

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Grado en Ciencias Ambientales

Facultad de Ciencias Experimentales

EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN DÉRMICA A BISFENOL A Y BISFENOL S A TRAVÉS DE UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Trabajo de Fin de Grado

Cristina Rodríguez Llorca

Elche, julio de 2019

Curso académico 2018-2019

Director: Miguel Ángel Sogorb Sánchez (Área de Toxicología)

Instituto de Bioingeniería y Departamento de Biología Aplicada

MIGUEL ÁNGEL SOGORB SÁNCHEZ, Catedrático de Universidad del Área de Toxicología del Departamento de Biología Aplicada e investigador del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

CERTIFICA:

que doña Cristina Rodríguez Llorca, estudiante del Grado en Ciencias Ambientales por la Universidad Miguel Hernández de Elche, ha realizado, bajo mi dirección, el trabajo de investigación titulado “**EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN DÉRMICA A BISFENOL A Y BISFENOL S A TRAVÉS DE UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**” incluido en la presente memoria de Trabajo de Fin de Grado.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, expido y firmo la presente certificación,

En Elche, junio de 2019

Profesor Miguel Ángel Sogorb Sánchez

A mi tutor, Miguel Ángel Sogorb por darme la oportunidad y ser mi guía en la realización de este TFG.

A mis compañeros, y amigas por unirnos y acompañarnos en el camino.

A mi familia por ser un apoyo incondicional, y a ti mi amor por tu paciencia y comprensión.

Y a Mónica, por ser la voz de mi conciencia cuando lo he necesitado.

Sin vosotros no habría sido posible llegar hasta aquí.

A TODOS, MUCHAS GRACIAS.

ABREVIATURAS

BPA = bisfenol A

BPS = bisfenol S

ECHA = European Chemical Agency (Agencia Europea de las Sustancias y Preparados Químicos)

EFSA = European Food Safety Authority (Agencia Europea de Seguridad Alimentaria)

LOD = Limit of detection (límite de detección).

RAC = Risk Assessment Committee (Comité de Evaluación de Riesgos)

TFG = Trabajo Fin de Grado (TFG)

RESUMEN

En el año 2020 entrará en vigor en la Unión Europea una restricción en la concentración máxima de bisfenol A (BPA) en papel térmico, que no deberá ser superior al 0.02% en peso. Esta restricción es debida a que se estimó que el riesgo de exposición a BPA de papel térmico por contacto dérmico no está adecuadamente controlado en población laboral (cajeras/os y otros). El bisfenol S (BPS) es una sustancia que se está utilizando como alternativa al BPA en papel térmico. Existe una alta preocupación social por la exposición a ambas sustancias debido a su potencial capacidad de causar disrupción endocrina.

En este trabajo hemos revisado la literatura científica de los últimos 10 años y hemos estimado la exposición dérmica a ambas sustancias mediante una metodología basada en evaluar la migración de la sustancia desde el papel a la piel y otra mediante la evaluación del BPA y BPS excretados en orina.

La excreción de BPA en orina muestra una exposición de 4,3 y 9,7 $\mu\text{g}/\text{día}$ en población general y laboral; respectivamente. La excreción de BPS en orina muestra una exposición de 1,1 y 2,9 $\mu\text{g}/\text{día}$ en población general y laboral; respectivamente.

Estos datos sugieren que, efectivamente, la población laboral está más expuesta a ambos bisfenoles que la población general y que sería conveniente efectuar una evaluación del riesgo de exposición a BPS en población laboral cuando la restricción del BPA esté plenamente operativa.

Palabras clave: bisfenol A, bisfenol S; exposición dérmica; evaluación de la exposición; evaluación del riesgo.

SUMMARY

A restriction on the maximum concentration of bisphenol A (BPA) in thermal paper (which should not be higher than 0.02% by weight) will come into force in 2020. This restriction is due to the fact that it was estimated that the risk of exposure to BPA in thermal paper by dermal contact through is not adequately controlled in the working population (cashiers and others). Bisphenol S (BPS) is a substance that is being used as an alternative to BPA in thermal paper. There is a high social concern for exposure to both substances due to their potential to cause endocrine disruption.

In this work we have reviewed the scientific literature of the last 10 years and we have estimated the dermal exposure to both substances through a methodology based on evaluating the migration of the substance from the paper to the skin and another by evaluating BPA and BPS excreted in urine. The excretion of BPA in urine displays an exposure of 4.3 and 9.7 $\mu\text{g}/\text{day}$ in the general and working population; respectively. The excretion of BPS in urine displays an exposure of 1.1 and 2.9 $\mu\text{g}/\text{day}$ in the general and working population; respectively.

These data suggest that the working population is more exposed to both bisphenols than the general population and that it would be advisable to evaluate the risk of exposure to BPS in the working population when the BPA restriction is fully operational.

Keywords: bisphenol A, bisphenol S; dermal exposure; exposure evaluation; Risk assessment.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Los bisfenoles.....	2
1.2	El bisfenol A.....	2
1.3	El bisfenol S.....	3
2	ANTECEDENTES Y OBJETIVOS	5
2.1.	Antecedentes.....	6
2.2.	Objetivos.....	7
3	MATERIALES Y MÉTODOS	8
3.1	Búsqueda bibliográfica.....	9
3.2	Estimación de la exposición a través de contacto con papel dérmico.....	10
3.3.	Estimación de la exposición a partir del BPA y BPS excretado en orina.....	10
4	RESULTADOS	11
4.1	Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	12
4.3	Biomonitorización de bisfenol A y bisfenol S.....	18
4.4	Estimación de la exposición a BPA y BPS.....	20
5	DISCUSIÓN	22
6	CONCLUSIONES Y PROYECCIÓN FUTURA	26
6.1	Conclusiones.....	27
6.2	Proyección futura.....	28
7	BIBLIOGRAFÍA	30
7.1	Referencias.....	31
7.2	Páginas web.....	33

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Los bisfenoles

Los bisfenoles son una familia de sustancias químicas cuya estructura tiene en común dos anillos fenólicos unidos por una gran variedad de puentes que suelen incluir desde cadenas alquílicas (lineales o ramificadas) de hidrocarburos hasta heteroátomos como azufre u oxígeno. Los bisfenoles son unas sustancias de altísimo volumen de producción porque son ampliamente utilizadas por la industria en la fabricación de policarbonato plástico, resinas epoxi y papel térmico (Geens et al., 2012; Nadw et al., 2018).

En este Trabajo Fin de Grado (TFG) nos interesaremos por el uso de bisfenoles en papel térmico. El papel térmico es un tipo de papel sobre el que se puede imprimir mediante calor (sin tinta) y que se utiliza, por ejemplo, para imprimir recibos de cajas registradoras, cajeros automáticos, etc. Los bisfenoles se utilizan recubriendo la superficie de este tipo de papel.

Los bisfenoles son sustancias químicas que han causado una amplia preocupación social por su potencial peligrosidad como disruptores endocrinos. Los disruptores endocrinos son aquellas sustancias con el potencial de causar efectos adversos en la salud del mismo organismo que se expone a ellos o en su progenie como consecuencia de alteraciones en la función endocrina (Nohynek et al., 2013).

1.2 El bisfenol A

El bisfenol más ampliamente utilizado en la actualidad probablemente sea el bisfenol A (BPA) cuyo número CAS es el 80-05-7. Su estructura química es la del 4,4'-(propano-2,2-diil) difenol (Figura 1), es decir, un hidrocarburo alcano de tres átomos de carbono con dos grupos fenol unidos en el carbono central.

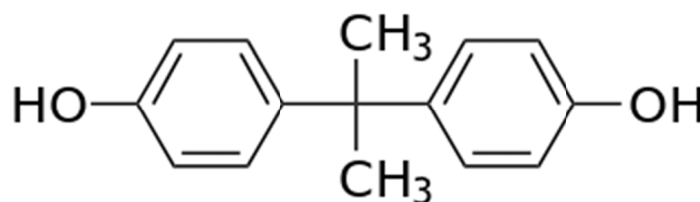


Figura 1: Estructura química del bisfenol A.

El BPA se encuentra clasificado de acuerdo a la norma de clasificación y etiquetado de sustancias químicas vigente en estos momentos en Europa (Reglamento 1272/2008) como presumible tóxico a la reproducción (Categoría 1B), además de como agente sensibilizador y causante de daños oculares (Tabla 1). Esta clasificación como tóxico a la reproducción categoría 1B es probablemente una de las principales causas sobre las que recae la alta preocupación social por los efectos del BPA sobre la reproducción. Sin embargo, el BPA no está considerado un tóxico a la reproducción selectivo ni en

rata (Tyl et al., 2002) ni en ratón (Tyl et al., 2008) ya que en estos estudios se observaron severos daños renales a dosis inferiores a las que aparecían las alteraciones en la reproducción.

El BPA sabemos tiene una solubilidad en agua moderada (120-300 ppm) y un peso molecular relativamente bajo (228 g/mol). Estas propiedades físico-químicas favorecen la absorción por vía dérmica y oral, lo cual implica que, la exposición a estas sustancias podría potencialmente llegar a ser significativa debido a que están presentes en utensilios en contacto con alimentos (envoltorios, fiambreras de plástico, utensilios de cocina, etc.) y en los recibos de cajas registradoras que utilizan hoy en día la mayoría de establecimientos.

La European Food Safety Authority (EFSA) (<http://www.efsa.europa.eu/>) estudió la exposición a BPA en Europa y llegó a la conclusión de que, tras la exposición a BPA vía alimentaria, la segunda fuente de exposición a BPA más relevante es vía dérmica a través del contacto con papel térmico (EFSA, 2015). De hecho, se ha demostrado que aproximadamente el 27% del BPA depositado sobre la superficie de la piel (después de ser transferido desde la matriz del papel) se encuentra en el torrente circulatorio 2 horas después del contacto (Biedermann et al., 2010)

La capacidad del BPA de actuar como agente disruptor endocrino está fuera de toda duda, ya que existe en la literatura científica una gran cantidad de estudios que lo demuestran. No obstante, no se encuentran estudios epidemiológicos que confirmen en humanos los efectos endocrinos encontrados en animales, y ello puede deberse a la baja potencia del BPA, ya que las concentraciones de BPA necesarias para inducir efectos *in vitro* e *in vivo* en animales son varios órdenes de magnitud superiores a las de los controles positivos que se emplean en estos estudios (Rochester y Bolden, 2015). De hecho, el estudio de la EFSA (2015) demostró que los efectos adversos más probables derivados de la exposición a BPA eran alteraciones renales (las mismas detectadas por Tyl et al., 2002 y 2008 en ratas y ratones) e hiperplasia de glándulas mamarias; es decir, efectos no relacionados con la disrupción endocrina.



1.3 El bisfenol S

El bisfenol S (BPS) cuyo número CAS es el 80-09-1 presenta una estructura química (Figura 2) similar a la del BPA (Figura 1). Dicha estructura química es la del 4,4'-sulfonil bisfenol (Figura 2), es decir, que los dos grupos fenoles característicos de la familia de los bisfenoles se encuentran unidos a un átomo de azufre que a su vez tiene unidos también dos átomos de oxígeno.

El BPS, al contrario que el BPA, todavía no tiene una clasificación armonizada dentro del Reglamento 1272/2008 y se encuentra clasificado como sospecho de ser tóxico a la reproducción categoría 2 (Tabla 1). Es decir, que la preocupación acerca de potenciales propiedades tóxicas del BPS en cuanto a la reproducción es menor que las del BPA. No obstante, también existe una abundante

literatura científica que sugiere que el BPS podría tener un potencial de disrupción endocrina comparable al del BPA (véase por ejemplo Rochester y Bolden, 2015).

Tabla 1: Clasificación de bisfenol A y bisfenol S según el Reglamento 1272/2008. La clasificación del bisfenol S todavía no ha sido armonizada. Los datos se obtuvieron del inventario oficial de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

	Bisfenol A	Bisfenol S
Número CAS	80-05-7	80-09-1
Clasificación	Daño ocular categoría 1 Sensibilizante dérmico categoría 1 Tóxico organoespecífico categoría 3 Tóxico a la reproducción categoría 1B	Daño ocular categoría 2 Tóxico a la reproducción categoría 2
Peligros	H318 = Causa daños oculares serios. H317 = Puede causar una reacción alérgica en la piel. H335 = Puede causar una irritación respiratoria. H360F = Puede dañar la fertilidad.	H361 = Sospechoso de dañar la fertilidad o el feto H319 = Causa seria irritación ocular
Pictogramas		

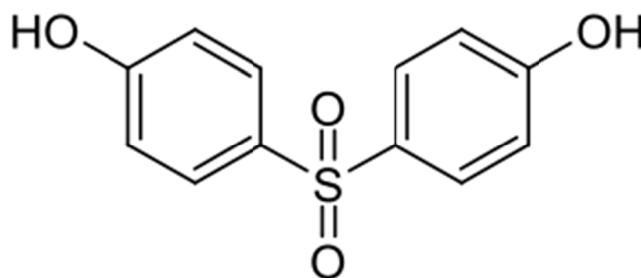


Figura 2: Estructura química del bisfenol S.

Debido a la similitud estructural con el BPA las propiedades físico-químicas del BPS son muy similares entre sí, lo que hace que el BPS se esté empezando a utilizar en estos momentos como sustituto del BPA debido a las severas restricciones a las que está sometido el BPA (por ejemplo la Directiva 2011/8 que restringe el uso de BPA en biberones; o el Reglamento 2018/2013 en barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con alimentos).

2 ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

2.1. Antecedentes

El Risk Assessment Committee (RAC) (<https://echa.europa.eu/es/about-us/who-we-are/committee-for-risk-assessment>) de la European Chemical Agency (ECHA) (<https://echa.europa.eu/>) emitió en 2015 una opinión científica donde alertaba de que el riesgo de exposición por vía dérmica a BPA en trabajadores en contacto frecuente con papel térmico (por ejemplo cajeros/as de establecimientos comerciales) podría no estar debidamente controlado, ya que la exposición estimada para esta población era aproximadamente el doble de lo que el RAC consideraba seguro (RAC, 2015).

La opinión científica del RAC (2015) llevó a la Comisión Europea a introducir una restricción al uso de BPA en papeles térmicos que estará plenamente operativa en 2020. Dicha restricción establece que el papel térmico no deberá contener una concentración de BPA igual o superior al 0.02%.

Existen también informaciones en la literatura científica que muestran que el BPS se utiliza conjuntamente con el BPA (o como sustituto de éste) en papel térmico. La restricción a la concentración de BPA sugiere que la concentración de BPS en papel térmico podría verse notablemente incrementada en un futuro muy cercano. Por lo tanto, cabe pensar que en relativamente poco tiempo la sociedad podría enfrentarse a un problema similar al del BPA pero con el BPS en su lugar, con el agravante de que las propiedades toxicológicas del BPS están, por el momento, mucho peor estudiadas que las del BPA.

En este escenario, este TFG se plantea estudiar la literatura científica para tratar de determinar si el BPS se encuentra presente en papel térmico en concentraciones superiores, similares o inferiores a las del BPA y a la vez tratar de determinar cuáles son las exposiciones a BPA y BPS por vía dérmica tanto en población general como en trabajadores expuestos a papel térmico (por ejemplo cajeros/as de establecimientos comerciales).

2.2. Objetivos

El objetivo general de este TFG será:

Determinar si la exposición por vía dérmica a BPS en población general y en población laboralmente expuesta a esta sustancia es comparable a la de BPA.

Para alcanzar este objetivo general no proponemos abordar tres diferentes objetivos específicos:

- 1 Determinar, revisando la literatura científica, cuáles son las concentraciones de BPA y BPS en papel térmico.
- 2 Determinar, revisando la literatura científica, cuáles son las concentraciones de BPA y BPS excretadas en orina de población general y de población expuesta laboralmente a papel térmico.
- 3 Estimar, utilizando la información obtenida en los objetivos 1 y 2, la exposición a BPA y BPS de población general y de población expuesta laboralmente a papel térmico.

3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron recursos del The National Center for Biotechnology Information dependiente del US National Library of Medicine. Más concretamente, la base de datos de citas de literatura biomédica PubMed disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> y que recopila más de 29 millones de citas de literatura biomédica. La Figura 3 muestra la página de entrada a PubMed.

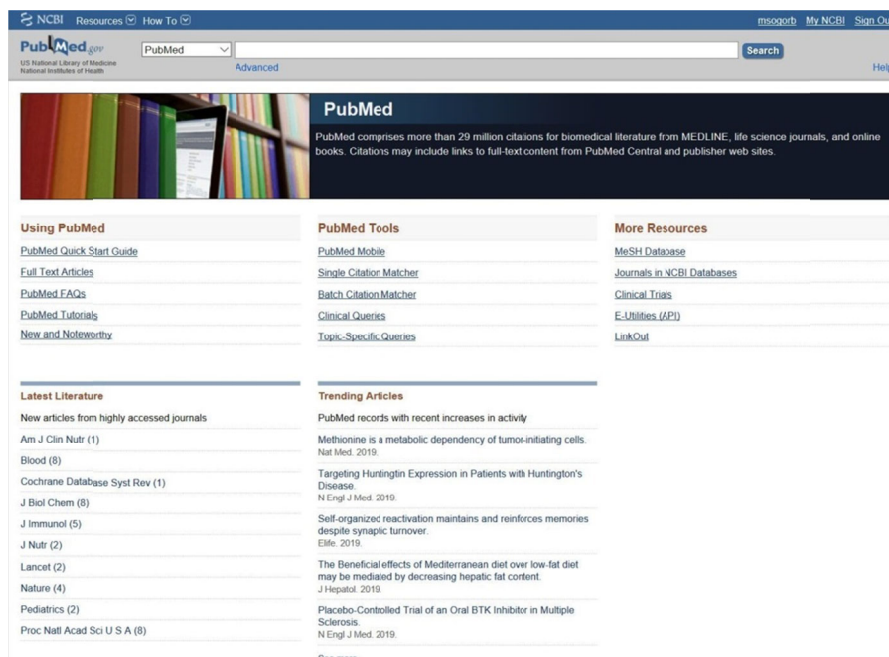


Figura 3: Página de entrada al portal PubMed de la US National Library of Medicine. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Para la búsqueda se emplearon las siguientes cadenas de descriptores:

- bisphenol S and thermal
- bisphenol S and thermal paper and urine
- bisphenol S and exposure
- bisphenol S and exposure and thermal paper
- bisphenol S and urine
- bisphenol A and bisphenol S
- bisphenol A and bisphenol A and thermal paper
- thermal paper
- thermal paper and urine

Los resultados de la búsqueda se acotaron para trabajos publicados entre 2010 y 2019.

3.2 Estimación de la exposición a través de contacto con papel dérmico

La exposición a BPA por contacto térmico ha sido calculada por diversos autores (Geens et al., 2012; Liao et al., 2012a; Rocha et al., 2015) de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Exposición (ng/día)} = k \times C \times HF \times HT \times AF/10^6 \text{ (ecuación 1)}$$

donde k es el coeficiente de transferencia de BPA papel-piel; C es la concentración de BPA en $\mu\text{g/g}$; HF es la frecuencia de manejo; HT es el tiempo de contacto con el papel térmico para cada manejo y AF es la absorción de BPA adsorbido.

En nuestro caso utilizaremos la ecuación 1 para estimar la exposición dérmica tanto de BPA como de BPS. Aunque la fórmula se diseñó para el BPA también ha sido utilizada por algunos autores para estimar la exposición a BPS (Liao et al., 2012a; Rocha et al., 2015). Los parámetros que se utilizarán son valores por defecto utilizados en la literatura:

- $k = 21522,4 \text{ ng/s}$
- $HF = 2$ veces para población general y 150 veces para cajeras/os
- $HT = 5$ segundos por contacto

Las mayores incertidumbres en la estimación de la exposición a BPS se basan en que los valores de k y AF fueron estimados para el BPA, pero no están validados para el BPS.

3.3. Estimación de la exposición a partir del BPA y BPS excretado en orina

La exposición a BPA o BPS a partir de su excreción en orina la calcularemos de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g/día} = \text{Concentración en orina } (\mu\text{g/g creatinina}) \times \text{volumen orina/día (l)} \times \text{concentración creatinina en orina (g/l)} \text{ (ecuación 2)}$$

Asumiremos un volumen de excreción diaria de orina de 1,5 litros y que los individuos incluidos en los estudios de biomonitorización no presentan daño renal. Curcio y colaboradores (2016) establecieron que el intervalo de referencia en orina de 24 horas de una muestra de 241 individuos oscilaban entre 7 y 20 mmol creatinina/24 horas. Así pues, considerando 13.5 mmol/24 horas (la mediana del intervalo), un peso molecular de la creatinina de 113.12 g/mol y asumiendo 1.5 l de orina/24 h el valor de referencia a considerar en la ecuación 2 sería de 1 g creatinina/l.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica en PubMed realizada con los indicadores que se describen en la sección de Materiales y Métodos arrojó un resultado de 26 artículos. Estos 26 artículos fueron cribados manualmente para descartar aquellos que estaban centrados por ejemplo, en desarrollo de metodología analítica para análisis de BPA y BPS, o que estuvieran exclusivamente centrados en la caracterización de los efectos de estas sustancias. Se mantuvo dentro de los trabajos a analizar aquellos que estaban centrados o bien en la determinación del contenido de papel térmico en BPS o BPA o bien aquellos centrados en la biomonitorización de estas sustancias en orina de población expuesta (laboralmente o no). Como consecuencia de esta segunda criba se seleccionaron 11 artículos cuyos contenidos se analizan y presentan a continuación. La Tabla 2 muestra los artículos seleccionados.

Tabla 2: Trabajos seleccionados para su análisis en el presente Trabajo Fin de Grado.

Temática	Referencia
Determinación de BPA y BPS en papel térmico	Geens T et al. Levels of bisphenol-A in thermal paper receipts from Belgium and estimation of human exposure. <i>Sci Total Environ.</i> 2012;435-436:30-33. Björnsdotter et al. Bisphenol A alternatives in thermal paper from the Netherlands, Spain, Sweden and Norway. Screening and potential toxicity. <i>Sci Total Environ.</i> 2017;601-602:210-221. Russo et al. Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: A pilot study. <i>Sci Total Environ.</i> 2017;599-600:68-75. Eckardt and Simat. Bisphenol A and alternatives in thermal paper receipts-a German market analysis from 2015 to 2017. <i>Chemosphere.</i> 2017;186:1016-1025. Molina-Molina et al. Determination of bisphenol A and bisphenol S concentrations and assessment of estrogen- and anti-androgen-like activities in thermal paper receipts from Brazil, France, and Spain. <i>Environ Res.</i> 2019;170:406-415. Yang et al. Assessment of bisphenol A alternatives in paper products from the Chinese market and their dermal exposure in the general population. <i>Environ Pollut.</i> 2019;244:238-246.
Biomonitorización de BPA y BPS en orina	Liao et al. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. <i>Environ Sci Technol.</i> 2012;46(12):6860-6866. Ndaw et al. Occupational exposure of cashiers to Bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. <i>Int Arch Occup Environ Health.</i> 2016;89(6):935-946. Thayer et al. Bisphenol A, Bisphenol S, and 4-Hydroxyphenyl 4-Isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in Urine and Blood of Cashiers. <i>Environ Health Perspect.</i> 2016;124(4):437-444. Hehn. NHANES Data Support Link between Handling of Thermal Paper Receipts and Increased Urinary Bisphenol A Excretion. <i>Environ Sci Technol.</i> 2016;50(1):397-404. Ndaw et al. Occupational exposure of cashiers to bisphenol S via thermal paper. <i>Toxicol Lett.</i> 2018;298:106-111.

4.2 Contenidos de bisfenol A y bisfenol S en papel térmico

Los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada según se presenta en la sección de Materiales y Métodos determinaron que existe abundante información en la literatura científica acerca de los contenidos de BPA y BPS en papel térmico. Las Tablas 3 y 4 resumen los resultados de dicha búsqueda para BPA y BPS, respectivamente.

Tabla 3: Concentración y frecuencia de aparición de bisfenol A en muestras de papel térmico. La media, mediana y rango se expresan en mg BPA/g papel. El estudio Eckardt and Simat 2017 solo ofrece datos estratificados por años, los datos ofrecidos para el conjunto de los tres años fueron estimados a partir de los datos de los años individuales.

País	N	Frecuencia (%)	Media	Mediana	Rango	Referencia
Holanda	29	52	-	-	-	Björnsdotte
España	25	100	-	-	-	r et al.,
Suecia	34	88	-	-	-	2017
Noruega	12	67	-	-	-	
Todos	100	78	-	-	-	
China	40	100	7,44±2,67	6,77	2,77-14	Yang et al., 2019
Bélgica	44	73	-	-	9-21	Geens et
		27	-	-	< 0,1	al., 2012
Alemania	114	48,2 (año 2015)	-	15,9	-	Eckardt
	98	46,9 (año 2016)	-	15,7	-	and Simat
	99	52,5 (año 2017)	-	15,0	-	2017
	311	49 (todos años)	-	-	-	
Italia	44	66	0,011	-	< 3,9 x 10 ⁻⁶ - 0,16	Russo et
						al., 2017
Brasil	22	91	8,7	13,1	< 0,17-17	Molina-
Francia	47	51	1,4	8,4	< 0,17-20	Molina et
España	43	95	7,9	9,1	< 0,17-19	al., 2019
Todos	112	76	3,9	9,8	< 0,17-20	

Tabla 4: Concentración y frecuencia de aparición de bisfenol S en muestras de papel térmico. La media, mediana y rango se expresan en mg BPS/g papel. El estudio Eckardt and Simat 2017 solo ofrece datos estratificados por años, los datos ofrecidos para el conjunto de los tres años fueron estimados a partir de los datos de los años individuales.

País	n	Frecuencia (%)	Media	Mediana	Rango	Referencia
Holanda	29	62	-	-	-	Björnsdotter
España	25	32	-	-	-	et al., 2017
Suecia	34	52	-	-	-	
Noruega	12	42	-	-	-	
Todos	100	49	-	-	-	
China	40	45	(7,2±8,8) x 10 ⁻⁵	-	(0,2-3,1) x 10 ⁻⁴	Yang et al., 2019
Alemania	114	11,4 (año 2015)	-	13,1	-	Eckardt and
	98	9,2 (año 2016)	-	14,7	-	Simat 2017
	99	6,1 (año 2017)	-	13,7	-	
	311	9 (todos años)	-	-	-	
Italia	31	90	0,0042	-	< 1,3 x 10 ⁻⁴ - 0,36	Russo et
						al., 2017
Brasil	22	9,1	-	-	< 0,03-8,9	Molina-
Francia	47	21	10,2	< 0,03	< 0,03-13	Molina et
España	43	4,6	-	-	< 0,03-13	al., 2019
Todos	112	13	10,1	< 0,03	< 0,03-13	

La Figura 4 muestra la distribución de los valores de frecuencia de aparición de BPA y BPS en las muestras analizadas según la información mostrada en las Tablas 3 y 4. El BPA mostró una tendencia a la aparición superior a la del BPS. Así, las medianas de las frecuencias de aparición de BPA y BPS fueron del 67 y 42%, respectivamente; mientras que los percentiles 95 fueron del 100% para BPA y del 79% para el BPS (Figura 4).

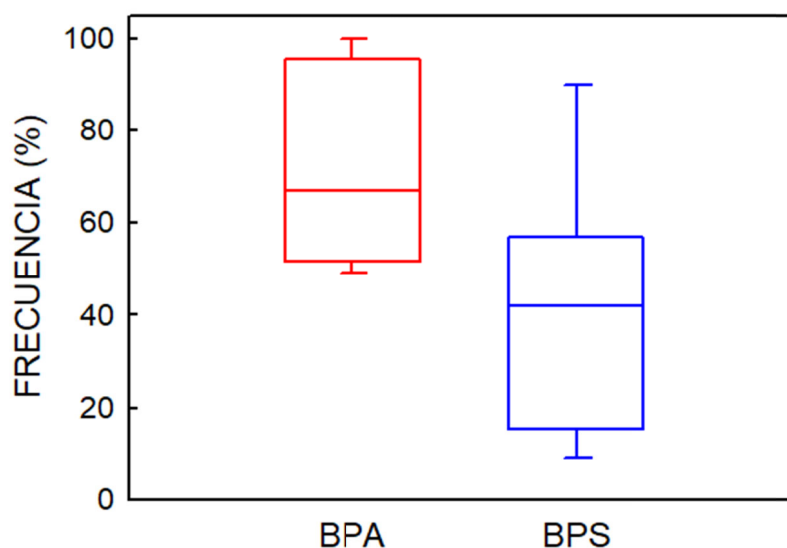


Figura 4: Frecuencia de aparición de BPA y BPS en muestras de papel térmico. La Figura se construyó utilizando la información mostrada en las Tablas 3 y 4. Los extremos superior e inferior de cada caja representan los percentiles 95 y 5, respectivamente.

La Figura 5 muestra la frecuencia de aparición de BPA y BPS por países. Se observa como en todos los países analizados, excepto en Holanda e Italia, la frecuencia de aparición de BPA fue claramente superior a la frecuencia de aparición de BPS. En el caso de Holanda la frecuencia de aparición de BPS fue solamente ligeramente superior a la frecuencia de aparición de BPA, mientras que en el caso de Italia las diferencias en las frecuencias de aparición de BPS y BPA fueron mucho más claras. Dos países (España y China) mostraron una frecuencia de aparición de BPA del 100%; mientras que en el caso de Suecia y Brasil el BPA apareció en casi el 90% de las muestras analizadas. Alemania presentó la menor frecuencia de aparición de BPA en papel térmico (49%), seguido muy de cerca por Holanda (52%).

La Figura 5 muestra como el mayor porcentaje de aparición de BPS en papel térmico se registró en Italia (90%), registro muy superior al del resto de países analizados y que es responsable del “bigote” superior en la Figura 4. Las frecuencias de aparición de BPS en papel térmico muestreado en Alemania (9%) y Brasil (9%) fueron claramente inferiores a las frecuencias de aparición registradas en Holanda, España, Suecia, Noruega, China y Francia (Figura 5).

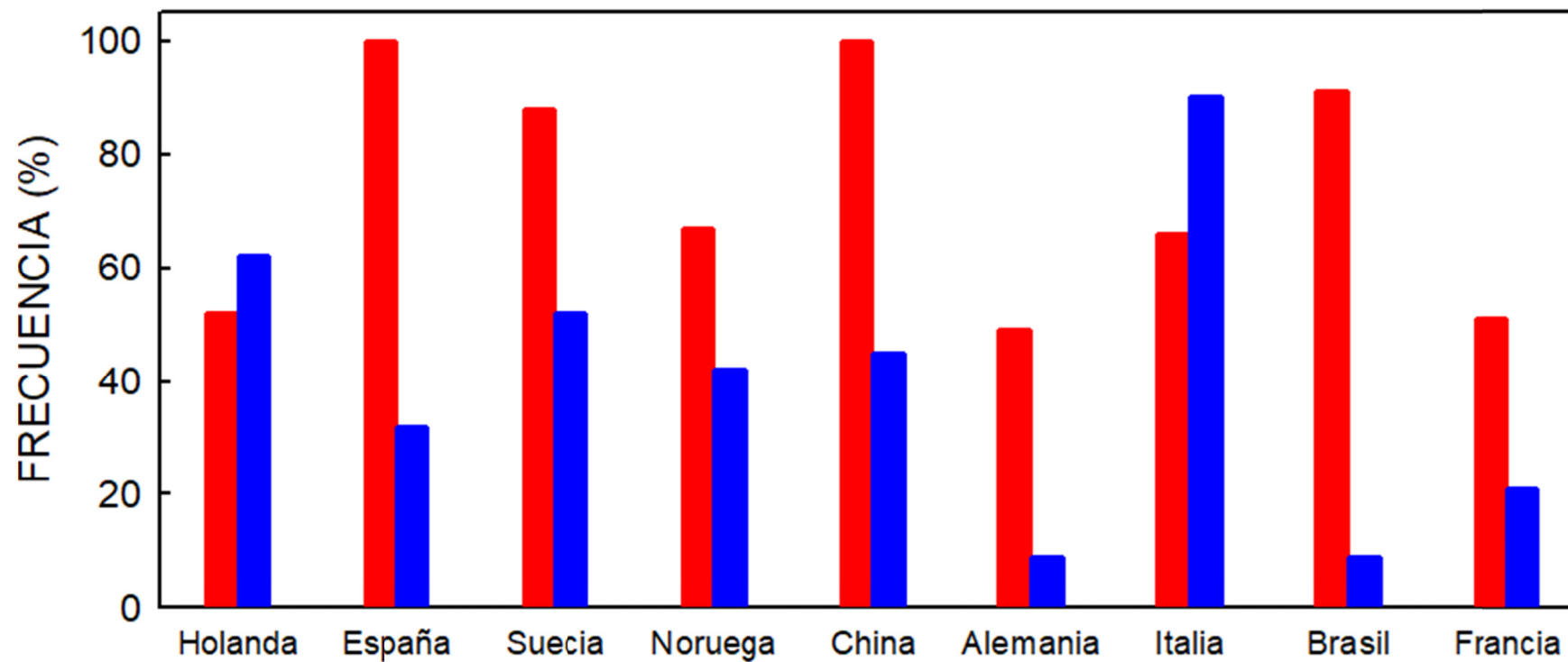


Figura 5: Distribución por países de la frecuencia de aparición de BPA y BPS en papel térmico. La información está tomada de las Tablas 3 y 4. ■ BPA ■ BPS

El diferente formato de presentación de datos en los trabajos seleccionados para esta revisión bibliográfica hace difícil una comparación de las concentraciones de BPA y BPS (Tablas 3 y 4); especialmente porque existen muchos menos datos para el caso del BPS que para el BPA.

En dos de los cuatro trabajos estudiados donde se comparan concentraciones de ambas sustancias (Yang et al., 2019 y Russo et al., 2017) se detectó que las concentraciones de BPS en papel térmico serían entre 1 y 5 órdenes de magnitud inferiores a las concentraciones de BPA (Tablas 3 y 4). Además, Russo y colaboradores (2017) no ofrecen valores de mediana de concentración de BPS pero si se observa como la media (0,0042 mg BPS/g) es dos órdenes de magnitud inferior al extremo superior del rango de concentraciones detectada (0,36 mg BPS/g), lo cual sugiere bajas concentraciones en la mayoría de las muestras con algún valor claramente superior.

Eckardt and Simat (2017), al contrario que en el caso anterior, encontraron concentraciones de BPS en papel térmico en Alemania solo ligeramente inferiores (pero en el mismo orden de magnitud) a las concentraciones de BPA (Tablas 3 y 4). Además las concentraciones de BPS descritas en este trabajo fueron las más altas entre todas las analizadas (Tabla 4) y en el mismo orden de magnitud que la mayoría de las concentraciones de BPA descritas en otros trabajos (Tabla 3).

Molina-Molina y colaboradores (2019) encontraron que la media de las concentraciones de BPS en papel térmico muestreado en Francia era un orden de magnitud superior a la de la concentración de BPA en papel térmico muestreado en similares circunstancias (Tablas 3 y 4). No obstante, es de destacar que estos autores no encontraron BPS en papel térmico muestreado en Brasil y España y que la concentración de BPA en el papel térmico muestreado en Francia fue claramente inferior a la concentración de BPA en Brasil y España en el mismo estudio (Tabla 4). Además, la media de la concentración de BPS en papel térmico en Francia en este trabajo fue cercana al límite superior del rango de concentraciones encontradas, mientras que la mediana fue inferior al límite de cuantificación de la metodología analítica empleada, lo que sugiere que la distribución de la concentración de BPS en todas las muestras analizadas fue extremadamente dispersa.

La Figura 6 muestra la media y la mediana de las concentraciones de BPA en papel térmico en cinco diferentes países. La mediana en Francia fue claramente inferior a la del resto de países como se comentó anteriormente; mientras que en los casos de España, Brasil y China la media y la mediana fueron muy similares (Figura 6). Además, las medianas en Alemania y Brasil fueron claramente superiores a las medianas en el resto de países (Figura 6).

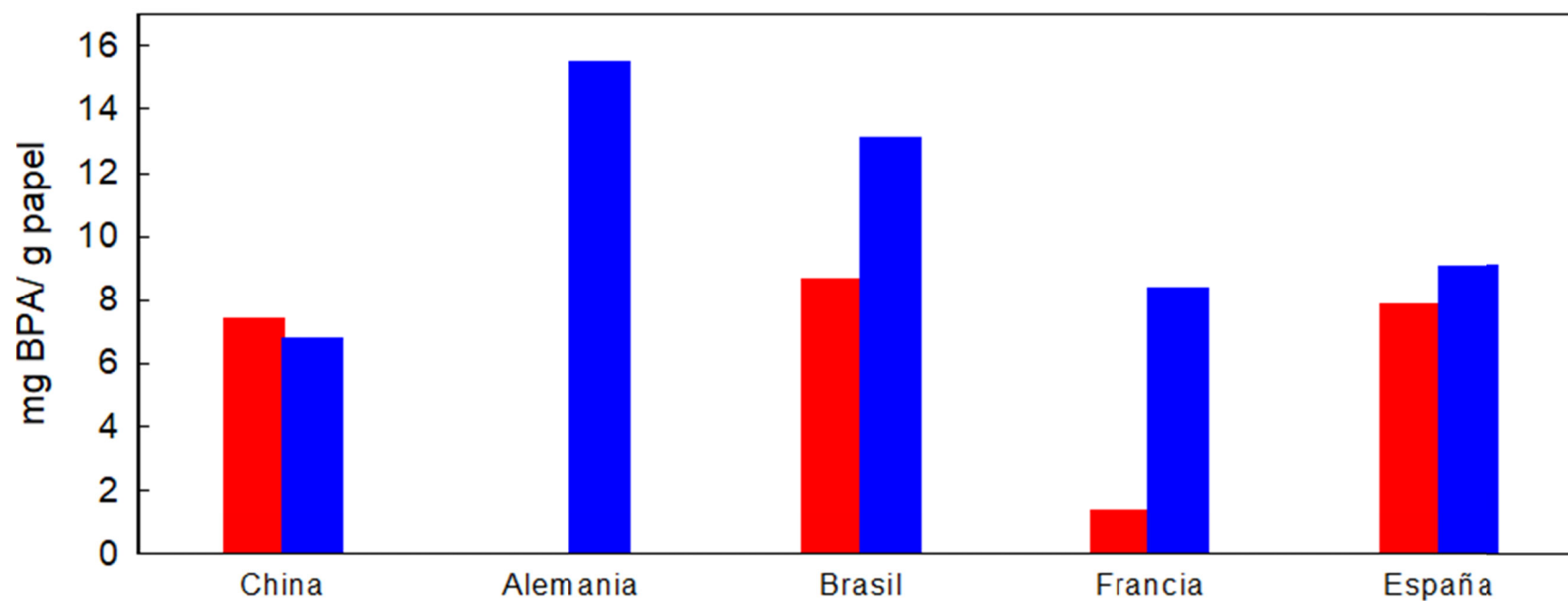


Figura 6: Media y mediana por países de la concentración de BPA. La información está tomada de las Tablas 3 y 4. ■ Media ■ Mediana

4.3 Biomonitorización de bisfenol A y bisfenol S

Las Tablas 5 y 6 resumen los datos de biomonitorización de BPA y BPS en muestras de orina encontrados en la búsqueda bibliográfica realizada según se indica en la sección de Materiales y Métodos.

Tabla 5: Excreción urinaria de BPA en diversos estudios de biomonitorización publicados en la literatura científica. Todos los datos se muestran en μg BPA total/g creatinina. LOD = Límite de detección.

País	n	Media geométrica	Rango	Referencia y observaciones
EEUU	52 mujeres expuestas	3.88		Hehn et al., 2019
	34 hombres expuestos	2.61		La publicación no detalla el momento de la toma de muestras de orina
	356 mujeres no expuestas	1.93		
	454 hombres no expuestos	2.11		
Francia	352 (cajeras/os)	7,10 \pm 2,26	0,68-704	Nadw et al., 2016
	181 (controles)	3,0 \pm 1,90	0,44-20,8	Los datos se refieren a orina de 24 horas
				Las muestras de controles se obtuvieron de un total de 44 individuos Las muestras de cajeras/os se obtuvieron de un total de 90 individuos
EEUU	33 (cajeras/os pre-turno)	1,89 \pm 3,63	<LOD-57,56	Thayer et al., 2016
	33 (cajeras/os post-turno)	2,76 \pm 3,53	0,44-187,96	Las muestras post-turno se tomaron hasta un máximo de 2 horas después de la finalización de la jornada de trabajo
	21 (controles)	1,25 \pm 1,79	<LOD-4,19	

Tabla 6: Excreción urinaria de BPS en diversos estudios de biomonitorización publicados en la literatura científica. Todos los datos se muestran en μg BPS total/g creatinina. LOD = Límite de detección.

País	n	Media geométrica	Rango	Referencia y observaciones
EEUU	31 (cajeras/os pre-turno)	0,23 \pm 3,89	<LOD-3,89	Thayer et al., 2016
	31 (cajeras/os post-turno)	0,54 \pm 3,62	0.53-9.50	Las muestras post-turno se tomaron hasta un máximo de 2 horas después de la finalización de la jornada de trabajo
	21 (controles)	0,41 \pm 5,26	<LOD-11,04	
Francia	90 (cajeras/os)	2,12 \pm 2,60	0,30-33,8	Nadw et al., 2018
	70 (controles)	0,52 \pm 3,60	<0,1-77,8	Los datos se refieren a orina de 24 horas
				Las muestras de controles se obtuvieron de un total de 15 individuos Las muestras de cajeras/os se obtuvieron de un total de 17 individuos
EEUU	31	0,304	<LOD-7,57	Liao et al., 2012
China	89	0,223	<LOD-6,64	
India	38	0,098	<LOD-4,72	Todos los individuos pertenecieron a población general no expuesta
Japón	36	0,933	<LOD-14,0	
Corea	33	0,031	<LOD-2,70	
Kuwait	30	0,126	<LOD-6,69	
Malasia	29	0,155	<LOD-5,22	Las porcentajes de detección fueron de: 97 (EEUU); 82 (China); 76 (India y Malasia); 100 (Japón y Vietnam), 42 (Corea); 70 (Kuwait); y 81 (Todos los países)
Vietnam	29	0,148	<LOD-0,66	
Todos los anteriores	315	0,176	<LOD-14,0	

La Figura 7 muestra la distribución de la media geométrica de las concentraciones de BPA y BPS en población expuesta y población general registrados en las Tablas 5 y 6.

Para ambas sustancias, las concentraciones excretadas en orina fueron mayores en población expuesta (cajeros/as) que en población general no expuesta y a su vez las concentraciones de BPA fueron superiores a las de BPS (Tablas 5 y 6 y Figura 7). Así, los percentiles 95 del BPS y BPA excretados por individuos control (no expuestos) fueron aproximadamente equivalentes al percentil 5 del BPS y BPA excretados por individuos expuestos (cajeras/os) (Figura 7). El percentil 95 del BPS excretado por población general fue ligeramente superior a la mediana del BPS excretado por población expuesta laboralmente (Figura 7). Además, El percentil 95 del BPA excretado por población general fue aproximadamente igual a la mediana del BPS excretado por población expuesta laboralmente (Figura 7).

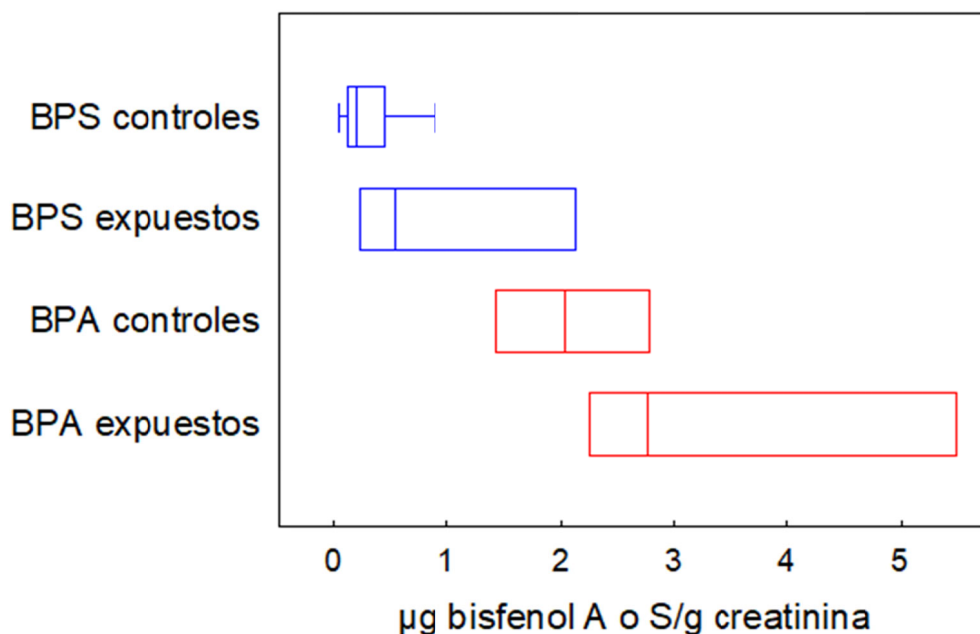


Figura 7: Media geométrica de las concentraciones de BPA y BPS en los estudios de monitorización considerados en este trabajo. La Figura se construyó utilizando la información mostrada en las Tablas 5 y 6. Los extremos superior e inferior de cada caja representan los percentiles 95 y 5, respectivamente. Los individuos expuestos fueron cajeros/os expuestos laboralmente a recibos de papel térmico, mientras que los individuos control fueron población general que no estaba en contacto laboral con papel térmico.

Las concentraciones de BPS y BPA excretados en orina de trabajadores antes del turno de trabajo fueron aproximadamente la mitad de las concentraciones de BPS y BPA excretados por los mismos trabajadores inmediatamente después del turno de trabajo (Tablas 5 y 6; Thayer et al., 2016). Esto sugiere que se está produciendo realmente una exposición a estas sustancias en el puesto de trabajo y que las diferencias encontradas entre población expuesta y no expuesto no se deben a sesgos o variaciones debidas al azar.

4.4 Estimación de la exposición a BPA y BPS

Estimación de la exposición por vía dérmica a través de contacto con papel térmico

Para las estimaciones utilizaremos la fórmula descrita en la ecuación 1 con los valores por defecto presentados en la sección de Materiales y Métodos. Consideraremos como valor de referencia más razonable 15,8 mg BPA/g de papel, que corresponde al percentil 95 de las medianas de las concentraciones de BPA en papel térmico mostradas en la Tabla 3. Para el caso del BPS la situación no es igual de clara que para el BPA debido a la enorme variabilidad de concentraciones de BPS en papel térmico registrada en la Tabla 4. Consideraremos para nuestras estimaciones el peor de los casos posibles, es decir 14,7 mg BPS/g de papel registrados en Alemania en el año 2016 (Tabla 4).

Así pues, la exposición dérmica a BPA y BPS por contacto con papel térmico es según se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7: Exposición diaria a BPA a BPS estimada a partir de la concentración de estas sustancias en papeles térmicos. La exposición se estimó utilizando la ecuación 1 mostrada en la sección de Materiales y Métodos y considerando para ambas sustancias un coeficiente de transferencia bisfenol-piel de 21522,4 ng/s, una frecuencia de contacto de 2 (población general) y 150 (población expuesta laboralmente) veces diarias, una duración de cada contacto de 5 segundos y una absorción del 27%. Los valores de referencia fueron de 15,8 mg BPA/g papel y 14,7 mg BPS/g papel.

Sustancia	Exposición (ng/día)	
	Población general	Población laboral
BPA	918	68861
BPS	854	64067

Estimación de la exposición a través del bisfenol excretado

Para las estimaciones utilizaremos la fórmula descrita en la ecuación 2 descrita en la sección de Materiales y Métodos asumiendo un volumen de 1.5 l de orina diarios y una concentración de 1 g de creatinina/l de orina.

Consideraremos como el peor de los casos posibles más razonables unas concentraciones de BPA y BPS que supongan el percentil 95 de las medias geométricas mostradas en las Tablas 5 y 6. Dichos valores de referenciase presentan en la Tabla 8. La Tabla 9 presenta las estimaciones de la exposición a ambas sustancias empleando estos valores de referencia.

Tabla 8: Valores de referencia empleados para estimar la exposición a BPA y BPS a partir de sus concentraciones en orina. Los valores de referencia suponen el percentil 95 de las medias geométricas de ambas sustancias presentadas en las Tablas 5 y 6.

Bisfenol	µg bisfenol/g creatinina	
	Población general	Población laboral
BPA	2,87	6,46
BPS	0,75	1,96

Tabla 9: Exposición diaria a BPA a BPS estimada a partir de la excreción urinaria de estas sustancias. La exposición se estimó utilizando la ecuación 2 mostrada en la sección de Materiales y Métodos y considerando 1,5 l de orina cada 24 horas y 1 g creatinina/l de orina. Los valores de referencia fueron los mostrados en la Tabla 8.

Sustancia	Exposición (µg/día)	
	Población general	Población laboral
BPA	4,3	9,7
BPS	1,1	2,9

5 DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica presenta datos que demuestran que el BPA está presente en la mayoría de las muestras de papel térmico recolectadas en hasta 10 diferentes países, ya que su frecuencia de aparición osciló entre el 47 y el 100% (Tabla 3). También podemos afirmar, respaldados por los resultados de nuestra revisión, que el BPS se encuentra asimismo ampliamente presente en muestras de papel térmico de estos mismos 10 países, aunque su frecuencia de aparición fue algo menor (de entre el 9 y el 62%, con la única excepción de Italia, donde la frecuencia se disparó hasta el 90% (Tabla 4).

Las Tablas 3 y 4 también sugieren que hasta el momento, las concentraciones de BPA en papel térmico son muy superiores a las de BPS, excepto en Alemania donde las concentraciones de ambos bisfenoles fueron del mismo orden de magnitud (Tablas 3 y 4).

Los estudios de biomonitorización de ambos fenoles en orina en la última década muestran como la excreción de ambas sustancias en población expuesta laboralmente (principalmente cajeros y cajeras) fue sistemáticamente superior a la de población general (no expuesta laboralmente) (Tablas 5 y 6). También se observó un incremento claro de excreción en orina en muestras tomadas inmediatamente después del turno de trabajo, lo que sugiere que el puesto de trabajo es realmente una fuente de exposición a BPS y BPA que está biodisponible para incorporarse al organismo de los/as trabajadores/as.

Para ambos grupos poblacionales, la excreción de BPA fue siempre claramente superior a la de BPS (Tablas 5 y 6), lo cual correlaciona con el hecho de que las concentraciones de BPA en papel térmico sean también superiores a las de BPS (Tablas 3 y 4).

Exposición a BPS y BPA

Hemos estimado la exposición diaria a BPS y BPA en ambas poblaciones por dos metodologías distintas, una basada en la transferencia de las sustancias desde la matriz del papel térmico hasta la piel del individuo en contacto con el papel y otra

sobre la base del BPA y BPS excretados en orina. Ambas metodologías presentan ventajas e inconvenientes que se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10: Comparativa de ventajas e inconvenientes de las metodologías empleadas para evaluar de la exposición.

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Biomonitorización de BPA y BPS excretado en orina	Representa la exposición sistémica considerando la biodisponibilidad de la sustancia, ya que se registra la sustancia absorbida en el interior del organismo, y no la sustancia en contacto con la piel.	No permite diferenciar el bisfenol absorbido por exposición a papel térmico del absorbido por otras vías de exposición, por ejemplo por vía oral por contacto con utensilios de cocina que contengan bisfenoles. Asume que toda la sustancia absorbida es excretada sin considerar la posibilidad de una bioacumulación de la sustancia.
Transferencia de BPA y BPS desde matriz del papel a piel	Solo considera la exposición por vía dérmica y no la exposición a través de otras vías.	Atribuye a BPA y BPS los mismos valores al coeficiente de transferencia y absorción cuando estos valores están validados solamente para BPA y el BPS, aunque tiene una estructura química comparable, es más apolar y por lo tanto los valores pueden ser diferentes. El coeficiente de absorción del 27% está siendo muy cuestionado, incluso para el BPA, ya que un estudio de absorción <i>ex-vivo</i> con piel humana sugiere que podría ser unas 3 veces inferior (en torno al 9%) (Dosier de Registro de BPA bajo normativa REACH)

Un inconveniente adicional que debemos considerar con respecto a la exposición estimada por transferencia por vía dérmica del BPS es que no hemos encontrado un valor de referencia robusto, al haberse detectado diferencias en las concentraciones de papel térmico de varios órdenes de magnitud (Tabla 4) y finalmente hemos escogido el peor de los datos disponibles, aun a riesgo de que éste no fuera totalmente representativo de la situación real. Ello hace que las exposiciones a BPA y BPS hayan resultado virtualmente idénticas (Tabla 7).

La exposición a BPA y BPS en población general estimada por ambas metodologías fue siempre inferior a la estimada para población laboral (Tablas 7 y 9). La concentración estimada a través de la biomonitorización para población laboral fue 2,2 y 2,6 veces superior para BPA y BPS, respectivamente, a la concentración estimada por el mismo procedimiento para población general (Tablas 7 y 9).

Además, la exposición estimada en población general por el método de biomonitorización fue 3,9 veces superior en el caso del BPA a la del método de transferencia dérmica (Tablas 7 y 9), lo cual podría explicarse considerando lo presentado en la Tabla 10 acerca de que la exposición estimada a través de la excreción recoge todas las fuentes de exposición, cosa que no ocurre con la exposición estimada.

La exposición en población laboral estimada a través del método de transferencia dérmica fue, para el BPA y BPS, 7,1 y 22 veces superior respectivamente a la estimada a través de la biomonitorización de la sustancia excretada (Tablas 7 y 9). Estas grandes diferencias sugieren que la exposición estimada a través de la transferencia por contacto dérmico podría estar siendo sobreestimada por alguno de los factores explicados en la columna de desventajas del procedimiento en la Tabla 10.

6 CONCLUSIONES Y PROYECCIÓN FUTURA

6.1 Conclusiones

1 La revisión bibliográfica realizada en este TFG ha demostrado que tanto BPA como BPS se encuentran en papel térmico en concentraciones muy variables pero con una frecuencia de aparición (sobre todo el BPA) muy notable.

2 Los datos bibliográficos recopilados sugieren que, por el momento, la concentración de BPS en papel térmico es inferior a la concentración de BPA.

3 La revisión bibliográfica ha demostrado que tanto BPA como BPS son excretados por orina de población general y de población expuesta laboralmente a papel térmico; siendo la concentración de BPA excretado superior a la concentración de BPS excretado, lo cual correlaciona con la mayor concentración de BPA detectada en papel térmico.

4 La presencia de BPS en orina de población laboralmente expuesta a BPS demuestra que, al igual que el BPA, el BPS se absorbe por vía dérmica en proporciones significativas.

5 Sería recomendable incrementar los estudios de biomonitorización de BPS en trabajadores debido a que la entrada en vigor de la restricción a la concentración máxima de BPA en papel térmico causará, previsiblemente, un aumento de la concentración de BPS en papel térmico y, previsiblemente también, un aumento de la exposición a esta sustancia.

6.2 Proyección futura

El RAC alertó en su opinión científica de 2015 a la Comisión Europea de que los riesgos derivados de la exposición laboral a BPA podrían no estar adecuadamente controlados. Para ello el RAC evaluó el riesgo de exposición a BPA siguiendo las cuatro etapas clásicamente establecidas en un proceso de evaluación de riesgos y que son: i) evaluación de la exposición; ii) identificación de la peligrosidad; iii) evaluación de efectos; y, iv) caracterización del riesgo (Figura 8) (Sogorb et al., 2019).

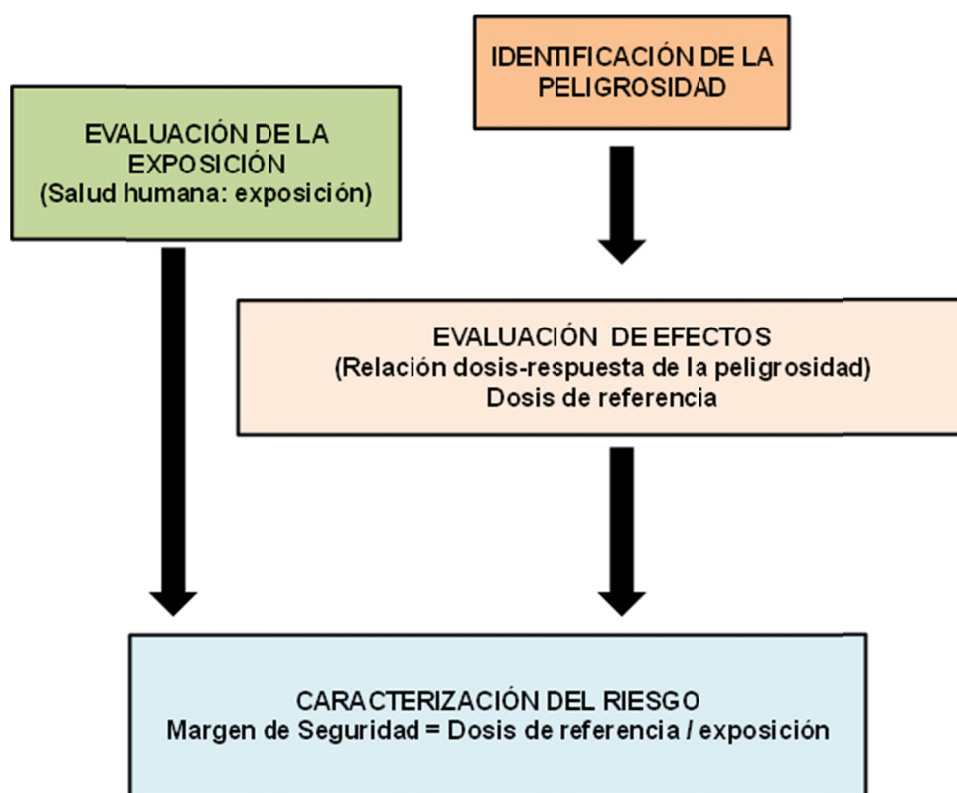


Figura 8: Fases de la evaluación del riesgo toxicológico. Adaptado de Sogorb et al 2018.

En este TFG hemos abordado solamente la primera de las cuatro etapas (la evaluación de la exposición). Proyecciones futuras de este trabajo deberían de determinar si la exposición aquí estimada supone o no un riesgo para la salud de trabajadores y población general. Y para ello se deberán abordar las otras tres etapas restantes del proceso de evaluación de riesgos (Figura 8).

Es decir, que futuros trabajos en esta línea deberían:

- 1 Identificar la peligrosidad del BPS (para lo cual sería necesario revisar la literatura científica para analizar qué efectos adversos es capaz de causar el BPS).
- 2 Establecer una dosis de referencia; es decir, una dosis que se considere segura para humanos a partir de dosis sin efecto en animales de experimentación corregidas con factores de incertidumbre apropiados.
- 3 Determinar el margen de seguridad comparando la dosis de referencia estimada según se indica en el punto anterior con la exposición estimada en este TFG.

Una vez concluidas estas tareas solamente se podría concluir que la exposición a BPS supone un riesgo si el margen de seguridad fuera menor que 1, es decir, si la exposición estimada fuera superior a la dosis de referencia calculada.

7 BIBLIOGRAFÍA

7.1 Referencias

Biedermann S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem.* 2010;398(1):571-576.

Björnsdotter et al. Bisphenol A alternatives in thermal paper from the Netherlands, Spain, Sweden and Norway. Screening and potential toxicity. *Sci Total Environ.* 2017;601-602:210-221.

CE (European Commission) (2011) Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of bisphenol A in plastic infant feeding bottles. Official Journal Of The European Union. L 26/11 (<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:026:0011:0014:EN:PDF>) (accessible el 2 de junio de 2019)

CE (European Commission) (2008) Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=ES> (accessible el 2 de junio de 2019)

Curcio R, Stettler H, Suter PM, Aksözen JB, Saleh L, Spanaus K, Bochud M, Minder E, von Eckardstein A. Reference intervals for 24 laboratory parameters determined in 24-hour urine collections. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(1):105-116.

Eckardt and Simat. Bisphenol A and alternatives in thermal paper receipts-a German market analysis from 2015 to 2017. *Chemosphere.* 2017;186:1016-1025.

EFSA (European Food Safety Agency) Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (2015) Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. *EFSA Journal* 13(1):3978

Geens T et al. Levels of bisphenol-A in thermal paper receipts from Belgium and estimation of human exposure. *Sci Total Environ.* 2012;435-436:30-33.

Hehn. NHANES Data Support Link between Handling of Thermal Paper Receipts and Increased Urinary Bisphenol A Excretion. *Environ Sci Technol.* 2016;50(1):397-404.

Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol s, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol a residues. *Environ Sci Technol.* 2012a;46(12):6515-6522.

Liao et al. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol*. 2012b;46(12):6860-6866.

Molina-Molina et al. Determination of bisphenol A and bisphenol S concentrations and assessment of estrogen- and anti-androgen-like activities in thermal paper receipts from Brazil, France, and Spain. *Environ Res*. 2019;170:406-415.

Ndaw et al. Occupational exposure of cashiers to bisphenol S via thermal paper. *Toxicol Lett*. 2018;298:106-111.

Ndaw et al. Occupational exposure of cashiers to Bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016;89(6):935-946.

Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK. Endocrine disruption: fact or urban legend? *Toxicol Lett*. 2013;223(3):295-305.

Risk Assessment Committee of the European Chemical Agency (2015) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on Bisphenol A. <https://echa.europa.eu/documents/10162/9ce0977b-3540-4de0-af6d-16ad6e78ff20> (accessible el 2 de junio de 2019)

REAC Register: 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol A) registration dossier. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15752> (accessible el 2 de junio de 2019)

Rocha BA, Azevedo LF, Gallimberti M, Campiglia AD, Barbosa F Jr. High Levels of Bisphenol A and Bisphenol S in Brazilian Thermal Paper Receipts and Estimation of Daily Exposure. *J Toxicol Environ Health A*. 2015;78(18):1181-1188.

Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ Health Perspect*. 2015;123(7):643-650.

Russo et al. Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: A pilot study. *Sci Total Environ*. 2017;599-600:68-75.

Sogorb MA, Estévez J, Vilanova E (2018) Casos prácticos de evaluación de riesgo toxicológico y ecotoxicológico. Editorial electrónica UMH. ISBN: 978-84-16024-54-4. (<http://editorial.edu.umh.es/2018/10/10/casos-practicos-de-evaluacion-de-riesgo-toxicologico-y-ecotoxicologico/>) (accessible el 2 de junio de 2019)

Thayer et al. Bisphenol A, Bisphenol S, and 4-Hydroxyphenyl 4-Isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in Urine and Blood of Cashiers. *Environ Health Perspect.* 2016;124(4):437-444.

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, Seely JC, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Hentges SG, Waechter JM Jr. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol Sci.* 2008;104(2):362-384.

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2002;68(1):121-146.

Unión Europea (2018) Reglamento (UE) 2018/213 de la Comisión de 12 de febrero de 2018 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) No 10/2011 por lo que respecta al uso de dicha sustancia en materiales plásticos en contacto con los alimentos. (Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2018/041/L00006-00012.pdf>) (accessible el 2 de junio de 2019)

Yang et al. Assessment of bisphenol A alternatives in paper products from the Chinese market and their dermal exposure in the general population. *Environ Pollut.* 2019;244:238-246.

7.2 Páginas web

Classification and Labelling European Inventory: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

European Chemical Agency: <https://echa.europa.eu/>

European Food Safety Agency: <http://www.efsa.europa.eu/>

PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Risk Assessment Committee of the European Chemical Agency: <https://echa.europa.eu/es/about-us/who-we-are/committee-for-risk-assessment>