



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:**

**CARCINOGENÉISIS PROSTÁTICA POR EXPOSICIÓN A BISFENOL A**

**MODELO EXPERIMENTAL ANIMAL**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE BIOQUÍMICA  
CLÍNICA**

**AUTORAS**

**MÓNICA CRISTINA LOGACHO MORALES**

**MARÍA GABRIELA VITERI OBANDO**

**TUTOR**

**DOCTOR LUIS SANTIAGO ESCALANTE VANONI**

**QUITO, 2020**

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Mónica Cristina Logacho Morales, C.I. 1722308127; autora del trabajo de graduación intitulado; Revisión Bibliográfica: Carcinogénesis prostática por exposición a Bisfenol A. Modelo experimental animal, Quito 2020, previa a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina – Carrera de Bioquímica Clínica.

1.- Derecho tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENECYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos del autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Mónica Cristina Logacho Morales

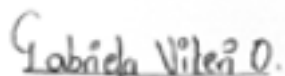
1722308127

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, María Gabriela Viteri Obando, C.I. 1002826491; autora del trabajo de graduación intitulado; Revisión Bibliográfica: Carcinogénesis prostática por exposición a Bisfenol A. Modelo experimental animal, Quito 2020, previa a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina – Carrera de Bioquímica Clínica.

1.- Derecho tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENECYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos del autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



María Gabriela Viteri Obando

CI: 1002826491

## DEDICATORIA

A Dios, ya que sin Él nada es posible, por haberme dado la fuerza necesaria para afrontar los obstáculos que se presentaron en mi vida estudiantil.

Al Economista Dany Walker, por haber sido un pilar fundamental a lo largo de mi carrera universitaria.

A mis padres Segundo y Patricia, quienes apesar de los momentos difíciles nunca me han abandonado, estuvieron a mi lado brindándome su apoyo y consejos para ser de mí una mejor persona y ahora una profesional.

A Zahir por ser mi fuente de motivación e inspiración para superarme cada día más y poder llegar a ser un ejemplo para él.

A Xavier por ser incondicional, alentador y ayudarme hasta donde era posible, incluso más que eso.

A mis tías Bélgica, Rocío y todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido para el logro de mis objetivos.

Mónica Cristina Logacho Morales

## **DEDICATORIA**

A Dios, quien me ha dado la fortaleza de seguir adelante a pesar de todos los contratiempos enfrentados, me ha mantenido firme en este proceso hasta alcanzar la meta, nunca soltó mi mano y ha puesto personas maravillosas en mi camino.

A mis padres, quienes me han apoyado en cada paso que he dado sin dejarme renunciar, han sabido ser mi apoyo incondicional y han esperado pacientemente por verme cumplir mis sueños, esto va por y para ustedes, LOS AMO.

A mi hermano, que ha estado a mi lado incondicionalmente, quien me ve como su ejemplo a seguir impulsándome a ser mejor cada día.

A mi esposo, quien ha estado conmigo en los momentos más difíciles, ha sido mi paz en medio de la tormenta, TE AMO AMOR MIO.

María Gabriela Viteri Obando

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a Dios, quien juntó nuestro camino y nos ha dado la sabiduría necesaria para salir adelante.

A nuestras familias por el apoyo incondicional, por cada palabra de aliento y confianza a lo largo de nuestra carrera.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina, Carrera de Bioquímica Clínica y sus docentes, por los conocimientos impartidos durante nuestra formación profesional.

A nuestro director Doctor. Santiago Escalante, por su apoyo y paciencia durante todo este proceso para la culminación de nuestro trabajo.

A Gabriela, por creer en mí, por ser una amiga, compañera y apoyo durante todo este tiempo que hemos compartido juntas de inicio a fin.

A Mónica, quien ha sabido ser una gran amiga, gracias por estar en todo momento y luchar sin desmayar, hoy te puedo decir finalmente lo logramos.

Mónica y Gabriela

## TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	I
AGRADECIMIENTO.....	III
RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
Justificación .....	3
MÉTODO.....	5
Protocolo y registro.....	5
Criterios de elegibilidad .....	5
Fuentes de información.....	6
Búsqueda.....	6
Selección de estudios.....	7
Proceso de extracción de datos... ..	7
Lista de datos... ..	7
Riesgo de sesgo en los estudios individuales... ..	7
Riesgo de sesgo entre los estudios.....	8
RESULTADOS .....	9
Selección de estudios.....	9
RESULTADOS .....	16
DISCUSIÓN .....	20
LIMITACIONES... ..	22
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Evaluación de sesgos de las publicaciones seleccionadas.....	8
Tabla 2 Asignación de grupos y características de exposición a BPA de los artículos seleccionados .....	10
Tabla 3 Cambios histopatológicos por exposición a BPA de los artículos seleccionados.....	14

## RESUMEN

**Introducción:** En el año 2018 más de 18 millones de personas fueron afectadas por el cáncer y de acuerdo con la Globocan esta cifra seguirá en aumento. En Ecuador se reportaron cerca de 28.000 casos nuevos de cáncer y de estos 3.322 afectaron la próstata. El cáncer de próstata se presenta debido al estilo de vida, edad, herencia o exposición laboral a sustancias tóxicas. Dentro de estas sustancias se encuentran los disruptores endócrinos que se encuentran en gran variedad como el Bisfenol A (BPA). El BPA es muy utilizado en la industria y principalmente en la fabricación de plásticos de policarbonato, los cuales son usados para almacenar alimentos y bebidas. El uso de BPA se encuentra regulado con un límite máximo de 0.05mg/Kg de alimento para evitar poner en peligro la salud de los consumidores ya que se conoce que la exposición a dicho disruptor podría generar cáncer de próstata. Estudios realizados en roedores explican los cambios histológicos y anomalías genéticas que se presentan en las células prostáticas.

**Metodología:** El presente estudio hizo una revisión bibliográfica en la cual se establecieron criterios de inclusión y exclusión que debían cumplir los artículos para ser seleccionados, se procedió con la búsqueda de información en varias bases de datos utilizando palabras claves y términos MeSH (títulos de temas médicos), la información se registró en el gestor bibliográfico Zotero, se procedió a realizar lectura del resumen y la respectiva eliminación de artículos que no cumplían con los criterios establecidos, continuando con lectura completa de cada uno de estos y para finalizar se realizó evaluación en pares.

**Resultados:** Se seleccionaron 6 artículos, los cuales mencionan que la dosis más baja de BPA promueve cambios morfológicos en las células prostáticas, independientes de la vía de administración que haya sido utilizada. El BPA también cuenta con la capacidad de inducir la sobre expresión de genes, debido a un cambio de metilación del genoma en los tejidos prostáticos, el epigenoma de las células madre embrionarias se ve alterado por acción del BPA dando como resultado poblaciones neoplásicas.

**Conclusión:** La exposición temprana a BPA presenta mayor riesgo a desarrollar cáncer de próstata debido a que ocasiona cambios epigenéticos, sin necesidad de alterar la secuencia de ADN. Una exposición a BPA a dosis bajas en recién nacidos o madres gestantes producen cambios de metilación de ADN, lo que ocasiona daños permanentes en el desarrollo y con el tiempo la aparición de enfermedades.

**Palabras clave:** Bisfenol A, Ratas, Cáncer prostático, Epigenética

## **ABSTRACT**

**Introduction:** In 2018 more than 18 million people were affected by cancer and according to the Globocan this figure will continue to increase. Nearly 28,000 new cases of cancer were reported in Ecuador and of these 3,322 affected the prostate. Prostate cancer occurs due to lifestyle, age, inheritance or occupational exposure to toxic substances. Within these substances are endocrine disruptors found in a wide variety such as Bisphenol A (BPA). BPA is widely used in the industry and mainly in the manufacture of polycarbonate plastics, which are used to store food and beverages. The use of BPA is regulated with a maximum limit of 0.05mg/Kg of food to avoid endangering the health of consumers as it is known that exposure to said disruptor could lead to prostate cancer. Studies in rodents explain the histological changes and genetic abnormalities that occur in prostate cells.

**Methodology:** The present study made a bibliographic review in which inclusion and exclusion criteria were established that the articles had to be met in order to be selected, proceeded with the search for information in several databases using keywords and MeSH terms (medical subject titles), the information was registered in the bibliographic manager Zotero, proceeded with the reading of the summary and the deletion of articles that did not meet the established criteria, the full reading of each article was carried out and finally a peer evaluation was carried out.

**Results:** 6 articles were selected, which mention that the lower dose of BPA promotes morphological changes in prostate cells, independent of the route of administration that has been used. BPA also has the ability to induce over-expression genes, due to a change in genome methylation in prostate tissues, the epigenome of embryonic stem cells is altered by the action of BPA resulting in populations Neoplastic.

**Conclusion:** Early exposure to BPA is at increased risk of developing prostate cancer because it causes epigenetic changes, without the need to alter the DNA sequence. Low-dose exposure to BPA in newborns or pregnant mothers cause changes in DNA methylation, causing permanent damage to development and over time the appearance of diseases.

**Keywords:** Bisphenol A, Rats, Prostate Cancer, Epigenetics

## INTRODUCCIÓN

### **Justificación:**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial. En el año 2018 fueron afectadas 18.1 millones de personas y de acuerdo con el Globocan para el año 2040 la cifra se incrementará a 29.5 millones de personas afectadas por esta patología (The Global Cancer Observatory, 2019). En Ecuador fueron registrados 28.058 casos nuevos de cáncer de los cuales fallecieron 14.559 personas. El género masculino presentó 12.782 casos nuevos de cáncer, de estos 3.322 fueron de próstata, seguido del cáncer de estómago con 1.364 casos nuevos (The Global Cancer Observatory, 2019).

El desarrollo de cáncer prostático puede verse influenciado por varios factores como estilo de vida, edad, grupo étnico, herencia y exposición laboral a sustancias que son capaces de dar origen a esta enfermedad. El ser humano está expuesto a varios compuestos químicos a lo largo de la vida, algunos con mayor o menor efecto sobre el organismo y entre ellos se encuentran los disruptores endócrinos, que son conocidos como “sustancias exógenas al organismo que alteran la función o funciones del sistema endócrino, pudiendo provocar efectos adversos en la salud de un organismo, en sus descendientes, población general o en una subpoblación en particular”, es posible encontrarlos en medicamentos, cosméticos, latas de comida, insecticida, detergentes, jabones, teflón, botellas plásticas y en múltiples objetos de uso común (Arvelo, Sojo y Cotte, 2016). Existe una variedad de disruptores endócrinos entre los cuales se encuentra el Bisfenol A (BPA). Este es un compuesto químico industrial que se utiliza mucho en varios productos de consumo diario y se usa como materia prima para la fabricación de plásticos de policarbonato cuya finalidad es mejorar la resistencia, flexibilidad y firmeza de recipientes que están en contacto con alimentos y bebidas. También se lo puede encontrar en platos, tazas, botellas, dispositivos médicos, sellantes, gafas de sol, CDs, DVDs, entre otros (García, Gallego y Font, 2015). El BPA tiene diferentes vías de ingreso en el organismo como son la vía oral, inhalatoria y cutánea, siendo la principal la oral, debido a que los alimentos están en contacto con envases o recipientes

elaborados con BPA y este es metabolizado más rápido por el hígado convirtiéndose en un metabolito soluble (García y Gallego, 2015).

El BPA es un compuesto autorizado y regulado mediante el Reglamento de la Unión Europea (UE) 2018/213 de la Comisión del 12 de febrero del 2018, en donde se estableció un límite de detección específico de BPA a 0.05mg por Kg de alimento (mg/Kg) para los objetos plásticos con el objetivo de garantizar que la exposición se encuentre por debajo del límite tolerable de 4µg/Kg de peso corporal por día y que no represente peligro para la salud del ser humano (Comisión Europea, 2018).

El presente estudio es una revisión bibliográfica que ha sido realizada con el objetivo de evidenciar si la exposición a BPA es el responsable de la proliferación celular que desemboca en la aparición de células causantes de cáncer prostático en animales de experimentación. Se ha decidido investigar el BPA por ser el disruptor con el cual se tiene más contacto diario. Debido a la falta de información e investigaciones en seres humanos, será realizado en modelos animales.

Es importante tomar en cuenta la definición de cáncer, "Cualquier crecimiento descontrolado de células o tejidos anormales en el organismo" (American Veterinary Medical Association, 2008). Considerando esto, podemos determinar si los estudios realizados concluyen en la aparición de cáncer prostático.

Estudios realizados en roedores crías y adultos acerca de la posible causa de desarrollar cáncer prostático han sido llevados a cabo por varios métodos. Cada uno de estos se realizaron en condiciones similares en cuanto a conservación y alimentación de los roedores, pero difieren en las vías y dosis de exposición a BPA. Para realizar estas investigaciones se usaron distintas técnicas de laboratorio como análisis histológico, inmunoquímico, genético y molecular. Una vez que se administró BPA a los roedores (crías y adultos) se realizaron observaciones de estos durante un determinado tiempo, en el que se pudo encontrar el desarrollo de ciertas anomalías genéticas en la mayoría de los casos.

El desarrollo de cáncer prostático en estudios preclínicos presenta diversas líneas de investigación que se dividen en dos grupos: a) En una primera línea los estudios se basaron principalmente en las características de exposición a BPA en los roedores y a la vez la identificación de los factores asociados al desarrollo del cáncer prostático. b) La segunda línea se centra más en la ruta de señalización afectada y en el desarrollo de anormalidades genéticas que se presentan en los animales que desarrollaron cáncer prostático luego de la exposición a BPA (Andújar, Dardet y González, 2012).

Este estudio se plantea con el fin de determinar si la exposición a BPA es el causante principal del desarrollo de cáncer de próstata en los animales de laboratorio en experimentación y que sustenten estudios a nivel de seres humanos bajo los mismos parámetros.

## **MÉTODO**

### **Protocolo y registro:**

A continuación, se presenta un resumen de la estrategia utilizada para la obtención de información de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica:

- Especificación de los criterios de inclusión
- Establecimiento de las estrategias de búsqueda
- Consulta en diferentes bases de datos
- Registro de información en el gestor bibliográfico Zotero
- Depuración de la información duplicada
- Lectura del resumen / título de cada artículo seleccionado
- Eliminación de los artículos que no cumplen con todos los criterios de inclusión establecidos
- Lectura completa de los artículos seleccionados
- Evaluación en pares

### **Criterios de elegibilidad:**

En la búsqueda de información respecto a los estudios experimentales fueron considerados los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios de tipo preclínico o estudios caso control que evalúen la exposición de BPA y el riesgo a desarrollar cáncer prostático.

- Estudios que se base solamente en roedores de raza Sprague Dawley
- Revistas de los artículos seleccionados deben estar en el cuartil Q1, Q2 o Q3.
- Idioma: inglés o español.
- Temporalidad: del 01 enero 2010 al 31 de agosto de 2019.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Estudios preclínicos realizados con un disruptor diferente al BPA.
- Estudios que evalúen otro tipo de cáncer.
- Estudios en los que no conste la edad, dosis y el tiempo de exposición a BPA en los modelos de animales utilizados.

#### **Fuentes de información:**

Se realizó la búsqueda de los artículos en las siguientes bases de datos: PubMed, Science, Scopus, Springer journals, TESEO, Taylor Francis online, PROQUEST y Dialnet, de donde se obtuvieron artículos que han sido realizados en diferentes países. La búsqueda se realizó en idioma inglés y español. Para una búsqueda más avanzada de los artículos en las distintas bases de datos, se utilizaron términos MESH como: rats, endocrine disruptors, BPA, prostatic neoplasms y cancer of prostate. De igual manera se utilizaron operadores booleanos como AND y OR para la construcción de frases. Se estableció un límite de diez años para la selección de los artículos.

#### **Búsqueda:**

La estrategia de búsqueda electrónica realizada en PubMed consta a continuación: (("rats"[MeSH Terms] OR "rats"[All Fields]) AND ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("cancer"[All Fields] AND "prostate"[All Fields]) OR "cancer of prostate"[All Fields]) AND BPA[All Fields]) AND ("2009/10/06"[PDat]: "2019/10/03"[PDat] AND "animals"[MeSH Terms:noexp]).

La estrategia de búsqueda para las otras bases de datos utilizadas presenta la misma estructura que la utilizada en PubMed.

### **Selección de los estudios:**

La selección de los artículos se realizó a través de la lectura de los resúmenes de estos, luego se procedió a descartar artículos duplicados y aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión. Posteriormente se procedió a la lectura completa de los artículos y basados en los criterios de inclusión se seleccionaron los artículos definitivos. El número de artículos recopilados inicialmente para el estudio fueron 56, de ellos se eliminaron 4 artículos duplicados y 46 artículos que no cumplían con los requisitos establecidos, quedando por tanto 6 artículos definitivos en total.

### **Proceso de extracción de datos:**

Se analizaron los artículos a través del título y resumen, los artículos fueron registrados en el gestor bibliográfico Zotero. Este facilitó la recolección de información y la depuración de artículos duplicados, se consideraron artículos no seleccionados aquellos que no cumplían con la totalidad de criterios de inclusión previamente establecidos, una vez seleccionados los artículos definitivos se realizó una lectura completa de los mismos.

### **Lista de datos:**

Los artículos seleccionados se dividieron en dos grupos: crías recién nacidas y roedores adultos. Se extrajo información de las distintas variables como son: edad de los roedores, dosis de BPA, tiempo de exposición y vía de entrada. Por último, se obtuvo información de autoría, objetivo, año de publicación, lugar de realización de la investigación, país, diseño de estudio y resultados obtenidos de las investigaciones realizadas.

### **Riesgo de sesgo en los estudios individuales:**

En la literatura consultada se describen diversos tipos de sesgos que amenazan la fiabilidad y validez de los resultados de revisión.

A continuación, se describen los sesgos que interfieren en la revisión bibliográfica:

**Tabla 1**

*Evaluación de sesgos de las publicaciones seleccionadas*

Sesgos	10.1016/j.reprotox.2013.11.001	10.1289/EHP3953	10.1016/j.reprotox.2010.09.009	10.1289/EHP1050	10.1016 / j.envpol.2018.09.030	10.1080/15592294.2016.1208891
Ocultamiento de la asignación para grupo control y experimental (sesgo de selección)						
Tiempo de exposición (sesgo de información)						
Dosis de administración de BPA (sesgo de información)						
Vías de exposición (sesgo de información)						
Cantidad de muestras analizadas (sesgo de información)						
Cegamiento de los evaluadores encargados del análisis de las muestras (sesgo de lector).						

Nota: + = alto riesgo de sesgo? = riesgo no especificado

**Riesgo de sesgo entre los estudios:**

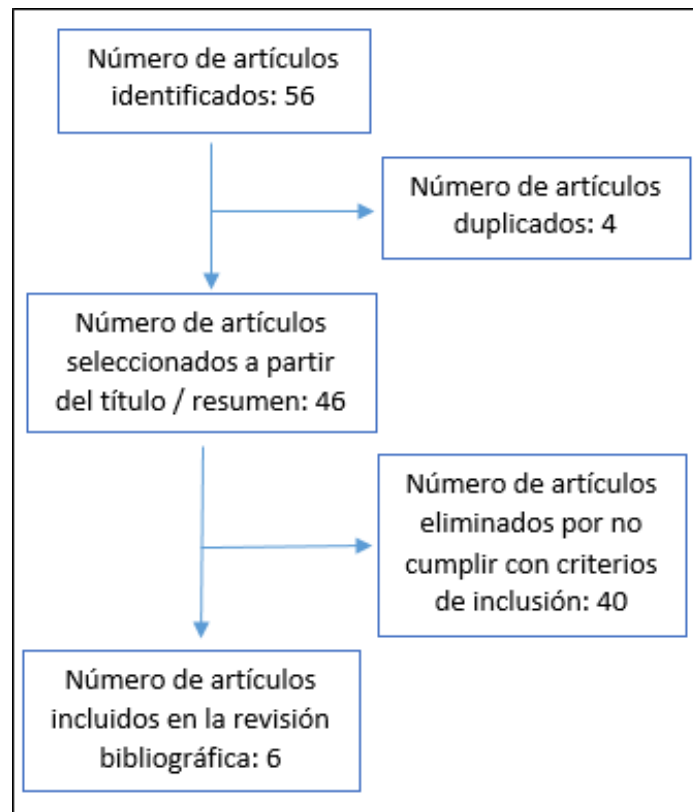
- Los analistas al momento de examinar las muestras histopatológicas pueden influir en los resultados con el fin de presentar un resultado determinado (sesgo de detección).
- Los reportes emitidos por los analistas pueden presentar diferencias entre sí (sesgo de reporte).

## RESULTADOS

### Selección de estudios:

Gráfico 1

Selección de artículos para el estudio



**Tabla 2***Asignación de grupos y características de exposición a BPA de los artículos seleccionados*

Autor / Artículo	Grupos experimentales	Factores asociados al desarrollo de cáncer de próstata (dosis, edad, tiempo de exposición)	Características de exposición a BPA en los animales
<p>Zalotti, J. B., Livia Teresa, R. S., Tony Fernando, G., Janete A., A.-F., Wagner José, F., Sérgio Luis, F., Wellerson Rodrigo, S.</p> <p>Indole-3-carbinol attenuates the deleterious gestational effects of bisphenol A exposure on the prostate gland of male F1 rats</p>	<p>Se dividió en cinco grupos experimentales (n=10 ratas/grupo): G1, grupo de control; G2, BPA25 (25 µg/Kg de BPA); G3, BPA25 + I3C; G4, BPA250 (250µg/Kg BPA); G5, BPA250+I3C*</p>	<p>Ratas macho de 12 semanas de edad se aparearon con hembras de 8 semanas de edad. Se administró una dosis de BPA 25µg/Kg y de 250µg/Kg</p>	<p>Proliferación de células epiteliales en próstata aumentó en el grupo 2 y 3. Aumento de la expresión del receptor de andrógenos en la próstata en el grupo 2.</p>
<p>Prins, G.S., Wen - Yang, H., Lishi, X., Guang - Bin, S., Dan - Ping, H., Lynn, B., &amp; Maarten C., B.</p> <p>Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study.</p>	<p>Se dividió en 3 grupos de ratas macho: Conjunto 1, régimen de dosificación continua de BPA, así como controles negativos y positivos; Conjunto 2, régimen de suspensión de BPA diario; Conjunto 3, régimen de suspensión de la dosis.</p>	<p>Ratas de 6 meses de edad, tratadas con dosis de 2, 25 y 250 µg/Kg de peso corporal de BPA durante 1 año</p>	<p>Inflamación e hiperplasia epitelial reactiva resultante en las próstatas superiores de ratas tratadas con BPA.</p>

**...continuación tabla 2**

Autor / Artículo	Grupos experimentales	Factores asociados al desarrollo de cáncer de próstata (dosis, edad, tiempo de exposición)	Características de exposición a BPA en los animales
<p>Su, Y., Quan, C., Li, X., Shi, Y., Duan, P., &amp; Yang, K.</p> <p>Mutual promotion of apoptosis and autophagy in prepubertal rat testes induced by joint exposure of bisphenol A and nonylphenol</p>	<p>Se dividieron las ratas al azar en siete grupos de la siguiente manera: grupo de control con solvente (aceite de maíz extraído de tocoferol), dos grupos tratados con BPA (5 y 50 mg/ml) (Kg/día), dos grupos tratados con NP (15 y 150 mg/Kg/día) y dos grupos de exposición conjunta.</p>	<p>Ratas de 5 semanas de edad, con exposición a BPA = 5 y 50mg/Kg, durante 4 semanas</p>	<p>Grupo 1, BPA y NP interactuaron entre sí. LH aumentó en el grupo BPA 50 y los grupos NP y disminuye en el grupo 2. Cambios de testosterona en BPA 50 y NP 15, fueron opuestos.</p>
<p>Prins, G.S., Ye, Shu – Hua., Birch Lynn., Ho, Shuk-mei &amp; Kurunthachalam, K.</p> <p>Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats</p>	<p>Se dividió a las ratas en 3 grupos: grupo control con solvente (aceite de maíz extraído de tocoferol) Grupo 1 exposición a BPA por vía oral y grupo 2 exposición a BPA por vía cutánea.</p> <p>A las 16 semanas recibieron un tratamiento T+E.</p>	<p>Crías machos, tratados con dosis de BPA=10µg/Kg de peso en PND 1,3 y 5.</p>	<p>El grupo control exhibió PIN, hiperplasia e infiltración celular. Ratas neonatales exhibieron respuesta aumentadas idénticas a las lesiones inducidas por T+E.</p>

...continuación tabla 2

Autor / Artículo	Grupos experimentales	Factores asociados al desarrollo de cáncer de próstata (dosis, edad, tiempo de exposición)	Características de exposición a BPA en los animales
<p>Prins, G. S., Ye, Shu – Hua., Birch, L., Zhang, X., Cheong, A., Lin, H., Calderon – Gierszal, E., Groen, J., Hu, Wen – Yang., Ho, Shuck Mei &amp; van Breemen, R.</p> <p>Prostate Cancer Risk and DNA Methylation Signatures in Aging Rats following Developmental BPA Exposure: A Dose-Response Analysis.</p>	<p>Se dividieron a las ratas en 8 grupos neonatales: a) Aceite de maíz extraído de tocoferol como controles, b) dosis alta de b17-estradiol (E), 2.500 µg E /Kg BW, c) dosis bajas de E, 0.1 µg E<sub>2</sub> / Kg BW o 0.1, 1.0, 10,100 o 5.000 µg BPA/Kg BW</p> <p>PND 90 de cada grupo neonatal de tratamiento recibió cápsulas de (T+E): d) controles con implantes vacíos, e) controles con implantes T+E, f) dosis baja de E<sub>2</sub> (0.1 µg E<sub>2</sub> / Kg BW) con implante de T+E, g) dosis alta de E<sub>2</sub> (2.500 µg E<sub>2</sub> / Kg BW) con implante de T+E y h) 10 µg BPA / Kg BW con implante de T+E.</p>	<p>Crías machos, tratados con dosis de BPA = 0,1-5.000µg/Kg de peso en los días posnatales (PND) 1, 2,3.</p>	<p>El grupo e inicia carcinogénesis prostática. Grupo g y h incremento PIN a dosis altas de E<sub>2</sub> y BPA más T+E. Lesiones prostáticas en lóbulos dorsal, ventral y conductos prostáticos con incidencia y gravedad tras exposición neonatal a E<sub>2</sub> / BPA más hormonas adultas.</p> <p>Exposición a E<sub>2</sub> /BPA cambios de metilación 5 genes: <i>Creb314</i>, <i>Tpd52</i>, <i>Pitx3</i>, <i>Paqr4</i> y <i>Sox2</i>.</p>

...continuación tabla 2

Autor / Artículo	Grupos experimentales	Factores asociados al desarrollo de cáncer de próstata (dosis, edad, tiempo de exposición)	Características de exposición a BPA en los animales
<p>Cheong, A., Zhang, X., Cheung, Yuk -Yin, Tang, Wan - yee., Chen, J., Ye, Shu - Hua., Medvedovic, M., Leung, Yuet -King., Prins, G.S., &amp; Ho, Shuck -Mei.</p> <p>DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early-life environmental exposures to prostate cancer risk</p>	<p>Se analizaron 3 grupos de tratamiento: a) grupo de control con solvente (aceite de maíz extraído de tocoferol, (b) 25 µg EB o 2,500 µg/kg BW (Sigma-Aldrich Chemical Co., E8515), o (c) 0,1 µg de BPA o 10 µg de BPA/Kg de BW</p>	<p>Crías machos tratados con dosis de BPA=de 0,1 µg de BPA o 10 µg de BPA / Kg de BW en PND 1,3 y 5.</p>	<p>Metilación del genoma en tejidos de próstata, 86 genes relacionados a la exposición de BPA y 111 genes relacionados con EB</p>

Nota: \*13C = indol – 3 carbonil, es un fitoquímico y proporciona quimio protección contra neoplasias, PND= día postnatal, EB = 17b-estradiol-3-benzoato, NP= nonilfenol

**Tabla 3***Cambios histopatológicos por exposición a BPA de los artículos seleccionados*

<b>Autor / Artículo</b>	<b>Cambios histopatológicos</b>
<p>Zalotti, J. B., Livia Teresa, R. S., Tony Fernando, G., Janete A., A.-F., Wagner José, F., Sérgio Luis, F., Wellerson Rodrigo, S.</p> <p>Indole-3-carbinol attenuates the deleterious gestational effects of bisphenol A exposure on the prostate gland of male F1 rats</p>	<p>Vía de exposición oral. Inflamación multifocal en VP grupos 2 y 4. Disminución inflamación grupo 5. Presencia de hiperplasia / displasia glándula VP grupo 2. Reducción significativa de lesión de próstata grupo 3. Grupo 4 y 5 aumento índice apoptótico.</p>
<p>Prins, S. P., Wen - Yang, H., Lishi, X., Guang - Bin, S., Dan - Ping, H., Lynn, B., &amp; Maarten C., B.</p> <p>Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study</p>	<p>Vía de exposición oral. Lesiones inflamatorias marcadas e hiperplasia epitelial reactiva en grupo control del vehículo y grupos con EE y BPA. Diferencias patológicas en ratas tratadas con BPA. Adenocarcinoma en conductos prostáticos grupos T+E. Aumento de multiplicidad tumoral grupo dosis bajas BPA.</p>
<p>Su, Y., Quan, C., Li, X., Shi, Y., Duan, P., &amp; Yang, K.</p> <p>Mutual promotion of apoptosis and autophagy in prepubertal rat testes induced by joint exposure of bisphenol A and nonylphenol</p>	<p>Vía de exposición oral y subcutánea. Capa celular de Leydig más delgada, túbulos seminíferos atróficos. Grupo control con túbulos seminíferos de caput y cauda epidídimo llenos de esperma. Células apoptóticas en grupos expuestos.</p>
<p>Prins, G.S., Ye, Shu – Hua., Birch Lynn., Ho, Shuk-mei &amp; Kurunthachalam, K.</p> <p>Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats</p>	<p>Vía de exposición oral y subcutánea. C. máx.1, 77 y 2.00ng/ml para BPA libre y total. BPA oral y T+E adenoma e hiperplasia atípica en acinos. BPA subcutáneo y T+E alto grado PIN, infiltración de células. BPA subcutáneo y T+E adenoma e hiperplasia en neonatos.</p>

...continuación tabla 3

Autor / Artículo	Cambios histopatológicos
<p>Prins, G. S., Ye, Shu – Hua., Birch, L., Zhang, X., Cheong, A., Lin, H., Calderon – Gierszal, E., Groen, J., Hu, Wen – Yang., Ho, Shuck Mei &amp; van Breemen, R.</p> <p>Prostate Cancer Risk and DNA Methylation Signatures in Aging Rats following Developmental BPA Exposure: A Dose-Response Analysis</p>	<p>Vía de exposición subcutánea. BPA libre 0,76ng/ml y BPTA total 33.55ng/ml. Grupo d sin progresión de lesión, grupo e micro invasión, grupos f, g, h micro invasión y formación de carcinoma glandular. Respuesta a dosis bajas y altas, E2 relacionado con incidencia máxima de micro invasión.</p>
<p>Cheong, A., Zhang, X., Cheong, Yuk -Yin, Tang, Wan - yee., Chen, J., Ye, Shu - Hua., Medvedovic, M., Leung, Yuet –King., Prins, G.S., &amp; Ho, Shuck –Mei.</p> <p>DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early-life environmental exposures to prostate cancer risk</p>	<p>Vía subcutánea. El grupo b expresó <i>Pitx3</i>, <i>Wn10b</i>, <i>Paqr4</i>, <i>Sox2</i> y <i>Chst14</i>. <i>Sox2</i> se reguló en exposición a BPA y <i>Creb3l4</i> regulación negativa en grupos de exposición,</p>

Nota: LP= Próstata Lateral, VP = Próstata Ventral, PIN = Neoplasia Intraepitelial Prostática, EE = etinilestradiol, T + E = Testosterona + Estradiol, E2 = Estrógeno TGFb= Factor de crecimiento transformante

## **RESULTADOS:**

El BPA se encuentra relacionado en la migración e invasión celular, procesos que son precisos en el desarrollo del cáncer (García., et al 2015). Los estudios experimentales se basan en separar por grupos a los roedores y exponerlos a diferentes dosis de BPA, el cual fue administrado por vía oral y subcutánea. La glándula prostática es un órgano dependiente de hormonas que se ve afectado con el tiempo y mucho más con la edad, los andrógenos son indispensables para el crecimiento y funcionamiento normal del órgano mientras que los estrógenos son los encargados de promover o limitar la proliferación celular (Espinoza., et al 2013). Una exposición inadecuada a estrógenos durante el desarrollo de la próstata en diferentes tiempos y dosis puede reprogramar a la glándula prostática y predisponer el desarrollo de carcinogénesis prostática (Prins., et al, 2017).

El BPA puede promover el desarrollo de carcinogénesis prostática a dosis bajas como lo mencionan Prins y col. (2017), la dosis más baja de BPA (0,1µg/Kg) inició una carcinogénesis en el lóbulo lateral, la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) progresó a carcinoma en las ratas que recibieron dosis bajas de BPA y testosterona + estradiol (T+E), no sucedió lo mismo en las ratas que recibieron solo T+E. Los lóbulos dorsales, ventrales y conductos prostáticos periuretrales presentaron una menor incidencia y gravedad tras la exposición a E2/BPA en comparación con los lóbulos laterales.

Los resultados histopatológicos demostraron que existe un aumento progresivo de micro invasión y formación de glándulas de adenocarcinoma focales bien diferenciado (carcinoma glandular) en próstatas tratadas con estradiol-17 β (E2) o BPA más hormonas. La respuesta a dosis bajas de BPA y un elevado E2 se relacionan con la incidencia máxima de micro invasión, la forma reconocible del cáncer de próstata fue la descomposición de la membrana basal con células epiteliales que invaden el estroma. Las ratas control sin hormonas no mostraron lesión alguna mientras que las ratas control con T+E exhibieron una limitada progresión cancerosa con incidencia del 17% de micro invasión. Los lóbulos dorsales, ventrales y conductos prostáticos periuretrales no evidenciaron PIN, proliferación y apoptosis a 10-100 µg/Kg.

Gail y col. (2011) por su parte indican que las ratas tratadas neonatalmente con BPA por cualquier vía de exposición mostraron respuestas aumentadas casi idénticas a las que recibieron T+E, esta cápsula tiene como objetivo iniciar PIN en los lóbulos de la próstata. Los autores Prins y col. (2017) mencionan que la cápsula de testosterona (T) mantiene los niveles fisiológicos del mismo, mientras que la cápsula de E2 duplica los niveles circulantes de estradiol suficientes para el desarrollo de carcinogénesis prostática en la rata. El estudio realizado por Gail y col. (2011) alega que la vía de exposición subcutánea presentó un pico inicial de BPA libre el cual no se observó en la vía de exposición oral, sin embargo, este fue metabolizado rápidamente y la diferencia que existía en las concentraciones de BPA en suero a la primera y segunda hora no fue diferente entre los grupos con distintas vías de exposición.

Estudios histológicos indicaron que la próstata lateral (LP) de ratas tratadas con solvente y T+E no presentaron anomalías y la próstata ventral (VP) tratada con aceite y T+E mostraron una capa celular única de epitelio columnar y tejido estromal limitado. LP tratado con BPA oral y T+E presentó PIN de alto grado, nucléolos con núcleos prominentes en todo el acino, hacinamiento inusual, acinos con leucocitos intraluminales y un apilamiento epitelial. VP tratados con BPA oral y T+E exhibieron adenoma e hiperplasia atípica dentro de acinos saturados. LP tratado con BPA subcutáneo y T+E indicaron alto grado de PIN, compartimiento de células del estroma engrosado e infiltración de células inflamatorias. VP de ratas que recibieron BPA subcutáneo y T+E mostraron adenoma e hiperplasia.

El estudio realizado por Zalotti y col. (2013) demostró, en la evaluación histopatológica, un incremento significativo de inflamación multifocal en la VP en aquellos grupos tratados con BPA al ser comparados con el grupo control. También se observó un descenso importante de este parámetro en el grupo que fue tratado con BPA250 + indol-3 carbinol (I3C) y que se comparó con el grupo administrado BPA250. Además, se encontró una elevada incidencia de hiperplasia/displasia en la glándula de la VP del grupo administrado BPA25 comparado con el grupo control. Se observó un decrecimiento de esta lesión de próstata en el grupo administrado BPA25 + I3C comparado con el grupo

administrado BPA25. El grupo control, comparado con el grupo que fue tratado con BPA250 y el grupo tratado con BPA250 + I3C mostraron un aumento significativo en el índice apoptótico.

Por otra parte, la exposición sola a BPA en cualquier dosis no conduce a la patología de la próstata, así lo explican Prins y col. (2018), sin embargo, las ratas tratadas con etinilestradiol (EE), a 2.5 y 250 µg BPA/Kg más T+E mostraron una mayor severidad de la neoplasia intraepitelial de LP. En el estudio histopatológico se encontró que los lóbulos laterales manifestaron lesiones inflamatorias muy notorias e hiperplasia epitelial reactiva asociada en los controles del vehículo y en aquellos grupos administrados EE y BPA. Se observó un incremento de inflamación y la hiperplasia epitelial reactiva resultante en las próstatas de todas las ratas tratadas con EE o 5 dosis de BPA. Se presentaron diferencias relevantes en la patología prostática de lóbulos laterales de ratas administradas BPA y que se compararon con el grupo control que recibieron únicamente T+E. Se encontraron adenocarcinomas en los conductos prostáticos dorso laterales periuretrales de todos los grupos que se administraron T+E. Además, hubo un incremento valioso (cuatro veces) en la multiplicidad tumoral en el grupo de exposición a BPA con la dosis más baja.

Las ratas que fueron tratadas con BPA y nonilfenol (NP) indujeron lesiones histológicas y apoptosis en testículo y epidídimo como lo explica Su y col. (2018). También se pudo observar varias lesiones histopatológicas en cada uno de los grupos expuestos como son: capa celular de Leydig muy delgada, túbulos seminíferos atróficos y cambios similares a vacuolas en el epitelio espermatogénico, así como un lumen expandido y una baja de esperma. En el grupo control los túbulos seminíferos de caput y cauda epidídimo se encontraban saturados de espermas, mientras que se pueden encontrar diversos grados de reducción de esperma en cada grupo expuesto. Además, las células apoptóticas se pueden localizar más fácilmente en los grupos que mantuvieron cierta exposición comparados con el grupo control.

El BPA tiene la capacidad de promover la sobre expresión de genes, lo cual lleva a provocar el desarrollo de cáncer. Cheong y col. (2016) demostraron que

86 genes que están asociados a la expresión de BPA y 111 genes a la expresión de 17 $\beta$ -estradiol-3-benzoato (EB), el estudio analizó cambios de metilación en todo el genoma de tejidos prostáticos dorsales en ratones Sprague Dawley en PND90, se administró por vía subcutánea 25 mg/cachorro o 2.500 mg EB/Kg de peso corporal o 10 mg BPA/Kg. El grupo expuesto a EB expresó *Pitx3*, *Wn10b*, *Paqr4*, *Sox2* y *Chst14* en comparación con el grupo control, de estos genes solo *Sox2* se reguló significativamente en la exposición a BPA versus el grupo control, la expresión de *Tpd52* fue significativa en ambos grupos de exposición y *Creb3l4* mostró una tendencia de regulación negativa en los grupos de exposición en comparación con el grupo control. Los autores mencionan que los genes asociados al BPA se encuentran vinculados al factor de crecimiento transformante (TGF $\beta$ ), conocida como una molécula oncogénica en el cáncer prostático.

Por otro lado, los autores Gail y col. (2011) alegan que los genes de próstatas dorsales presentaron patrones de metilación de ADN reprogramados frente a la exposición de E2 y BPA lo cual lleva a tener una transcripción genética alterada. En dicho estudio fueron seleccionados 5 genes; *Creb314*, *Tpd52*, *Pitx3*, *Paqr4* y *Sox2*, los cuales se hipometilaron en los sitios CpG del promotor en comparación de los controles, los genes *Creb314*, *Tpd52* y *Pitx3* se hipometilaron a dosis bajas de BPA 0.1, 1.0 y/o 10 BPA  $\mu$ g/Kg, es importante mencionar que la hipo metilación en los genes *Creb314* y *Tpd52* inducidos por bajas dosis de BPA fueron mayores que los observados en altas dosis de E2. El gen *Paqr4* presentó un segundo patrón de metilación que disminuyó significativamente la metilación del gen promotor en la misma medida que el grupo control al ser expuesto a dosis altas de E2 y todas las dosis de BPA, y por último el gen *Sox2* presentó un tercer patrón de metilación, la hipo metilación se presentó a dosis bajas de BPA (1,0 BPA  $\mu$ g/Kg) pero disminuyó con el aumento de dosis de BPA de hasta 5,000  $\mu$ g/Kg.

Los resultados obtenidos de los artículos presentan ciertas similitudes entre ellos, así encontramos que Zalotti y col. (2013) junto a Gail y col. (2018) concuerdan con la presencia de hiperplasia en los grupos tratados tanto con

BPA como con EE y el aumento de células apoptóticas en exposición a BPA. Los artículos de Gail y col. (2011) y Prins y col. (2017) están de acuerdo en que la exposición a BPA en dosis bajas actúa en conjunto con los niveles de estradiol para aumentar la carcinogénesis prostática, los análisis histológicos demuestran la presencia de hiperplasia en los grupos tratados con BPA, E2 y la presencia de carcinoma micro invasivo. Los artículos escritos por Cheong y col. (2016) y Gail y col (2011) mencionan que el BPA actúa sobre células prostáticas sensibles al estrógeno para reprogramar epigenéticamente genes primarios, los mecanismos epigenéticos se encargan de mantener la autenticidad de las células madre, pero al verse alterado su epigenoma puede dar origen a poblaciones neoplásicas, tal es el caso que BPA afecta las células madre de la próstata embrionarias modificando su epigenoma.

#### **DISCUSIÓN:**

El BPA, compuesto tóxico utilizado generalmente en la elaboración de resinas de policarbonato plástico y epoxi, ha sido catalogado como disruptor endócrino ya que puede alterar la función del sistema endócrino. Se encontró en un estudio realizado con ratas recién nacidas, a las que se les suministró diferentes dosis de BPA, que presentaron un mayor riesgo a desarrollar neoplasia prostática en la edad adulta, ya que una mayor exposición al BPA se asocia al desarrollo temprano de cáncer prostático.

En roedores la exposición neonatal a estrógenos sintéticos como el BPA puede interrumpir la morfogénesis normal y provocar un aumento de la proliferación, inflamación y displasia al estar expuesto por un periodo prolongado. En roedores adultos conducen a una metaplasia epitelial, neoplasia intraepitelial prostática e incluso adenocarcinoma prostático. Un estudio realizado menciona que la exposición neonatal en ratones a dosis elevadas de BPA disminuye significativamente el tamaño de la próstata al llegar a la edad adulta mientras que la exposición a dosis bajas incrementa notablemente el tamaño de la misma.

La exposición frente a dosis bajas de BPA en el útero o en neonatos puede causar cambios de metilación del ADN, afectando la expresión genética, y provocando afecciones permanentes en la salud como la aparición tardía de enfermedades complejas. Estudios experimentales han demostrado que la exposición a BPA produce cambios de metilación en tejidos prostáticos de roedores, estos cambios epigenéticos

son permanentes hasta la edad adulta.

El estudio de Prins y col. (2014) menciona el cultivo de células madre progenitoras de próstata humana, combinadas con mesénquima de rata como injertos renales en ratones da lugar a la formación de epitelio prostático humano formando epitelio de próstata humano normal al mes del procedimiento. Aquí se observó la presencia de lesiones cancerosas en casi la mitad de las muestras, lo que hace entender que el BPA sensibiliza a los estrógenos y aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad según explica Prins.

En cuanto a resultados histopatológicos se menciona que la exposición *in vivo* del epitelio prostático humano a bajas dosis de BPA tiende a aumentar la susceptibilidad del epitelio para el desarrollo de carcinogénesis. La exposición a 100 o 250 µg/Kg de BPA evidenció hiperplasia epitelial, metaplasia escamosa normal, neoplasia intraepitelial prostática del alto grado y adenocarcinoma. Uno de los pocos estudios, realizados en humanos, que se ha podido encontrar indica que existen varios factores, entre ellos los efectos mutagénicos, que se vinculan a la migración de células tumorales y la angiogénesis.

Se ha venido mencionado que la exposición a BPA puede realizar cambios epigenéticos sin alterar la secuencia del ADN, dando como resultado el silenciamiento de genes los cuales son los encargados de mantener una proliferación celular normal, lo que afectaría directamente a la regulación transcripcional.

Existen diferencias en el metabolismo entre las dos rutas de exposición, la administración de BPA por vía oral y subcutánea. En el estudio de Gail y col. (2011) se indica que la administración por vía subcutánea de BPA muestra un pico inicial a la media hora de BPA libre en comparación con la exposición oral, los niveles de BPA libre cayeron entre 1 a 2 horas mientras que el BPA total disminuyó en 1 hora, por lo tanto la vía de exposición subcutánea presenta un mayor nivel de biodisponibilidad de BPA en comparación con la exposición oral. De la misma manera, Prins y col. (2017) mencionan que el BPA fue indetectable 1 hora después de la exposición por vía subcutánea.

La razón por la cual la vía subcutánea es más efectiva en el análisis de BPA es porque evita el primer paso por el hígado y pasa directamente a la circulación. En base a estos estudios se puede indicar que el BPA permanece en suero entre 1 a 2 horas a diferencia de la vía oral, debido a que el BPA ingresa al organismo, desaparece rápidamente de

la sangre, ya que pasa por el hígado, y se convierte en un metabolito soluble conocido como BPA-glucurónido que se excreta en la orina. En los humanos tiene una vida media menor de 6 horas y una pequeña cantidad de BPA reacciona con sulfato formando BPA-sulfato.

En las ratas la eliminación del BPA se realiza a través del hígado, tracto gastrointestinal, luego es liberado como BPA para ser reabsorbido al torrente sanguíneo, por este motivo es que la recirculación enterohepática hace que el periodo de eliminación en los animales de experimentación sea de 20 a 80 horas.

Otro aspecto importante que se debe tomar en cuenta es que el BPA puede reprogramar la metilación del ADN durante el desarrollo neonatal. La próstata es un órgano sensible y vulnerable a la exposición de agentes estrogénicos durante el desarrollo así lo mencionan Cheong y col (2016) y Prins y col (2017). El estudio realizado por Cheong menciona que los cambios de metilación del promotor por exposición a BPA en etapa temprana inducen a la desregulación de los genes relacionados con la función de las células madre en la próstata. El estudio antes mencionado concuerda con Prins, en el cual se indica que el BPA altera la homeostasis de las células madre aumentando el riesgo carcinogénico en células prostáticas.

Por la gran importancia de los resultados obtenidos, la elevada significación estadística y la correspondencia con otros resultados semejantes, se justifica realizar un estudio clínico en seres humanos, sin embargo existe escases de estas investigaciones.

#### **LIMITACIONES:**

Las presentes limitaciones restringieron la revisión bibliográfica:

- ◇ La revisión se enfoca únicamente en el desarrollo de carcinogénesis prostática en ratas por exposición a BPA.
- ◇ No se toma en cuenta estudios en los cuales no conste la edad, dosis y tiempo de exposición al BPA.
- ◇ Los involucrados en la realización del estudio tenían información sobre el grupo control y el grupo de análisis por lo cual se podría influir en el resultado histopatológico.
- ◇ La experiencia de los profesionales involucrados en los estudios no es conocida lo que influiría en el resultado del análisis.

- ◇ Ciertos artículos presentaron sesgos de información, debido a que no constaba información importante por lo cual no pudieron ser seleccionados y no cumplían con criterios de inclusión o quizá tenían un acceso limitado.
- ◇ Posible sesgo de selección debido a que los estudios no mencionaban criterios específicos para el grupo control y experimental.
- ◇ Los estudios preclínicos seleccionados presentaron sesgo de información porque todos mencionan diferentes dosis y tiempo de exposición y vía de administración.

### **CONCLUSIONES:**

El disruptor endócrino BPA cuya exposición más frecuente es por vía oral, se encuentra con mucha facilidad en botellas y productos alimenticios envasados lo que permite estar en contacto permanente con este. Después de haber realizado la revisión de varios artículos seleccionados podemos concluir que el BPA en dosis bajas puede producir cambios en las células de la próstata, ocasionando alteraciones en la misma como inflamación, hiperplasia y adenocarcinomas. Además se presentan modificaciones epigenéticas en las células madre de la próstata a edad temprana, reprogramando las células para respuestas amplificadas a exposiciones estrogénicas en la adultez. Los estudios mencionan que se identificaron regiones promotoras metiladas en próstata dorsales de ratas expuestas a altas dosis de estrógenos y bajas dosis de BPA. Sin embargo, existen compuestos como el I3C que puede ayudar a disminuir la inflamación y la hiperplasia provocada por el BPA pero requiere de un estudio más profundo para ser utilizado correctamente.

En base a los resultados encontrados, las células madre de la glándula prostática se ven afectadas por acción de los estrógenos y BPA debido a que pueden alterar el mecanismo homeostático de la célula. La exposición al BPA puede sensibilizar a la próstata a exposiciones estrogénicas en la adultez preparando a la próstata para una susceptibilidad carcinogénica. Existen estudios donde el cultivo de células prostáticas humanas con células mesenquimales de rata da lugar a epitelio prostático humano, que al ser tratado con BPA induce cáncer, por lo tanto, la posibilidad que suceda en seres humanos es elevada y amerita posteriores investigaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Veterinary Medical Association. (2008). Cáncer en los animales. Recuperado de [www.avma.org](http://www.avma.org)
- Andújar – López, M. E., Álvarez – Dardet, C. & Gil – González, D. (2012). Evidencia científica y recomendaciones sobre cribado de agudeza visual. Revisión bibliográfica. *Revista Española Salud Pública*, 86(6), 575-588. [http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v86n6/04\\_revision\\_bibliografica.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v86n6/04_revision_bibliografica.pdf)
- Arvelo, F., Sojo, F. & Cotte, C. (2016). Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer. *Investigación Clínica*, 57(1), 77-92. <https://www.redalyc.org/pdf/3729/372945290009.pdf>
- Cheong, A., Zhang, X., Cheung, Yuk – Yin., Tang, Wan – Yee., Cheng, J., Ye, Shu – Hua., Medvedovid, M., Leung, Yuet – Kin, Prins, G. S. & Ho, Shuk – Mei. (2016). DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early-life environmental exposures to prostate cancer risk, *Epigenetics*, 11(9), 674-689 10.1080/15592294.2016.1208891
- Comisión Europea. (2018). Reglamento (UE) 2018/213 de la comisión sobre el uso de bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos y por el que se modifica el Reglamento (UE) n° 10/2011 por lo que respecta al uso de dicha sustancia en materiales plásticos en contacto con los alimentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*. <https://www.boe.es/doue/2018/041/L00006-00012.pdf>
- Espinoza, J.L., Hernández, M.E., Aranda, G. E., Rojas, E., Manzo, J., Coria, G. A., Yerena, C. E. & Soto, A. H. (2013). El papel de los estrógenos y sus receptores en la prevención y promoción de enfermedades proliferativas de la glándula prostática. *Revista Neurobiología*, 4(8), 1-23. [https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2013/8/Locia/Locia-Espinoza4\(8\)300813.pdf](https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2013/8/Locia/Locia-Espinoza4(8)300813.pdf)
- García, J., Gallego, C. & Font, G. (2015). Toxicidad del Bisfenol A: Revisión. *Revista de Toxicología*, 32, 144-160. <http://rev.aetox.es/wp/wp->

- González, L. (2018). Consecuencias de la exposición materno-infantil a disruptores endocrinos: Impacto en el ámbito de los trastornos reproductivos [tesis de grado, Universidad de Cantabria]. <https://core.ac.uk/download/pdf/160744604.pdf>
- Mileva, G., Baker, S., Konkle, A. & Bielajew, C. (2014). Bisphenol – A: Epigenetic Reprogramming and Effects on Reproduction and Behaviour. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 11, 7538-7561. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4113893/pdf/ijerph-11-07537.pdf>
- Multigner, L., Ndong, JR., Giusti, A., Romana, M., Delacroix – Maillard, H., Cordier, S., Jégou, B., Thome, JP & Blanchet, P. ( 2010) Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *Journal of Clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28 (21): 3457 -62. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2153
- Prins, G. S., Ye, Shu – Hua., Birch, L., Zhang, X., Cheong, A., Lin, H., Calderon – Gierszal, E., Groen, J., Hu, Wen – Yang., Ho, Shuck Mei & van Breemen, R. (2017). Prostate Cancer Risk and DNA Methylation Signatures in Aging Rats following Developmental BPA Exposure: A Dose – Response Analysis. *Environmental Health Perspectives*, 125(7), 1-12. <https://doi.org/10.1289/EHP1050>.
- Prins, G.S., Ye, Shu – Hua., Birch Lynn., Ho, Shuk-mei & Kurunthachalam, K. (2011). Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague–Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 31, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.09.009>
- Prins, G. S., Wen - Yang, H., Lishi, X., Guang - Bin, S., Dan - Ping, H., Lynn, B., & Maarten C., B. (2018). Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study. *Environmental Health Perspectives*, 126, 117001 1-117001 12. <https://doi.org/doi.org/10.1289/EHP3953>

- Sandi, G. (2019). Mecanismo carcinogénico asociado a la exposición al Bisfenol A. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 28(1), 125-133. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v28n1/1409-1429-rcsp-28-01-96.pdf>
- Su, Y., Quan, C., Li, X., Shi, Y., Duan, P., & Yang, K. (2018). Mutual promotion of apoptosis and autophagy in prepubertal rat testes induced by joint exposure of bisphenol A and nonylphenol. *Environmental Pollution*, 243, 693-702. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.09.030>
- The Global Cancer Observatory. (2019). Cancer Tomorrow. Recuperado de <http://gco.iarc.fr/tomorrow/home>
- Zalotti, J. B., Livia Teresa, R. S., Tony Fernando, G., Janete A., A.-F., Wagner José, F., Sérgio Luis, F., Wellerson Rodrigo, S. (2013). Indole-3-carbinol attenuates the deleterious gestational effects of bisphenol A exposure on the prostate gland of male F1 rats. *Noviembre del 2013*, 43, 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.11.001>