización del Riesgo para la salud del hijo por exposición de la madre durante el embarazo por consumo de dieta española**

#### **Índice de Peligrosidad**

$$\text{Índice de peligrosidad (IP)} = \frac{\text{Exposición media} \ (\mu\text{g/Kgpc/día})}{\text{Ingesta diaria admitida (IDA)}}$$

En este caso consideramos los criterios de seguridad (NOAEL) propuestos recientemente para mujeres embarazadas por los efectos a desarrollar en el feto y que son 50 µg/kg/d para efectos sobre cerebro y comportamiento, 100 para efectos sobre el aparato reproductor femenino, 87 para metabolismo y obesidad y 25 para efectos sobre la glándula mamaria (ANSES,2013).

A partir de estas NOAEL diversas calculamos la Ingesta diaria admisible (IDA) pudiendo considerar un Factor de Incertidumbre de 100, que es el aceptado por EFSA o bien el Factor de incertidumbre más exigente propuesto por ANSES que incluye un factor 3 debido a los efectos a bajas dosis. Este último sería el criterio más conservador.

Así, resultan los siguientes Índices de peligrosidad para el feto por una exposición materna de 0,066 µg de BPA tal y como quedan resumidos en la tabla siguiente:

	NOAEL µg/kg/d	(FI=100)		(FI=300)	
		IDA µg/Kg <sub>pc</sub> /d	IP	IDA µg/Kg <sub>pc</sub> /d	IP
Desarrollo del cerebro y comportamiento	50	0,50	0,13	0,16	<b>0,41</b>
Efectos sobre el aparato reproductor femenino	100	1	0,066	0,33	<b>0,20</b>
Metabolismo y Obesidad	87	0,87	0,076	0,29	<b>0,23</b>
Glándula mamaria	25	0,25	0,26	0,083	<b>0,79</b>

Tabla 5. Índices de Peligrosidad (IP) para los distintos efectos adversos producidos por exposición alimentaria al BPA en periodo embrionario aplicando los criterios de Seguridad (NOAEL y FI) propuestos por ANSES. Estudio de dieta total española

El IP para el desarrollo cerebral y alteraciones en el comportamiento es de 0,41, el IP para el desarrollo de efectos sobre el aparato reproductor femenino es de 0,20, el IP para el desarrollo de alteraciones metabólicas y obesidad de 0,23 y finalmente el IP para el desarrollo de alteraciones estructurales en la glándula mamaria predisponentes para el desarrollo de cáncer de mama en la edad adulta de 0,79

Teniendo en cuenta que el criterio de aceptabilidad es

- IP < 1 = Riesgo aceptable
- IP > 1 = Riesgo no aceptable

Se considera que el consumo de la dieta española por madres embarazadas en relación a la exposición de BPA del feto supone un riesgo **aceptable** para cualquiera de los efectos sobre la salud del bebé.

### Margen de Seguridad

Margen de Seguridad (MOS):  $\frac{NOAEL \text{ (mg/kg/día)}}{\text{Exposición(mg/kg/día)}}$

MOS >100 = Riesgo aceptable

Considerando las distintas NOAEL para cada uno de los efectos y conociendo que la exposición es de 0,066  $\mu\text{g}/\text{Kg}_{pc}/\text{d}$  se obtienen distintos márgenes de seguridad que oscilan entre 378,7 y 1515

	NOAEL $\mu\text{g}/\text{kg}_{pc}/\text{d}$	MOS
Desarrollo del cerebro y comportamiento	50	757,5
Efectos sobre el aparato reproductor femenino	100	1515
Metabolismo y Obesidad	87	1318
Glándula mamaria	25	378,7

Tabla 6. Márgenes de Seguridad (MOS) para los distintos efectos adversos producidos por exposición al BPA en periodo embrionario, en función de los respectivos criterios de Seguridad (NOAEL) propuestos por ANSES. Estudio de dieta total española.

El Margen de Seguridad para cada uno de los efectos es superior a 100 y por tanto **aceptable**

### **3.3.2. ESCENARIO 2:**

#### **EXPOSICIÓN AL BPA A TRAVÉS DE RACIONES DE CAMPAÑA**

##### **3.3.2.1. ESTIMACIÓN DE EXPOSICIÓN AL BPA A TRAVÉS DE LAS RIC's**

Existen 5 menús y cada uno de ellos se compone de 3 elementos: desayuno (D) comida (A) y cena (B) cuya composición se detalla en el Anexo 2. Están diseñados para cubrir las necesidades diarias con una variedad que se repite cada 5 días. Se ha considerado por lo tanto, la ingesta diaria completa de cada uno de ellos.

Se ha calculado inicialmente el contenido de cada ingrediente de forma individual, para obtener posteriormente la ingesta diaria estimada, que equivale al sumatorio de contenido en BPA de la totalidad de ingredientes que componen cada menú

##### **Cálculo de Ingesta estimada**

$$\text{Ingesta diaria estimada (IDE)} = \text{Concentración BPA (\mu g/kg)} \times \text{Consumo individual (gr)} / 1000$$

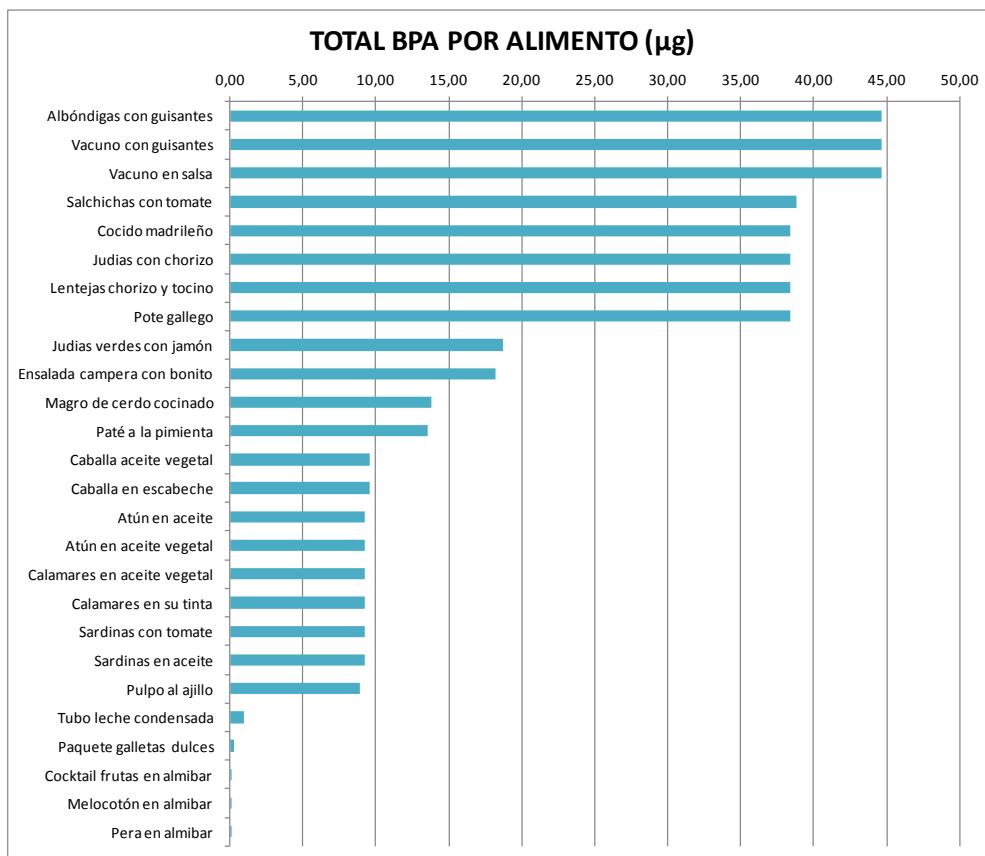


Figura 4. Estimación del contenido en BPA de cada uno de los ingredientes que componen las Raciones Individuales de Combate (RIC's)

El mayor contenido en BPA lo aportan las conservas cárnica (44,7 µg) seguidos de las conservas de legumbres (38,4 µg) y en tercer lugar las conservas de pescado que oscilan entre los 9,2 y 9,6. µg. Los detalles pormenorizados por alimento pueden verse en el Anexo 2.

#### **Contribución de desayunos, comidas y cenas de cada menú:**

Desayunos			Comidas			Cenas		
Menu	BPA	BPA medio	Menu	BPA	BPA medio	Menu	BPA	BPA medio
D1	1,3	1,3	A1	48,0	44,6	B1	61,3	61,1
D2	1,3		A2	47,6		B2	67,5	
D3	1,3		A3	47,6		B3	67,9	
D4	1,3		A4	47,6		B4	67,5	
D5	1,3		A5	32,0		B5	41,5	

Tabla 7. Estimación del contenido en BPA (µg) de cada módulo (Desayuno D, comida A y Cena B) de los 5 menús que componen las Raciones individuales de combate. RIC's.

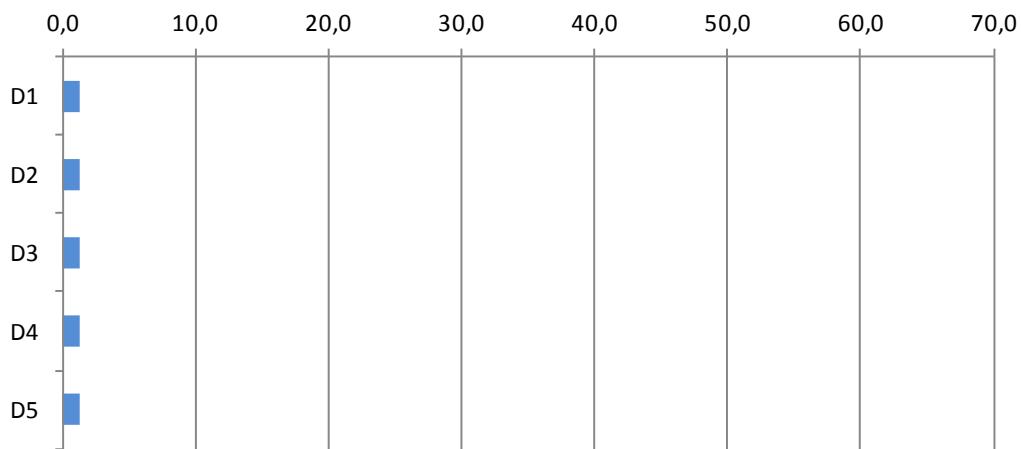
Es en las cenas donde encontramos un mayor aporte de BPA. Los menús B representan una media del 57 % de la ingesta diaria de BPA, seguido de los menús A que representan en total un 42%.

Tal y como puede observarse en los diagramas de sectores los menús tipo B-5 representan el 55%, con una aportación de 41.5 µg; el B-1 representa el 56% (61.3 µg) y los restantes representan el 58% cada uno con los siguientes: B-2(67,5 µg), B-3(67,9 µg) y B-4(67,5 µg).

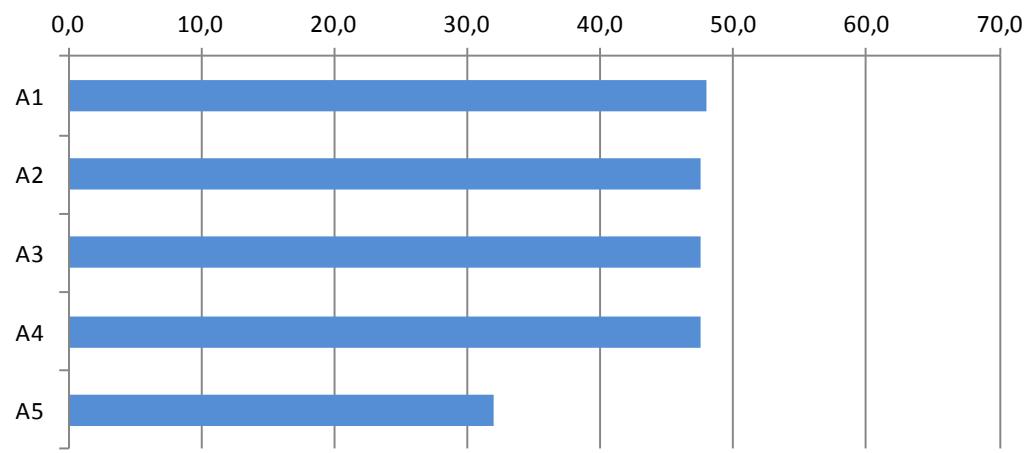
Le siguen las comidas, donde las conservas a base de legumbres suponen la principal aportación. Así las A-1 y A-5 representan un 43% de la ingesta diaria con 48µg y 32µg respectivamente, seguidas de las A-2, A-3 y A-4 representan un 41% del total, con un contenido de 47,6µg,

Los desayunos no representan más que entre el 1 y el 2% con un aporte de BPA de 1,3µg

### Contenido en BPA de los desayunos ( $\mu\text{g}$ )



### Contenido en BPA de las comidas ( $\mu\text{g}$ )



### Contenido en BPA de las cenas (µg)

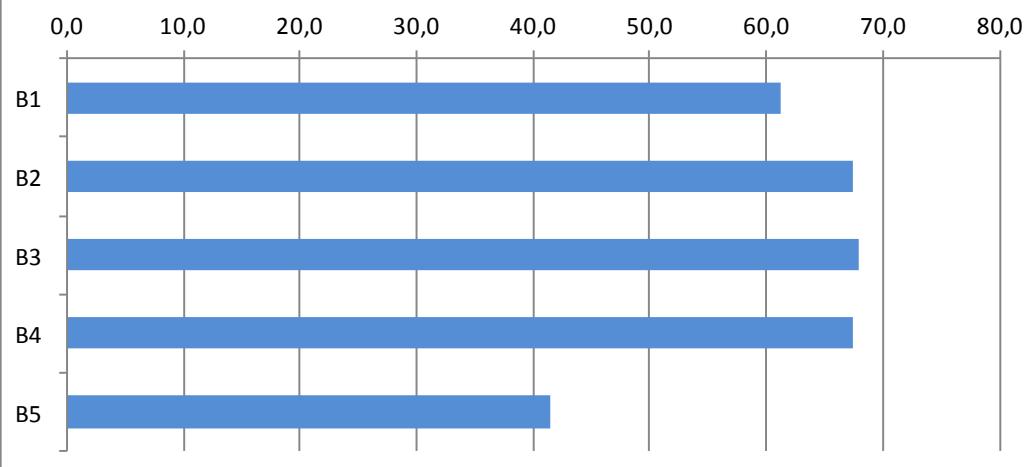


Figura 4. Estimación del contenido en BPA ( $\mu\text{g}$ ) de cada módulo (Desayuno D, comida A y Cena B) de los 5 menús que componen las Raciones individuales de combate.RIC's.



Figura 5 .Estimación de la contribución en BPA de los módulos D, A y B de cada tipo de menú de RIC's a la ingesta diaria total

Los datos parciales de presencia de BPA en cada una de las raciones son de 110,5 µg para el menú 1, 116,4 µg para el menú 2, 116,8 µg para el 3, 116,4 µg para el 4 y finalmente el 5º menú presenta el menor contenido que asciende a 74,8 µg

La ingesta media estimada es de **107 µg/d**, considerando la media de los 5 menús que componen las RIC's.

Menú tipo	Contenido BPA (µg)	Ingesta diaria BPA (µg/d)
Menú 1	110,5	110,5
Menú 2	116,4	116,4
Menú 3	116,8	116,8
Menú 4	116,4	116,4
Menú 5	74,8	74,8
Media	107	107

Tabla 8: Estimación del contenido en BPA por la totalidad de los ingredientes que componen cada menú y su equivalencia en la ingesta diaria en µg/d.

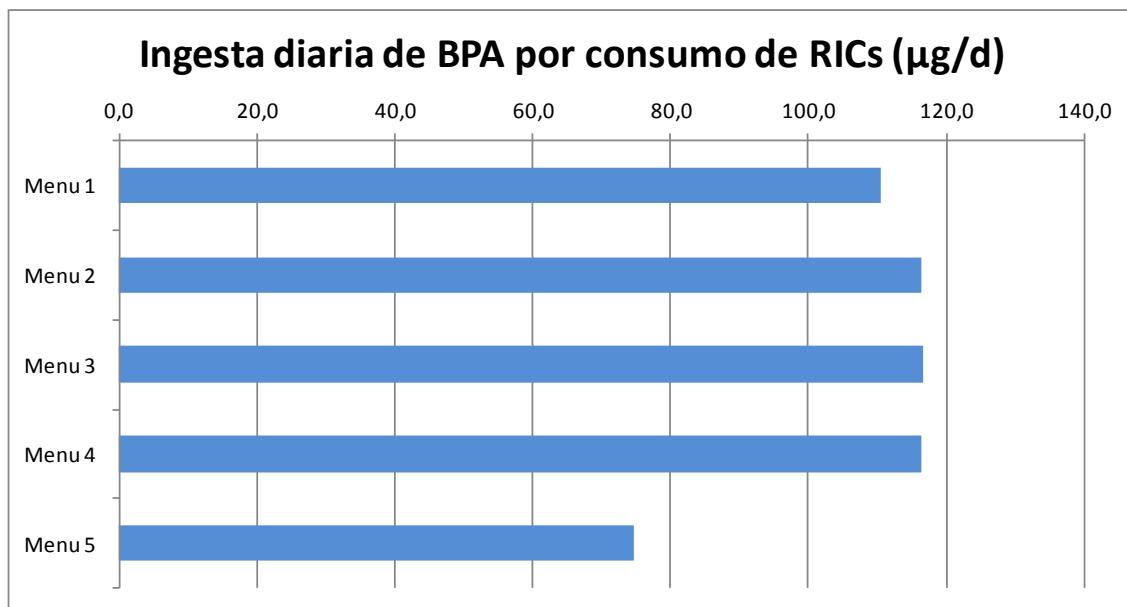


Figura 6: Estimación del contenido en BPA por la totalidad de los ingredientes que componen cada menú de Raciones Individuales de Campaña, en µg/d.

Dosis interna ó Ingesta estimada por kg de peso corporal

$$DI_{alim} = \frac{1}{PC} \times \sum_{alim:i} (C_{alim:i} \times Q_{alim:i})$$

$DI_{alim}$  : Dosis interna diaria por ingestión de alimentos ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}_{pc}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )

PC: Peso Corporal ( $\text{kg}_{pc}$ )

$C_{alim:i}$ : Concentración de substancia en el alimento i ( $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ )

$Q_{alim:i}$ : Cantidad de alimentos i ingerida ( $\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ )

Considerando un peso medio de hombre adulto de 70kg la dosis correspondiente por Kg de peso corporal es de **1,53  $\mu\text{g} / \text{kg}_{pc} / \text{d}$**

Considerando un peso medio de mujer adulta de 60kg la dosis correspondiente por kg de peso corporal es de **1,78  $\mu\text{g} / \text{kg}_{pc} / \text{d}$**

### **3.3.2.2. CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO**

#### Índice de Peligrosidad

$$\text{Índice de peligrosidad (IP)} = \frac{\text{Exposición media } (\mu\text{g/kgpc/día})}{\text{Ingesta diaria admitida (IDA)}}$$

Considerando la IDA admitida por EFSA de 50  $\mu\text{g/kg}_{\text{pc}}/\text{d}$

El IP es de **0,030** para hombres y **0,035** para mujeres

Teniendo en cuenta la IDA que contempla un FI=3 (por la relación dosis-respuesta no monótona)

El IP es de **0,09** para hombres y **0,11** para mujeres

Teniendo en cuenta que el criterio de aceptabilidad es

IP < 1 = Riesgo aceptable

IP > 1 = Riesgo no aceptable

Se considera que el consumo continuado de raciones de previsión es **aceptable**.

#### Margen de Seguridad

$$\text{Margen de Seguridad (MOS)}: \frac{\text{NOAEL (mg/kg/día)}}{\text{Exposición (mg/kg/día)}}$$

MOS >100 = Riesgo aceptable

Considerando que la NOAEL es de 5mg/Kg/d, y la exposición de 107  $\mu\text{g/d}$ , es decir 1,53  $\mu\text{g/kg}_{\text{pc}}/\text{d}$  para hombres y 1,78  $\mu\text{g/kg}_{\text{pc}}/\text{d}$  para mujeres,

El Margen de Seguridad es de 3268 para hombres y 2809 para mujeres y por tanto **Aceptable**.

### **3.4. INCERTIDUMBRES EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO**

- 1: El estudio no se ha realizado sobre datos reales obtenidos a partir de ensayos directos sobre los menús valorados sino que se ha aplicado un valor de impregnación de BPA obtenido a partir de datos bibliográficos obtenidos de otros alimentos aunque se ha considerado la pertenencia al mismo tipo de alimento y de envase.
- 2: Para efectos sobre la salud en población adulta se ha aplicado la NOAEL aceptada de forma general por falta de referencias específicas para esta ventana de exposición (edad adulta) y para estos puntos finales considerados (enfermedad metabólica y alteraciones reproductivas masculinas) ya que por el momento no hay datos específicos reconocidos por la comunidad científica ni propuestos por ninguna Agencia.
3. El riesgo estimado para los efectos sobre la salud del feto por exposición de la madre durante el embarazo se han hecho en base a criterios particulares de una Agencia que por el momento no están reconocidos por la Autoridad Europea de Seguridad alimentaria.
4. Dentro del estudio de dieta total, no ha podido estimarse el riesgo para casos ingestas elevadas de alimentos en conserva por falta de información de consumos específicos.
5. En el caso de las RIC's se ha considerado el consumo completo y exclusivo de estas raciones sin considerar el posible aumento de riesgo debido a la ingesta de bebidas en lata o a otros alimentos como son los ingredientes utilizados para la confección de ensaladas tales como maíz, aceitunas y otros encurtidos, atún, espárragos o zanahoria rallada ni tampoco se ha considerado la posible disminución de la exposición por sustitución de alguna conserva por embutido, pizzas y otro alimento preparado.
6. En cualquier caso se trata de una evaluación de riesgo basado exclusivamente en la exposición oral por alimentos, lo que puede suponer una subestimación del riesgo real por no haberse considerado otras vías de exposición del BPA.

## **4. DISCUSIÓN**

### **4.1. DIETA MEDIA ESPAÑOLA**

Con los resultados obtenidos, habiendo contemplado no solamente los criterios oficialmente reconocidos por la comunidad científica a nivel internacional sino también los nuevos criterios más exigentes propuestos por ANSES, no se puede afirmar que la dieta española media pueda entrañar peligro alguno para la salud ni de adultos ni de bebés por exposición durante su desarrollo fetal.

Evidentemente la metodología de trabajo no contempla situaciones extremas, es decir, aquellos individuos cuya alimentación esté basada en consumo de conservas, que son los productos con más alto contenido en BPA, ya que en tal caso podrían superar los Criterios de Seguridad anteriormente citados. En el caso del estudio francés no se partió de los consumos medios a nivel nacional, sino que se realizaron numerosas encuestas a título individual de donde se pudieron extraer distintos perfiles de consumidores, lo que lleva pareja su inclusión en el correspondiente percentil de exposición. En este estudio, con la base de datos utilizada, no es posible hacer tal precisión, pero dado que el estudio francés considera que en caso de consumos extremos de alimentos en conserva podrían superarse los índices de peligrosidad tolerables y dado que la exposición media en ambos estudios es similar, presumiblemente con la dieta española también podrían verse superados estos límites para el tipo de consumidores anteriormente citado.

La estimación de exposición media a través de la dieta que se ha obtenido es de 0,056 y 0,066 µg/kg<sub>pc</sub>/d para hombres y mujeres respectivamente. Este dato es congruente con lo que anteriormente han publicado otros autores respecto a la exposición total de BPA basándose en estudios de dieta total, como el reciente estudio francés que estima una media entre 0,038-0,040 µg/kg<sub>pc</sub>/d para mayores de 18 años y está próximo al rango encontrado en mujeres embarazadas de 0,053 a 0,060 µg/kg<sub>pc</sub>/d Igualmente, coincide con el estudio Canadiense que la estima en 0,55 µg/kg<sub>pc</sub>/d (Health Canada, 2012) Además, están en sintonía con valoraciones indirectas hechas a partir de concentración en orina tales como la realizada en mujeres españolas y estimada en 2,2 µg/l (Casas et al., 2011) y la francesa de 2,5 µg/l que equivale a 0,033 µg/kg<sub>pc</sub>/d (ANSES, 2011). Coincide por tanto con quienes afirman que es la alimentación la principal fuente de exposición al BPA, estimada en el 84% en el estudio más completo hasta ahora publicado (ANSES, 2013)

Los estudios basados en ingesta aproximada de alimentos en conserva arrojan resultados menos precisos que no permiten la comparación con el presente estudio. Este es el caso del estudio de la FDA que asumiendo que un 17% de los alimentos se consumen enlatados y adjudicando al consumo global una concentración estándar de BPA, estima una exposición de 0,19 µg/kg<sub>pc</sub>. (US FDA, 2009).

La contribución de cada **grupo de alimentos** a la ingesta total de BPA, que puede apreciarse en la Figura 2, difiere sensiblemente del perfil observado por los franceses.

Sorprendentemente, en este estudio, el grupo de alimentos que contribuye en mayor medida a la aportación de BPA es el **pescado** junto con sus derivados. (38% de la IDE). Cabe recordar que éste era el grupo de alimentos sobre el que la ANSES proporcionaba menor información limitándose a 3 valores que han sido extrapolados para el resto de las especies y se asume que la generalización de un valor a todos los componentes de su grupo tiende a producir errores por sobreestimación. No obstante, y para minimizar este impacto, en el único caso en que había posibilidad de elección se ha tomado el valor inferior. Concretamente, ha sido aplicado a los pescados azules donde se podía asignar o bien el valor que ANSES ha determinado para el salmón ahumado (13,77 µg/kg) o bien el del atún al horno (3,97 µg/kg) y se ha optado por este último valor para evitar una sobreestimación de la exposición.

Igualmente, dentro de este grupo quedan englobadas todas las conservas de pescado que representan el 40% de la aportación diaria de BPA de este grupo de alimentos. No se disponía de información detallada por especie sobre el contenido en BPA, de forma que a todas ellas se les ha asignado el valor del atún en conserva de 46,5 µg/kg. No obstante, se considera que no se ha producido una sobreestimación porque de los 14,70 gr de conservas de pescado consumidos por persona/día, 11,36 gr corresponden al atún. En términos de aportación de BPA representa 0,53 µg/d de los 0,60 µg/d de BPA de estas conservas, es decir el 87%. Por lo tanto, las conservas de atún pueden considerarse como el alimento que supone la principal aportación de BPA en la dieta española.

Dentro del grupo de los pescados, son los blancos los que tienen una mayor importancia en esta valoración, lo cual es debido tanto al posible error por sobreestimación al haberseles adjudicado el único valor de concentración de BPA conocido para este tipo de pescado, como al elevado consumo de estos pescados en España que es 2.9 veces superior al de los pescados azules.

En el estudio francés los pescados tan solo representan entre el 1 y el 3% de la ingesta diaria de BPA, lo cual pone de manifiesto las diferencias de consumo de este grupo de alimentos entre ambos países. Y muy probablemente, aunque este extremo no se ha podido verificar por falta de información, al superior consumo en nuestro país de conservas de pescado, que como es sabido es un sector muy importante en nuestra economía y muy extendido en nuestro mercado interior.

Respecto a las **carnes y derivados cárnicos**, que ocupan el tercer lugar en aportación de BPA a la dieta española, cabe decir que coincide con el estudio francés donde también reconocen la alta contribución de este tipo de alimentos a la exposición de BPA. En su dieta, representa hasta el 17% de la Ingesta diaria estimada mientras que en la dieta española representan el 21%, siendo el conjunto de carnes rojas las que suponen una mayor aportación. En cualquier caso es una contribución a la IDE superior a la que cabía esperar para un alimento no enlatado. Los expertos de ANSES atribuyen tal impregnación al tratamiento post-mortem que reciben las carnes durante la manipulación, ya que se trata de BPA libre y no BPA conjugado que es el que cabría esperar si el animal hubiera estado contaminado en vida.

En este grupo de alimentos, a diferencia de otras culturas, hay poca representación de alimentos envasados, siendo el paté o foie gras el máximo representante con una modesta aportación de 0,012 µg/d. En harmonía con el resto del estudio no se han considerado valores extremos a diferencia del caso de las RIC's, que al valorar el escenario de exposición máxima razonable se le ha atribuido el máximo valor encontrado en las publicaciones y que es de 194µg/kg.

Sorprende la relativamente alta aportación de las naranjas (0,064 µg/d) dentro de la escasa relevancia que suponen las **frutas** en general y que como alimento individual es uno de los que más contribuye a la IDE de nuestra dieta. ANSES no ofrece ninguna explicación al respecto pero lo cierto es que la concentración de BPA cuantificada en los cítricos (2,13 µg/kg para pomelos o 1,86 µg/kg para las naranjas) es incluso superior a la de frutas en conservas (0,45 µg/kg). Esta relativamente alta concentración unida al elevado consumo de esta fruta en España hace que su aportación individual sea relativamente destacada.

Los franceses estiman que la aportación de alimentos en **latas de conserva** supone un 50% de la exposición total, de las cuales entre el 35 y el 45% son atribuibles a los vegetales y entre el 10 y el 15 % restante a platos compuestos y productos a base de carne y pescado. Lamentablemente esta estimación no ha sido posible en el estudio de dieta española porque se carece de información sobre el consumo de tales productos incluso a nivel ministerial. Así, la única estimación posible que se puede realizar es la estimación de dieta total basada en la media de los consumos de cada alimento sin discernir la presentación del mismo, que como ya se ha explicado reiteradamente es crucial en la migración de BPA.

En lo que respecta a las **bebidas**, simplemente decir que su contribución a la exposición de BPA es muy escasa, tal y como era de prever, y si bien destacan las bebidas alcohólicas, hay que señalar que dentro de ellas las más representativas son precisamente las de mayor consumo, es decir vino y cerveza. En lo referente a ésta última, su forma de envasado que como sabemos es frecuentemente la lata, puede ser

la causa de la moderada presencia de BPA. Lo mismo es aplicable a los refrescos que como se ve, ocupan el primer puesto entre las bebidas.

En España la mitad del consumo de **agua** es agua mineral embotellada y cuando el envase es plástico se trata de botellas de PET que no es una fuente de BPA. La otra mitad del consumo es agua procedente de la red de abastecimiento y pese a que ésta también puede ser una vía de exposición al BPA, en general se considera que el consumo de agua clorada no supone un peligro dada la rápida degradación del BPA por el efecto oxidativo del cloro, así pues el agua de red urbana con un  $\text{pH} \geq 6.5$  y  $[\text{Cl}_2] \geq 0.2 \text{ mg/L}$  la vida media del BPA sería inferior a 3h.(EFSA,2006) De hecho, la presencia de BPA en el agua de red es insignificante aunque sí se haya demostrado su presencia en cursos de agua por contaminación ambiental. Por otra parte ANSES, en su último estudio de riesgos considera que tan solo el agua contenida en bombonas de Policarbonato, de uso en ambientes de trabajo fundamentalmente, es la única que contribuye, aunque de forma despreciable a la exposición al BPA. (ANSES, 2013).

## **4.2. DIETA A BASE DE RACIONES INDIVIDUALES DE CAMPAÑA (RIC'S)**

Los resultados obtenidos en esta evaluación de riesgos del BPA por consumo de RIC's, no permiten afirmar que la alimentación de las tropas basada exclusivamente en dichas raciones de previsión, durante un tiempo limitado, entrañe riesgo alguno para la salud.

Para realizar esta evaluación se ha tomado como referencia la evaluación de riesgos para la salud humana por exposición al BPA, publicada recientemente por ANSES. En este estudio, la exposición alimentaria es calculada en base a la dieta total para la población francesa y cuando contempla un escenario donde el 100% de la alimentación es a base de latas de conserva, han obtenido valores de exposición media entre 0,056 y 0,058 µg/Kg<sub>pc</sub>/d y puede alcanzar entre 0,165 y 0,185 µg/Kg<sub>pc</sub>/d para el percentil 99.

Sin embargo en el presente estudio, el valor obtenido de Dosis media ingerida es de **1,53 µg/Kg<sub>pc</sub>/d**, es decir 10 veces superior al peor escenario contemplado por ANSES para adultos de más de 18 años que son a su vez grandes consumidores de conservas.

No es de extrañar el dato obtenido puesto que se ha considerado la situación más conservadora, es decir que se ha atribuido a cada alimento la concentración máxima encontrada en la bibliografía, mientras que el estudio realizado por ANSES aplicaba concentraciones medias de BPA por alimento sin discriminar el tipo de envase. Si pensamos tan solo en la cassoulet a la que ANSES atribuye una concentración de BPA de 28µg/Kg frente a la aplicada en este estudio de 128µg/Kg tomando el valor de (AFSSA,2010) y teniendo en cuenta que este factor se ha aplicado a todos los menús (sean judías con chorizo, cocido madrileño, potaje gallego o lentejas con chorizo y tocino) y que todos ellos representan un peso importante del menú diario (300gr de los 1300 totales) el resultado ha podido incluso sobreestimar la realidad. Esta misma reflexión aplica al caso del paté.

Por otra parte, ANSES se ha basado en un estudio de dieta total donde evidentemente todos los encuestados tenían acceso a alimentos frescos que eran consumidos en mayor o menor medida. En este estudio, por el contrario, se ha considerado una situación absolutamente extrema ya que el 100% de los alimentos incluidos pertenecen a las RIC's.

Cabe mencionar que esta estimación está en consonancia con la realizada por EFSA que considerando un consumo diario de 1kg de conservas diario estima que la exposición ascendería a 1,2 µg/kg<sub>pc</sub>/d. (las conservas de las RIC's tienen un peso medio en torno a 1.2 kg)

La mayor contribución al BPA total la aportan los derivados cárnicos, en contra de lo publicado por ANSES que afirma que entre un 35-45% de la exposición total es debida a los vegetales, seguidos de platos a base de carne o pescado que suponen entre el 10 y el 15%. Esta aparente contradicción bien puede justificarse porque el estudio francés es un estudio de dieta total y seguro que los consumos de vegetales son muy superiores que en una dieta basada exclusivamente en RIC's. Es decir, estas discrepancias son debidas a las diferencias de los consumos. No olvidemos además que la concentración asignada en este estudio corresponde a la máxima detectada.

En lo referente a las diferencias diarias de las distintas ingestas, cabe comentar que es en los menús B, correspondientes a las cenas, donde se encuentran alimentos de alto contenido en BPA tales como las latas con derivados cárnicos ya mencionadas anteriormente además de conservas de pescado y paté. Esta es la razón por la que los menús B suponen la mayor contribución al BPA diario de cualquier menú.

Entre los distintos tipos de menú no hay diferencias que reseñar porque, como ya se ha comentado anteriormente, están diseñados de forma que a pesar de la variedad de ingredientes que ofrecen, el tipo de productos que lo componen es muy similar entre los distintos menús tanto por el tipo de alimento como por el tratamiento culinario.

A pesar del elevado nivel de dosis diaria ingerida se trata de una **exposición admisible** ya que el Índice de Peligrosidad es inferior a 1 y el Margen de Exposición superior a 100.

No hay por tanto ninguna razón que pueda hacer pensar que el consumo de estas raciones durante un tiempo limitado pueda suponer ningún riesgo en población adulta no gestante. No obstante en mujeres en estado de gestación, dado que la fase embrionaria es una ventana de especial susceptibilidad, podría haber una distinta valoración del riesgo que evidentemente en este escenario no se ha contemplado.

### **Efecto del almacenamiento a altas Temperaturas y del recalentamiento de la comida en la propia lata**

Por todos es sabido que aunque la logística de abastecimiento está muy desarrollada puede haber situaciones puntuales en las que no se dispone del entorno ideal de almacenamiento de las RIC's y cabe cuestionarse si las condiciones ambientales influyen en la migración de BPA desde el revestimiento al interior del envase.

Por otra parte, sabemos que las RIC's incorporan un pequeño hornillo y una pastilla combustible para poder ser recalentadas en cualquier situación.

Cabe pensar que estas especiales circunstancias puedan suponer un riesgo adicional por aumentar la migración del BPA.

Tal y como se ha contemplado en el punto 3.1.4: Exposición al BPA a través de la dieta hay estudios experimentales que afirman que tales circunstancias no aumentan la migración producida durante el procesamiento de las latas.

Por esta razón no se ha considerado ningún factor para ponderar el efecto térmico sobre las conservas que se consumen en caliente, ni tampoco se han considerado escenarios de almacenamiento en distintas condiciones ambientales.

### **Pertinencia de Recomendar a corto-medio plazo modificaciones de las RIC's**

Con los resultados obtenidos en esta evaluación de riesgos y a la luz de las evidencias reconocidas sobre el efecto del BPA en la salud de personas adultas, es evidente que no procede recomendar ninguna reducción en el contenido de conservas con la consecuente sustitución por otros alimentos (ej. deshidratados).

### **Disminución del riesgo al eliminar las latas de conserva**

Los expertos de ANSES calculan que tan solo un 50 % de la exposición a través de los alimentos es debida a las conservas (35-45% a vegetales y entre 10-15% a platos mixtos o compuestos a base de carne o pescado) y sorprendentemente un 17% es debido a alimentos cárnicos, entre el 1 y el 3% a productos de pesca y queda un 30% de contaminación de origen no identificado como consecuencia de la ubicua presencia del BPA. (ANSES, 2013)

Con tales afirmaciones es obvio que el riesgo queda sensiblemente reducido al eliminar las RIC's y, en caso de que las evidencias científicas pongan en tela de juicio la seguridad alimentaria de este tipo de envases, podría reducirse el riesgo al eliminarlas de la dieta, tal y como se viene haciendo en la actualidad para mujeres en periodo de gestación. No obstante, en contra de la creencia anterior de que solo la comida envasada en estas condiciones era susceptible de contener BPA, el estudio de dieta total francés arroja resultados desconocidos hasta ahora que demuestran niveles considerables en alimentos frescos.

Conociendo el gran interés que suscita el BPA, y dada la profusión de publicaciones durante los últimos años, convendría hacer un seguimiento de las novedades que puedan surgir en este terreno, sea en las herramientas metodológicas, sea en los niveles de seguridad, por si conviene tomar alguna medida al respecto, tanto la supresión de la comida enlatada como la exigencia en los Pliegos de Prescripciones Técnicas (PPT) de utilizar conservas con otro tipo de revestimiento.

### **Posibilidad de Estudios futuros en relación al escenario estudiado:**

En este estudio se ha considerado exclusivamente el riesgo debido a las RIC's pero se podría hacer una estimación de dieta total en este escenario incluyendo otros alimentos que se simultanean con estas raciones, tales como ensaladas que siempre van confeccionadas con abundantes alimentos enlatados: maíz, espárragos, atún, soja, aceitunas, pepinillos etc.

Igualmente, se han obviado otras fuentes de BPA vía alimentaria tales como bebidas enlatadas. No han sido excluidas del estudio por considerar que su aportación fuese despreciable, sino porque se no se disponía de datos de consumo. En lo que respecta al agua simplemente señalar que aunque no ha sido valorado, a tenor de los resultados obtenidos en la estimación de la exposición en dieta media española, su contribución puede ser despreciable. En estas condiciones se consume agua envasada en botellas plásticas de PET, el consumo de agua de red es muy marginal y tan apenas se distribuye en botellas de Policarbonato, que como ya se ha comentado anteriormente es la única fuente de BPA que ANSES considera relevante en su evaluación de riesgos.

#### **4.3. PERSPECTIVAS DE ELIMINACIÓN DEL BPA EN LA FABRICACIÓN DE ENVASES EN CONTACTO CON ALIMENTOS**

Es posible que a corto plazo el BPA sea sustituido por otra substancia en la elaboración de resinas de recubrimiento de envases alimenticios. Para ello, y haciendo un recordatorio de los cambios legislativos recientes referentes al uso de BPA en este tipo de materiales, cabe destacar que:

1. El Bisfenol-A fue autorizado por la Unión Europea como material en contacto con los alimentos (Rgto. UE 10/2011 de 14.01.2011). Este mismo Reglamento establece un Límite de migración específico LME de 0,6 mg/Kg
2. Su uso ha sido prohibido para la fabricación de biberones. El primer país que impuso tal restricción fue Canadá. (Canada Gazette ,2010) seguido, meses más tarde, por Francia (LOI no 2010-729) y finalmente se hizo extensiva a toda la Comunidad Europea (Rgto. (UE) Nº 321/2011) (Orden PRE/628/2011 de 22 marzo).
3. En Francia, a partir del 1 de Enero del presente año 2013 entró en vigor la prohibición de cualquier utensilio, envase o recipiente alimentario de uso para bebés y se anuncia que dicha medida se hará extensiva con carácter general para dichos materiales en contacto con alimentos. (LOI no 2012-1442)

No sería de extrañar que dado que la industria de los plásticos está investigando la posible sustitución de esta substancia, el BPA desaparezca del mundo de los materiales en contacto con alimentos antes de que se confirmen sus efectos nocivos sobre la salud. No obstante la substancia que lo sustituya deberá haber superado las evaluaciones de riesgo pertinentes, lo que conlleva una profunda investigación previa tal como la que se está realizando ahora con el BPA.

#### **OTROS ASPECTOS DE LA REGULACIÓN LEGISLATIVA DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS**

Cabe cuestionarse hasta qué punto estas substancias están sujetas a control antes de ser puestas en el mercado y cuáles son los mecanismos legales que regulan su comercialización.

Actualmente, el concepto de disruptor endocrino no está bien definido en la legislación y por el momento este efecto no se reconoce como tal de forma independiente, de manera que estas substancias quedan englobadas dentro del grupo

de CMR (Cancerígenos, mutágenos y tóxicos para la reproducción). Esta clasificación no incluye obviamente otras alteraciones del sistema endocrino no ligados a cuestiones de reproducción.

No obstante, la alteración de la función endocrina está contemplada por el Libro Blanco de la Comisión de las CE donde se reconoce la necesidad de estudios a bajas dosis para evaluar tanto su actividad sobre el Sistema endocrino como la carcinogenicidad asociada. Reconoce igualmente que la evaluación de riesgo se ha realizado con muy pocas substancias y, en el caso de los DE, manifiesta la necesidad de investigación para poder validar métodos de ensayo (*in vivo* o *in vitro*) o de modelización (*in silico*). Las substancias con propiedades de disruptión endocrina son igualmente reconocidas por el REACH (Rgt 1907/2006) que tiene marcado el objetivo para Junio 2013 de revisar las substancias que científicamente sean reconocidas como tales e incluso propone crear un grupo aparte para ellas. Actualmente no tienen una entidad independiente y la mayoría de ellas son clasificadas como substancias de especial consideración (substances of very high concern (SVHCs) y sujetas por tanto a condiciones más estrictas para su autorización. En esta categoría cae el Bisfenol A por ser considerado del grupo de los CMR y también porque su elevada producción (superior a 1000Tm/año).

Otros disruptores endocrinos están regulados por otras normativas como el Plant protection product regulation PPPR (1107/2009) y el Biocidal product regulation (BPR) ambos pendientes de revisión para diciembre 2013 pero que no afectan a la substancia que estamos estudiando.

Muchas substancias con propiedades alterantes del sistema endocrino han sido específicamente prohibidas a nivel europeo mediante las directivas que regulan la producción y comercialización como es el caso de algunos plaguicidas o de substancias con actividad tirostática o beta agonista que no pueden ser administradas a los animales de abasto (Directiva 96/22/EC) y cabe mención aparte la prohibición de la llamada "docena sucia" entre las que no se encuentra el Bisfenol-A. Además, también a nivel medioambiental se está regulando la polución y deterioro de aguas debidos a este tipo de substancias. (Directiva 2006/118/EC)

A fin de establecer una definición de estas substancias dentro del marco legal, el estudio conjunto anglo-alemán (BfR, 2011) propone que en la definición de Alteradores endocrinos de especial consideración sujetos a requisitos legales más exigentes, se incluyan además de los que incluye la propia definición (WHO/IPCS 2002) otros criterios tales como:

-Efectos adversos en uno o más estudios de toxicidad de calidad aceptable en los que la substancia ha sido administrada por una ruta relevante para la exposición humana

- Que haya relación por el modo/mecanismo de actuación entre la substancia y la alteración endocrina.
- Que los efectos vistos en animales de experimentación sean juzgados como de potencial relevancia para el ser humano.
- Que se hayan producido serias alteraciones endocrinas a dosis igual o inferiores a las de aplicación de categoría 1 STOT-RE ("Specific Target Organ Toxicity-Repeated Exposure) Es decir 30 mg/Kg<sub>pc</sub>/d en toxicidad aguda o estudios a corto plazo y 10 para subcrónica o estudios a medio plazo (2-generaciones)

La categorización según STOT-RE (Specific Target organ Toxicity- Repeated dose) identifica las substancias con efecto adverso potencial entendido éste como "Toxicidad sobre un órgano diana específico como resultado de la exposición repetida a una substancia o mezcla" y exige para la categoría 1 el que haya evidencia demostrada en casos clínicos o en los estudios epidemiológicos o bien en animales a bajas dosis de exposición. Por ahora no hay consenso entre los distintos grupos de trabajo respecto a la exigencia requerida para que un disruptor sea considerado como tal. De hecho, tal como concluye el informe de la Unión Europea (EU, 2011), a fecha de hoy quedan por aclarar materias muy controvertidas tales como.

- Decidir qué se considera como evidencia para considerar que una substancia cumple la definición WHO/IPCS para ser calificada como Disruptor endocrino.
- Utilizar como factor de potencia el nivel1 de STOT-RE tal como defiende el grupo germano-británico y que rechazan Francia y Dinamarca

## **4.4. PERSPECTIVAS EN LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE BPA**

Pese a que, a fecha de hoy, se puede considerar que tanto la ingesta dietética media española como el consumo exclusivo de RIC's reúnen las condiciones satisfactorias de Seguridad Alimentaria, no se descarta que a corto o medio plazo esta valoración sea diferente. Las condiciones que pueden modificar tal valoración son:

### **1. Nuevas variables en la evaluación de Riesgos**

La continua evolución en el conocimiento tanto de la toxicocinética del BPA como de los efectos adversos que puede llegar a producir no permite descartar que en un futuro no lejano se admitan nuevas variables en la valoración del riesgo. Basta referirse al estudio recientemente publicado por ANSES el pasado mes de marzo donde por primera vez se ha incluido un factor de biodisponibilidad del BPA libre del 3% cuando la exposición se produce por vía oral. Esto ha supuesto una pérdida de protagonismo de la contaminación en alimentos respecto a la aportada vía cutánea (por los tickets de compra entre otras fuentes), ya que la biodisponibilidad vía cutánea se considera del 100%. Cualquier nuevo descubrimiento que tenga lugar en este terreno puede hacer cambiar la metodología a aplicar en la estimación de riesgos.

De hecho, los propios expertos franceses reconocen que su propia evaluación será mejorada cuando tras los estudios conjuntos en curso del NTP/NIEHS así como del modelo PBTK en curso de desarrollo a petición de ANSES se reducirán las incertidumbres presentes. (ANSES, 2013)

### **2. Elección de la NOAEL**

En este estudio se ha realizado una comparativa de las distintas estimaciones del peligro (Indices de Peligrosidad) que dejan patente como el cambio en la aceptación de una y otra NOAEL cambia sensiblemente la caracterización del riesgo.

La NOAEL de 5mg/Kg/día, es la reconocida por la comunidad científica internacional a nivel global, y ha sido la única aplicada para efectos sobre adultos a falta de información específica para este escenario y puntos terminales valorados.

No obstante, del mismo modo que recientemente, y a instancias de ANSES, se han introducido distintas NOAEL según el efecto producido en el embrión por exposición de mujeres embarazadas, no se descarta que en un futuro se acepten nuevas NOAEL para otros puntos terminales por otras ventanas de exposición.

### **3. Limitado conocimiento de los efectos a bajas dosis**

La mayoría de los estudios epidemiológicos intentan buscar una correlación directa entre los factores predisponentes de la patología en cuestión y los niveles de BPA. No

obstante, y aunque por el momento no haya evidencias científicas confirmadas, son numerosos los estudios que sospechan de efectos tóxicos a bajas dosis.

Así Alonso-Magdalena, ha encontrado evidencias de distintas rutas utilizadas por el BPA para producir efectos adversos en distintos tejidos a muy bajas dosis. Además hay varios estudios de validez reconocida que demuestran el comportamiento no monótono de la relación Dosis-Respuesta sea por la presencia de distintos receptores de BPA con actividades antagónicas, sea por el retrocontrol positivo que se desencadena ante la presencia de altas dosis de BPA. (Alonso-Magdalena, 2012)

Aunque la dosis diaria tolerable admitida por EFSA es de 50 µg/Kg/d basada en una NOAEL de 5mg/Kg/d y un factor e incertidumbre FI=100, en este estudio se ha aplicado también un FI<sub>total</sub>=300 considerando un FI de 3x propuesto por ANSES en su última publicación. Este FI se justifica por el comportamiento no monótono del BPA en la relación dosis-respuesta.

Ello ha supuesto bajar la dosis diaria tolerable de 50 µg/Kg/d (admitida por EFSA) a 16,7 µg/Kg/d y poder comparar resultados según ambos criterios.

Igualmente, los efectos producidos sobre el embrión a bajas dosis han sido considerados por ANSES para establecer nuevas NOAEL que varían en función del efecto considerado.

Viendo que la metodología en la estimación de riesgos cuando se trata de disruptores endocrinos en general y del BPA en particular es una ciencia viva, no sería de extrañar que en un futuro estos niveles se modifiquen de nuevo.

#### **4. OPINIONES DIVERGENTES AL CRITERIO ESTABLECIDO POR EFSA**

En términos generales la comunidad científica opina que la caracterización del riesgo de substancias con comportamientos NMDR precisa ser revisada ya que la dosis de seguridad calculada en base a ensayos a altas dosis no garantiza la inocuidad de las bajas dosis. En el caso de los disruptores endocrinos, los efectos adversos pueden aparecer por tanto dentro del rango de exposición al ser humano pero por debajo del utilizado para los estudios de toxicidad tradicionales.

Durante la conferencia científica de EFSA en torno a la importancia de los efectos a bajas dosis para la caracterización del riesgo (EFSA Scientific Colloquium XVII) hubo cruces de opiniones al respecto que dejan de manifiesto que los paradigmas actuales son más que cuestionables. (EFSA, 2012a) Entre otras, se emitieron las siguientes opiniones:

- Tomando en consideración las incertidumbres del efecto a bajas dosis y la existencia de ventanas críticas de exposición, no se puede establecer un nivel de seguridad para toda la población a lo largo de toda la vida y sería por tanto

- más razonable un abordaje utilizando factores de incertidumbre adicionales o la aplicación de margen de exposición (MoE) utilizando para tóxicos sin umbral.
- La utilización de la Benchmark Dose Lower bound (BMLD) es válida para substancias que siguen una curva no monótona pero para que este abordaje sea suficientemente robusto se precisa tener suficientes datos que describan la curva a bajas dosis así como conocer las incertidumbres.
  - Hay expertos que consideran que para describir la curva no monótona se precisan al menos 7 ensayos a bajas dosis aunque el nº de animales sea bajo.

No obstante, se admite en líneas generales el tradicional sistema de Estimación de Riesgos pese a reconocer que a bajas dosis puede resultar difícil identificar la NOEL y la NOAEL. (EFSA Colloquium 2012a)

Aunque el concepto de Umbral de toxicidad (TTC) es de gran utilidad para la estimación de riesgos producidos por substancias a bajas dosis, en opinión de algunos expertos este abordaje no es recomendable cuando se trata de substancias de conocido efecto perturbador de la función endocrina. En estos casos, EFSA se muestra prudente al respecto prefiriendo analizar cada caso en particular según los datos disponibles. El abordaje TTC para la evaluación de riesgos en substancias que no tienen poder cancerígeno está basado en tomar el décimo percentil más bajo de la distribución de NOEL's de cada grupo de la Clasificación de Cramer, considerado por EFSA como muy conservador y que define unos umbrales de 30 µg/Kg<sub>pc</sub>/d para las substancias Cramer I y de 1,5 µg/Kg<sub>pc</sub>/d para las clasificadas como Cramer II y III. (EFSA, 2012b) Para la realización de una evaluación de riesgos desde la perspectiva del TTC, el EU Joint Research Center ha desarrollado una herramienta informática que es el Toxtree Software. (JRC, 2011)

Para la identificación evaluación del riesgo, el Grupo de Trabajo de Disruptores Endocrinos de la CE, reconoce la necesidad de armonizar la investigaciones en este campo en con ensayos validados por la OEDC y reconoce la necesidad de que EFSA se relacione con otros organismos para llevar a cabo investigaciones que contemplen otras vías de exposición además de la oral a través de los alimentos (EFSA, 2010a)

## 5. Limitaciones de los estudios epidemiológicos

Los estudios respecto a los efectos sobre adultos son particularmente escasos, no habiéndose encontrado información de los efectos que producen exposiciones intensas durante breve periodo de tiempo, que es el caso de las RIC's, a la par que escasea la información sobre exposiciones bajas y constantes, como lo es la ingesta dietética española

De hecho, todos los estudios epidemiológicos realizados en humana son de tipo trasversal y no hacen sino establecer la correlación entre el BPA sérico o urinario con otros indicadores de la patología concreta en estudio. Dichos estudios transversales además de tener un valor muy limitado para demostrar la causalidad, no arrojan información sobre el tiempo requerido para que los efectos que se sospecha que produce el BPA aparezcan. Tampoco se conoce la reversibilidad de tales efectos. Se requiere de más tiempo de investigación hasta que estudios de cohortes prospectivos puedan arrojar evidencias científicas de mayor peso. De hecho, la mayoría de evidencias científicas disponibles hasta la fecha actual se han realizado tras exposiciones relativamente breves pero durante una ventana de exposición crucial que es el desarrollo embrionario, ventana que como cabe pensar produce efectos irreversibles que se manifestarán unos al nacimiento y otros durante la etapa adulta del embrión expuesto.

Todos los autores (Nassouri, 2012) (EU, 2011) (EFSA, 2013) (FAO/WHO, 2010) coinciden en que la interpretación de los estudios epidemiológicos que pretenden demostrar los efectos adversos debidos a la disruptión endocrina son extremadamente difíciles de interpretar por:

- Acción concomitante de otros disruptores endocrinos que, como es sabido, son muy numerosos y ubicuos y hace que las personas estemos expuestas a bajas dosis de infinidad de substancias.
- Dificultad de encontrar controles negativos, es decir personas no expuestas a la acción de estas substancias.
- Interacción de otros factores ambientales tales como estilo de vida o nutrición
- Se precisa la utilización de biomarcadores adecuados.
- Los efectos son a largo plazo e incluso en siguientes generaciones
- Hay ventanas de especial susceptibilidad.
- Los efectos deben ser valorados sobre una población heterogénea con una amplia variabilidad natural
- Muchos de los efectos adversos atribuidos a los disruptores endocrinos tienen una alta prevalencia en la población (cáncer de mama, cáncer de próstata, baja fertilidad, malformaciones congénitas, obesidad, diabetes etc).

Por todas las razones anteriormente expuestas no es difícil imaginar las grandes lagunas todavía existentes en el conocimiento de los efectos que el BPA, al igual que otros disruptores endocrinos, pueda tener sobre la salud. A la espera de que se puedan evidenciar algunos de los efectos ahora sospechados se están tomando algunas medidas de precaución pero solo el tiempo dirá si han sido suficientes.

En cualquier caso, a falta de ensayos validados que cubran todo el espectro de puntos finales, modos de acción y ventanas de exposición se impone la necesidad de integrar la evidencia epidemiológica a la hora de caracterizar los peligros. En el último

informe WHO/UNEP de 2013 incide en la necesidad de crear estrategias de WoE (Peso de la Evidencia) considerando no solo las pruebas *in vitro* e *in vivo* sino también datos epidemiológicos para no subestimar el efecto adverso de estas substancias. No obstante., la evaluación de la Evidencia científica ("WoE Weight of evidence") de las investigaciones llevada a cabo sobre disruptores endocrinos no está claramente definida a fecha de hoy, contrariamente a lo que ocurre en otras áreas de la salud pública como es el caso de la clasificación de cancerogenicidad por peso de la evidencia del IARC International Agency for the Research of cáncer que utiliza 4 niveles standard. .

#### **Valoración de la acción conjunta de mezclas de substancias:**

Tal como apuntan importantes grupos de expertos (ej. INSERM 2011 Reproduction et environnement) cuando nos adentramos en el terreno de los disruptores endocrinos hay que adoptar una visión integral del ser humano que tenga en consideración toda la complejidad fisiológica y medioambiental. Dado que el ser humano está expuesto a cantidad de substancias de forma concomitante hay que desarrollar herramientas epidemiológicas que tengan en cuenta la multicausalidad Hay que abandonar el abordaje toxicológico tradicional que estudia el efecto de una molécula sobre distintos modelos biológicos (*in vitro*, *in vivo*). Así aparece la perspectiva del "exposoma" conjunto de factores a los que estamos expuestos y que de forma combinada van a condicionar en paralelo a nuestro genoma. Así se vislumbra como un nuevo abordaje el considerar el mecanismo de acción (vías de toxicidad) más que el producto químico en sí de forma que conociendo los "20" principales mecanismos quedarían englobada multitud de substancias que podrían valorarse de forma conjunta, este es el abordaje que pretende el proyecto americano Tox21.

## **5. CONCLUSIONES**

1. Con las evidencias científicas reconocidas hasta ahora se considera que la ingesta diaria de BPA por consumo de alimentos según la dieta media española está dentro de los límites tolerables y por tanto no cabe esperar riesgos para la salud ni de la población adulta ni de los bebés que han sido expuestos durante su desarrollo fetal.
2. Aún en el escenario de consumo máximo admisible basado en consumo exclusivo de Raciones de Campaña (RIC's), los resultados obtenidos no permiten afirmar que tal alimentación entrañe riesgo alguno para la salud.
3. La aplicación de distintos criterios de Seguridad cambia la caracterización del peligro en su magnitud sin que ello suponga una pérdida de aceptabilidad del riesgo, ya que en cualquier caso las exposiciones debidas a las dietas estudiadas siguen estando dentro de márgenes de exposición tolerables.
4. No se descarta que en un futuro no muy lejano, y como consecuencia de nuevos descubrimientos fruto de una investigación en plena fase de evolución, esta misma exposición pueda considerarse como un riesgo no admisible.

## **6. PROPUESTAS DE ESTUDIO FUTURO**

1. Dado que este estudio el pescado parece ser el alimento que proporciona un mayor aporte teórico de BPA sería interesante, dado el elevado consumo de este producto en España, comenzar estudios de cuantificación en alimentos de este grupo, tanto de productos frescos como en conserva, de los cuales gozamos de una amplia variedad en nuestro país.
2. Sería interesante que a nivel ministerial se recogiese información de los alimentos considerando el tipo de envase, no tan solo para facilitar la evaluación de riesgo por migración de BPA sino porque en cualquier momento puede surgir otro peligro emergente por materiales en contacto con los alimentos.



## BIBLIOGRAFÍA

- AFSSA, 2010.** Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Avis relatif à l'exposition de la population française au bisphénol A et aux teneurs maximales en bisphénol A dans les aliments. 2010; AFSSA-Saisine nº 2010-SA-0041. Saisine liée nº 2009-SA-0270.
- Alonso-Magdalena et al., 2012.** Paloma Alonso-Magdalena, Ana Belén Ropero, Sergi Soriano, Marta García-Arévalo, Cristina Ripoll, Esther Fuentes et al. Bisphenol A acts as a potent estrogen vía non-classical estrogen triggered pathways. Molecular and Cellular endocrinology 2012; 355: 201-207. Journal homepage:[www.elsevier.com/locate/mce](http://www.elsevier.com/locate/mce).
- ANSES, 2011a** Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement et de Travail. Effets sanitaires du bisphénol A, Connaissances relatives aux usages du bisphénol-A. 2011; Saisines nº 2009-SA-0331 et nº 2010-SA-0197. Rapport d'expertise collective. Comité d'Experts Spécialisés "Evaluation des risques liés aux substances chimiques. Groupe de Travail "perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3. Septembre 2011.
- ANSES, 2013** Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement et de Travail. Evaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. 2013; Tome 1 et Tome 2(Annexes). Saisines nº 2009-SA-0331 et 2010-SA-0197.
- Bassan et al., 2011.** Bassan A, Fioravanzo E, Pavan M, Stocchero M. Applicability of physicochemical data, QSARs and read-across in Threshold of Toxicological Concern assessment. Final report of a study carried out by Soluzioni Informatiche (S-In, Vicenza, Italy) for the European Food Safety Authority (EFSA).2011; Available at: <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/159e.htm>
- BfR, 2011.** Bundesinstitut für Risikobewertung. Joint DE – UK position paper. Regulatory definition of an endocrine disrupter in relation to potential threat to human health. Proposal applicable in the regulatory context of Plant protection products, biocidal products, and chemicals targeted within REACH. May 2011. [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)

**Casas L, 2011.** Casas L, Fernández M, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N, Basterrechea I, et al. on behalf of the INMA project. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environment international* 2011; 37: 858-856. journal homepage: [www.elsevier.com/locate/envint](http://www.elsevier.com/locate/envint). doi:10.1016/j.envint.2011.02.012

**Canada Gazette, 2010.** Order Amending Schedule I to the Hazardous Products Act (bisphenol A). 11.03.2010

**EFSA, 2006.** European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing aids and materials in contact with food (AFC) on request from the Commission related to 2,2,-Bis/4 Hydroxyphenyl Propano (Bisphenol A). (Question n° EFSA-Q-2005-100).. *The EFSA Journal*.2006; 428: 1-75.

**EFSA, 2006b,** European Food Safety Authority. Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA related to Uncertainties in Dietary Exposure Assessment. Request No EFSA-Q-2004-019 Adopted on 14 December 2006. European Food Safety Authority. *The EFSA Journal* 2006; 438: 1-54.

**EFSA, 2008.** European Food Safety Authority. Statement of EFSA on a study associating bisphenol A with medical disorders. (Question n° EFSA-Q-2008-702).*The EFSA Journal* 2008; 838: 1-3

**EFSA, 2010a.** European, Food Safety Authority Scientific report of the Endocrine Active Substances. Task Force 1. *EFSA Journal* 2010; 8 (11):1932 (59pp) doi:10.2903/j.efsa2010.1932. Available on line: [www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm)

**EFSA, 2010b.** European Food Safety Authority. Scientific opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. *The EFSA Journal* (2010); 8 (9):1829.

**EFSA, 2011a.** European Food Safety Authority. Statement on the ANSES reports on Bisphenol A. EFSA Panel on Food contact materials, enzymes, flavorings and Processing aids (CEF). *EFSA Journal* 2011; 9(12):2475. (10pp) doi:10.2903/j.efsa.2011.2475. Available on line: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal).

**EFSA, 2012a.** European Food Safety Authority Scientific Colloquium XVII: Low-dose-response in toxicology and risk assessment. European Food Safety Authority; Supporting Publications 2012: EN-353.(27pp).Available online: [www.efsa.europa.eu/publications](http://www.efsa.europa.eu/publications)

**EFSA, 2012b.** European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risk based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). EFSA Journal 2012; 10(7):2750(103pp) doi:10.2903/j.efsa2012.2750. Available online: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

**EFSA, 2013.** European Food Safety Authority Scientific Committee; Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. EFSA Journal 2013; 11(3):3132. [84 pp.] doi: 10.2903/j.efsa.2013.3132. Available online: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)

**EC, 2011.** European Commission.4th Report on the implementation of the "Community Strategy for endocrine disrupters" a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM (1999) 706). European Commission SEC (2011) 1001 final

**EU, 2002.** European Union. Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. European Commission. SCF/CS/PM/3936 Final. 2002 [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html)

**EU, 2011.** European Union. Authors: Andreas Kortenkamp, Olwenn Martin, Michael Faust, Richard Evans, Rebecca McKinlay, Frances Orton and Erika Rosivatz. E.U. State of the art assessment of endocrine disrupters Final Report 23.12.2011. Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3.

**FDA, 2009.** Food and Drug Administration. Authors: Allan B. Bailey, Karen Hatwell, Jeremy Mihalov. Exposure to Bisphenol-A (BPA) for infants, toddlers and adults from the consumption of infant formula, toddler food and adult (canned) food. Memorandum. Public Health Service, FDA. October 2009 <http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/ucm166145.htm>.

**FAO/WHO, 2010a.** Food and Agricultural Organization of the United Nations and the World Health Organization. Toxicological and Health aspects of Bisphenol A. Report of Joint experts meeting 2-5 November 2010. and Report of Stakeholder meeting on Bisphenol A 1 November 2010 Ottawa, Canada ISBN 978 92 14 1567427 4.

**FAO/WHO, 2010b..** Food and Agricultural Organization of the United Nations and the World Health Organization. Background paper on Chemistry and Analytical methods for the determination of Bisphenol A in food and biological samples Expert Meeting on Bisphenol-A (BPA). Ottawa, Canada, 2–5 November 2010.

**FAO/WHO, 2010c.** Food and Agricultural Organization of the United Nations and the World Health Organization. Background paper on Sources and Occurrence of Bisphenol-A Relevant for Exposure of Consumers. Expert Meeting on Bisphenol A (BPA). Ottawa, Canada, 2–5 November 2010. WHO/HSE/FOS/11.1

**Geens et al., 2012.** Tinne Geens, Dominique Aerts, Carl Berthot, Jean-Pierre Bourguignon, Leo Goeyens, Philippe Lecomte et.al. A review of dietary and non dietary exposure to bisphenol -A. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50: 3725-2740. journal homepage: [www.elsevier.com/locate/foodchemtox](http://www.elsevier.com/locate/foodchemtox)

**Goodson et al., 2004.** Goodson, A., Robin, H., Summerfield, W., and Cooper, I. Migration of bisphenol-A from can coatings--effects of damage, storage conditions and heating. *Food AdditContam* 2004; 21: 1015-26.

**Health Canada, 2008.** Health Canada. Health Risk Assessment of Bisphenol A from Food Packaging Applications. Bureau of Chemical Safety Food Directorate Health Products and Food Branch. A WHO Collaborating Centre for Food Contamination Monitoring August 2008, available on: [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/packag-emball/bpa/bpa\\_hra-ers-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/packag-emball/bpa/bpa_hra-ers-eng.php)

**Health Canada, 2010.** Health Canada. Survey of Bisphenol A in Canned Food Products from Canadian Markets. Bureau of Chemical Safety Food Directorate Health Products and Food Branch. A WHO Collaborating Centre for Food Contamination Monitoring. June 2010.available on: [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/packag-emball/bpa/bpa\\_survey-summ-enquete-can-con-eng-php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/packag-emball/bpa/bpa_survey-summ-enquete-can-con-eng-php).

**Health Canada, 2012.** Health Canada's Updated Assessment of Bisphenol-A (BPA) exposure from food sources. Bureau of Chemical Safety, Food Directorate Health Products and Food Branch. September 2012. available on <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/packag-emball/bpa/>

**INSERM, 2011.** Institut National de la Santé et de la recherche médicale 2011 Reproduction et environnement Expertise Collective © Les éditions Inserm, 2011; 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

**JRC, 2011.** Joint Research Centre. European Commission Institute for Health and Consumer Protection. Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity: implications for its implementation in Toxtree. EUR 24898 EN - 2011 EUR 24898 EN ISBN 978-92-79-20804-1. ISSN 1831-9424. doi:10.2788/39716. <http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/>

**Libro Blanco** de la Comisión de las CE: Estrategia para la futura política en materia de sustancias y preparados químicos. Bruselas 27.2.2001 .COM(2001) 88 final.

**LOI no 2010-729** du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de biberons produits à base de bisphénol A.

**LOI no 2012-1442** du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A

**Munguía-López et al., 2005.** Munguía-López EM, Gerardo-Lugo S, Peralta E, Bolumen S, Soto-Valdez H.. Migration of bisphenol A (BPA) from can coatings into a fatty-food simulant and tuna fish. *Food Addit Contam*. 2005 Sep; 22 (9):892-8.

**Nassouri et al., 2012.** Nassouri A.S., Archambeaud .F et Desaillyoud D. Perturbateurs endocriniens: échos du congrès d'Endocrinologie 2012. *Annales d'endocrinologie* 2012; 73: S36-S44.

**NTP-CERHR, 2008.** National Toxicology Program-Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction. - Monograph on the potential human reproductive and developmental effects on Bisphenol A., U.S. National Toxicology Program. NIH Publication 2008; nº 08-5994

**OECD** Organisation for Economic Co-operation and development. Endocrine Disrupters testing and assessment task force (EDTA)  
[http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/short\\_en\\_htm](http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/short_en_htm)  
[www.oecd.org/env/testguidelines](http://www.oecd.org/env/testguidelines)

**Orden PRE/628/2011**, de 22 de marzo, por la que se modifica el Anexo II del Real Decreto 866/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la lista de sustancias permitidas para la fabricación de materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con los alimentos y se regulan determinadas condiciones de ensayo.

**REGLAMENTO (CE) nº 1907/2006** Del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de diciembre de 2006 relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH)

**REGLAMENTO (UE) No 10/2011** De La Comisión de 14 de enero de 2011 sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos.

**REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) N o 321/2011 DE LA COMISIÓN** de 1 de abril de 2011 que modifica el Reglamento (UE) n o 10/2011 por lo que respecta a la prohibición del uso de Bisfenol-A en biberones de plástico para lactantes

**Teeguarden TG et al., 2011.** Teeguarden JG, Calafat AM, Ye X, Doerge DR, Churchwell MI, Gunawan R, Graham MK. Twenty-four hour human urine and serum profiles of bisphenol a during high-dietary exposure. . Toxicol Sci. 2011 Sep; 123 (1):48-57. doi: 10.1093/toxsci/kfr160. Epub 2011 Jun 24.

**U.S. EPA, 2012.** US Environmental Protection Agency. Endocrine Disruptor Screening Program Comprehensive Management Plan. June 2012 <http://www.epa.gov>.

**U.S. EPA, 2011** Environmental Protection Agency. Endocrine Disruptor Screening Program for the 21st Century: (EDSP21 Work Plan), Summary Overview, September 30, 2011. Available at [http://www.epa.gov/endo/pubs/edsp21\\_work\\_plan\\_summary%20\\_overview\\_final.pdf](http://www.epa.gov/endo/pubs/edsp21_work_plan_summary%20_overview_final.pdf)

**Vandenberg et al., 2010.** Laura N. Vandenberg, Ibrahim Chahoud, Jerrold J. Heindel, Vasantha Padmanabhan, Francisco J.R. Paumgartten and Gilbert Schoenfelder. Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. Environ Health Perspect 2010; 118:1055–1070. doi:10.1289/ehp.0901716

**WHO/IPCS, 2002.** International Program on Chemical Safety, World Health Organization and United Nations. Environment Program Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva 2002.

**WHO, 2013.** World Health Organization. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Program and World Health Organization. Edited by Ake Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd and R. Thomas Zoeller. © United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013. ISBN: 978-92-807-3274-0 (UNEP) and 978 92 4 150503 1 (WHO) (NLM classification: WK 102)

**WHO/FAO, 2009. BISPHENOL A (BPA)** - Current state of knowledge and future actions by WHO and FAO. 27 November 2009. INFOSAN Information Note No. 5/2009 - Bisphenol A.

# ACRÓNIMOS

**AESAN** Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición.

**AFSSA** Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Aliments (ahora incluída en ANSES)

**ANSES** Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement et travail.

**BfR** Bundesinstitut für Risikoberwertung (German Federal Institute for Risk Assessment)

**BPA** Bisphenol-A (Bisfenol-A)

**CERHR** Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (US)

**COP´s** Combat Outpost (Puestos avanzados de combate)

**DE** Disruptor endocrino.

**DID**osis interna diaria

**ECETOC:** European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals

**EFSA** European Food Safety Agency

**EIE**=Exposición interna estimada

**ENIDE** Encuesta nacional de ingesta dietética española.

**EPA:** Environmental Protection Agency. (US)

**FDA** Food and drug administration (US)

**FAO** : Food and Agricultural Organization

**FI** Factor de incertidumbre

**IDA** Ingesta diaria admitida =**DJT** dose journalière tolérable=**TDI** Tolerable daily intake

**IDE** Ingesta diaria estimada.

**INSERM** Institute National de la Santé et de la Récherche Médicale

**IP** Índice de peligrosidad

**JRC** Joint Research Centre

**MOS** Margen de Seguridad

**NIEHS**= National Institute of Environmental Health Sciences (US)

**NOAEL** Non observed adverse effects level

**NTP**= National Toxicology Program (US)

**OECD** Organisation for Economic Co-operation and development (OCDE)

**PBTK** Physiologically based toxicokinetic (Modelo toxicocinético fisiológicamente basado)

**PC** Polícarbonato

**PET** Polietileno Tereftalato

**PVC** Policloruro de vinilo

**QSRA** Quantitative Structure Activity Relationship (Relación estructura-actividad)

**REACH** Reglamento sobre Registro, la Evaluación, la Autorización y la Restricción de las sustancias y preparados Químicos

**RIC's** Raciones Individuales de Combate (Ración de previsión)

**TNT** Territorio Nacional

**TTC** Threshold of Toxicological concern

**WHO /IPCS** International Programme on Chemical Safety