

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS OBSERVADOS EN RATAS EXPUESTAS AL BISFENOL A: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Histopathological changes observed in rats exposed to bisphenol A: Bibliographic review.

Landaeta, Diana ¹
Changir, Maryorie ²
Izzeddin, Roba ³

¹ Universidad de Carabobo departamento de ciencias morfo-patológicas Maestría en biología oral. Email: dblandaeta@uc.edu.ve ORCID: 0009-0001-6072-7688

² Universidad de Carabobo Maestría en biología oral. Email: maryochangir1@gmail.com ORCID: 0009-0008-1622-4646

³ Universidad de Carabobo departamento de prostodoncia y oclusión Maestría en biología oral. Email: rizzeddin@uc.edu.ve ORCID: 0009-0005-0547-5093.

RESUMEN

En las últimas décadas han emergido numerosas investigaciones y estudios relacionados a disruptores endocrinos; esto a razón de que se han identificado un gran número de sustancias químicas que se comportan como tales, dichos compuestos sintéticos (DEs) se encuentran libres en el medio ambiente, mostrando la capacidad de interferir con el sistema endocrino y afectando distintos tejidos del organismo tomando en cuenta que las glándulas salivales, a pesar de su pequeño tamaño, desempeñan un papel vital en la homeostasis oral y sistémica. Objetivo: la presente investigación pretende aportar bases teóricas que sustenten el conocimiento y los últimos avances relacionados a los efectos tóxicos del bisfenol A sobre las glándulas salivales y analizar los recientes hallazgos histopatológicos en glándulas salivales de ratas expuestas a bisfenol A. Metodología: para esto fueron empleadas las bibliotecas virtuales BVS, PubMed y Scholar Google, finalmente se incluyeron en la revisión 40 artículos en los cuales se evaluó la evidencia reciente en relación a los disruptores endocrinos concluyendo que los mismos se muestran como una problemática de salud latente. Conclusiones: luego de la exposición al BPA se evidencian cambios en la histología de las glándulas salivales, siendo los más comunes la presencia de núcleos pignóticos y pleomorfismo nuclear.

Palabras claves: disruptores endocrinos, bisfenol A, glándulas salivales.

ABSTRACT

*In recent decades, numerous investigations and studies related to endocrine disruptors have emerged; This is because a large number of chemical substances that behave as such have been identified. These synthetic compounds (DEs) are free in the environment, showing the ability to interfere with the endocrine system and affecting different tissues of the body by taking into account that the salivary glands, despite their small size, play a vital role in oral and systemic homeostasis. **Objective:** the present research aims to provide theoretical bases that support the knowledge and the latest advances related to the toxic effects of bisphenol A on salivary glands and analyze the recent histopathological findings in salivary glands of rats exposed to bisphenol A. **Methodology:** for this, the virtual libraries BVS, PubMed and Google Scholar were used, finally 40 articles were included in the review in which the recent evidence in relation to endocrine disruptors was evaluated, concluding that they appear to be a latent health problem.*

Conclusions: *after exposure to BPA, changes are evident in the histology of the salivary glands, the most common being the presence of pygnotic nuclei and nuclear pleomorphism.*

Keywords: *endocrine disruptors, bisphenol A, salivary glands.*

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, dentro de distintas organizaciones orientadas a preservar y promover la salud a nivel mundial, han emergido con creciente preocupación las investigaciones y estudios relacionados a disruptores endocrinos; motivado a que se han identificado un gran número de sustancias químicas que se comportan como tales, a las que el ser humano se encuentra expuestos de manera cotidiana, ya que dichos compuestos sintéticos se encuentran libres en el medio ambiente, mostrando la capacidad de interferir con el sistema endocrino, emulando, bloqueando y afectando las funciones de las hormonas existentes y sumando variables no genéticas que rodean al individuo e interactúan con el genoma alterando al sujeto y a su descendencia. Ya que los diferentes disruptores endocrinos pueden afectar a diversas vías funcionales, diferentes tipos celulares y en varios momentos del desarrollo. A fin de comprender la vulnerabilidad y los factores de riesgo de las personas ante los disruptores, así como los tratamientos para éstos, es necesario desarrollar métodos para predecir los efectos en las poblaciones y comunidades. ^{[1][2][3][4][5]}

Partiendo de esto, y tomando en cuenta que las glándulas salivales, a pesar de su pequeño tamaño, desempeñan un papel vital en la homeostasis oral y sistémica. Esto debido principalmente a su rol en la secreción de saliva, caracterizado como un fluido rico en agua que contiene una matriz compleja de proteínas además de compuestos inorgánicos que contribuyen a proteger y mantener la salud oral. Dichas glándulas se encuentran constituidas por lóbulos, que a su vez se encuentran divididos en lobulillos que contienen los elementos secretores (acinos y tubos).

Bajo esta premisa la alteración de dicha fisiología afecta directamente la calidad y cantidad de saliva secretada por lo que se hace importante conocer el impacto de este grupo de sustancias; en este caso centrando el presente estudio en el Bisfenol A las alteraciones de la estructura histológica de la glándula; Así como, los efectos citotóxicos de este grupo de disruptores en las células de estas unidades funcionales y por ende en su desempeño fisiológico luego de su mencionada afectación. ^{[6][7][8]}

En este orden de ideas, se hace importante resaltar que el Bisfenol A (BPA), es una sustancia química ampliamente utilizada en la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi que se encuentran en muchos productos de consumo; y que, debido a su producción en masa y aplicaciones generalizadas, la presencia de BPA es abundante en el medio ambiente.

Dicha sustancia tiene la capacidad de ingresar al organismo por diferentes vías, como el tracto digestivo, el tracto respiratorio y la dermis. Bajo este concepto mundialmente se ha visto con preocupaciones por el uso excesivo de dichas sustancias. La intoxicación con BPA se ha asociado con varias enfermedades, incluidas las cardiovasculares, la diabetes mellitus y los problemas reproductivos. También se ha informado de toxicidad oxidativa en numerosos tejidos del cuerpo después de la exposición al BPA evidenciándose efectos similares a los estrógenos y antiandrógenos que causan daños a diferentes tejidos y órganos al mismo tiempo recientes investigaciones han demostrado con modelos animales que podría inducir carcinogénesis y mutagénesis. ^{[9][10][11]}

En consecuencia, debido a las grandes implicaciones que tiene la intoxicación por disruptores endocrinos, enfocándonos específicamente al bisfenol A, se ha hecho imperativo estudiar la afectación de dicho compuesto en cada sistema del organismo de manera individual tomando en cuenta la importancia de saliva como elemento protector y protagonista de muchos procesos biológicos lo que ha incentivado a diversos investigadores a realizar estudios en como el BPA afecta a las glándulas salivales; así como registrar los cambios que se evidencian en estas luego de la exposición a dicho compuesto.

De esta manera, la presente investigación pretende aportar bases teóricas como sustento basados en el conocimiento científico a través del análisis de los recientes hallazgos histopatológicos en glándulas salivales de ratas expuestas a bisfenol A., además de los últimos avances relacionados a los efectos tóxicos del bisfenol A a nivel de las glándulas salivales; al igual que conocer la evidencia científica reciente relacionada a los hallazgos histopatológicos encontrados en los estudios aplicados a glándulas salivales de ratas expuestas al BPA, logrando de esta manera servir de referencia bibliográfica y punto de partida a futuras investigaciones relacionadas a la temática y establecer datos faltantes que puedan ser tratados en futuras investigaciones.

Materiales y métodos

En el presente estudio fueron empleadas las bibliotecas virtuales BVS, PubMed y Scholar Google, se utilizaron para la búsqueda palabras claves disruptores endocrinos, bisfenol A, glándulas salivales en distintos idiomas (español, inglés, portugués) de manera individual y combinada en los distintos buscadores de las bibliotecas antes mencionadas *Cuadro.1*. Se estableció el esquema operativo utilizando el esquema de Rostron et al. *Fig.1*. Ajustado a los requerimientos del presente estudio. Se estableció las variables de la investigación y delimitación de la misma mediante un cuadro operacional y de variables *Cuadro.2*. Se incluyeron artículos

publicados en el periodo de 2019-2023, que aportasen información relevante sobre el objetivo del trabajo con independencia de tipo de diseño, fueron excluidos todos aquellos que no cumplieran los criterios anteriores.

De esta manera, se seleccionaron un total de 40 artículos en inglés, portugués y español. Una vez seleccionados los artículos se procedió a extraer la información más relevante, analizarla y compararla para su presentación y discusión.

DESAROLLO

Disruptores endocrinos: Desde hace más de medio siglo y con el crecimiento industrial los materiales plásticos sintéticos comenzaron a sustituir diversos materiales naturales en casi todas las áreas, jugando un rol importante en la vida cotidiana que se debió principalmente a sus propiedades físicas y químicas (por ejemplo, peso ligero, alta resistencia a la corrosión, bajo costo y excelente deformabilidad, son estas mismas características las que han ocasionado diversos problemas de contaminación, debido a que estos en su producción se emplean sustancias de bajo peso molecular como micro plásticos y otros aditivos químicos los cuales son liberados al ambiente en medio de los procesos de degradación de dichos materiales^[12]; entre estos compuestos liberados se encuentra un grupo de sustancias denominadas disruptores endocrinos DEs estos termino que se acuño desde 1991 para definir este grupo de sustancias que fueron notadas desde 1953 con preocupación a nivel endocrino ^[13]. En tal sentido en las últimas décadas se ha establecido que existen dos formas en las que pueden actuar estas sustancias en el organismo de los seres vivos la primera durante el desarrollo embrionario (cuando pueden alterar la determinación del sexo y/o influenciar el desarrollo cerebral) y la segunda causando un efecto activador durante todo el ciclo de vida. ^[14]

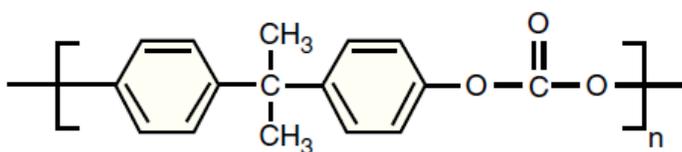
En este orden de idea en la actualidad se han logrado describir distintos mecanismos de acción en relación a los DEs, Algunas sustancias mimetizan la acción de las hormonas confundiendo a sus receptores celulares otras afectan los receptores estrogénicos alterando las conductas sexuales y reproductivas, mientras que otro grupo de sustancias actúan como antagonistas de hormonas endógenas trabajando como anti andrógenos.^[15]

Bisfenol A: también conocido como BPA el cual fue sintetizado en 1891 por Alexander Dianin el nombre es el utilizado para referirnos al 4,4'-(propano-2,2-diil) difenol (CAS NO.80-05-7), el cual es una sustancia con un peso molecular de 228,29 g/mol y una estructura química de $C^{15}H^{16}O^2$. El mismo es una sustancia sólida cristalina incolora de color blanco con un suave olor fenólico en condiciones ambientales. Es altamente soluble en grasa, pero baja en agua; este ha sido ampliamente utilizado en la producción de materiales poliméricos. Además, el BPA se emplea

como estabilizador y antioxidante en la producción de plásticos de cloruro de polivinilo. Se acumula en varios tejidos y órganos humanos y es potencialmente perjudicial para la salud humana a través de diferentes mecanismos moleculares. ^{[9][16][17]}

En este sentido es importante señalar que el BPA se ha convertido en los últimos 20 años en uno de los DEs más estudiado; esto a causa de que el mismo es uno de los más utilizados a nivel industrial y por ende con mayor presencia contaminante en el ambiente a esto se suma la controversia entre los innumerables riesgos potenciales que presenta para la salud opuesto a las predicciones manejadas que indican que este a bajas dosis es imposible generar daños en humanos dentro de los niveles previstos información que ignora los hallazgos de cientos de investigaciones formuladas en relación al tema. ^{[18][19]}

Figura 1: Estructura química del monómero de bisfenol A.:

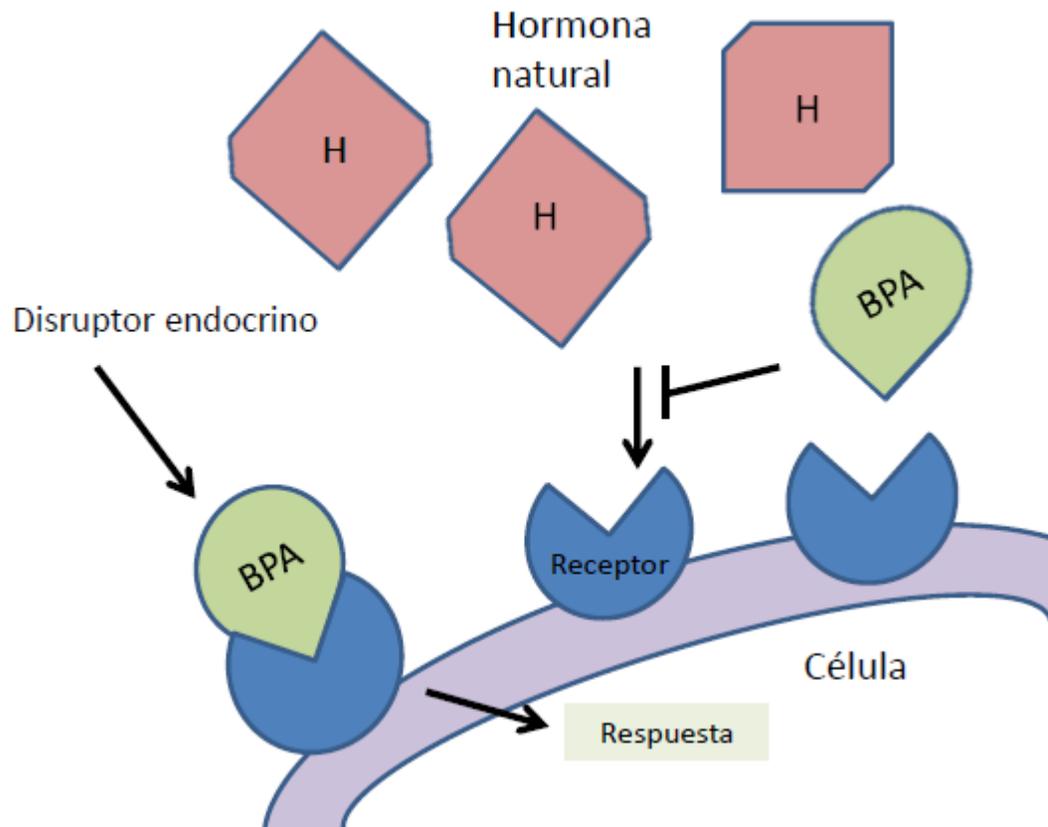


Mecanismo de acción del BPA: Debido a las dificultades que representa el determinar los mecanismos de acción de estos compuestos por medio de estudios poblacionales, las investigaciones se han enfocado en estudios en modelos animales y cultivos celulares. Los cuales se enfocan en comprender los mecanismos subyacentes de la toxicidad del BPA, incluida la alteración de la función neuroendocrina, las vías de los receptores, las enzimas, la inflamación y el estrés oxidativo, y los mecanismos genotóxicos y epigenéticos. las conclusiones obtenidas en estudios *in vitro* y en modelos son observadas debido a que en dichos experimentos es común usar concentraciones de BPA mayores que las que se han medido en humanos. Teniendo en cuenta esto los resultados de dichos estudios han revelado la presencia de cambios epigenéticos *in vitro* incluidos los efectos en la metilación del ADN, las modificaciones diferenciales de las histonas y la modulación de los niveles de los ARN no codificantes. Estas interrupciones pueden alterar las señales y los procesos celulares que controlan, incluidos los involucrados en el cáncer, como la proliferación, la movilidad, el crecimiento y la apoptosis celular. ^{[20][21][22][23]}

El BPA actúa como agonista parcial de receptores de estrógeno (ER), y aunque ER α y ER β son sus principales objetivos también tiene la capacidad de activar el receptor y relacionado con el estrógeno (ERR γ) y desencadenan el RE acoplado al receptor de proteína G, induciendo así la proliferación celular, migración e invasión. El BPA induce la inflamación al aumentar la

producción de sustancias inflamatorias, mediadores y citocinas, además, dicho compuesto interfiere con los mecanismos celulares incluso en dosis bajas, apuntando a vías de señalización relacionadas con la carcinogénesis y la progresión del cáncer en tejidos sensibles a hormonas y en la señalización de receptores no hormonales. [24][25][26][27][28]

Figura 2: mecanismo de acción de los disruptores endocrinos



Glándulas Salivales: Estas son estructuras presentes en distintas especies biológicas, a rasgo general son glándulas exocrinas que liberan el fluido Salival que se forma en su interior hacia la superficie exterior. Estas se desarrollan embriológicamente en los humanos a partir de la sexta semana a partir del endoblasto, convirtiendo los cordones en conductos y los extremos bulbosos en adenómeros glandulares dando origen a diferentes tejidos internos. De esta manera se originan las glándulas Salivales mayores y menores. Asimismo Histológicamente las glándulas salivales están formadas por un sector secretor o acino glandular y un conducto excretor las células del acino son epiteliales secretoras cúbicas las cuales pueden tener naturaleza serosa, mucosa o mixta estas están dispuestas en contacto estrecho alrededor de la

luz central además presentan células mioepiteliales ubicadas en todas las glándulas salivales y localizadas por fuera de las células secretoras, entre estas y la lámina basal las mismas son células aplanadas con capacidad contráctil, el sistema de conductos excretores presenta las primeras porciones que se denominan conductos intercalares, siendo luego intralobulares y se continúan en los conductos salivales o estriados. [6][29][30]

En cuanto a la función de las glándulas salivales, es la formación y excreción del fluido salival fuera de ella, dicho fluido es una sustancia ligeramente hipotónica en relación al plasma, la misma varía su composición en distintas etapas de su formación y al igual presenta la capacidad de adecuarse a los requerimientos del medio gracias a su dinamismo que hacen de este un fluido acuoso que contiene bacterias suspendidas, células descamadas y restos de comida, producto de una mezcla compleja producida por las secreciones de las tres glándulas salivales mayores combinadas con las secreciones de las glándulas salivales menores, el fluido crevicular gingival, restos celulares y alimentarios, bacterias de la cavidad oral y sus metabolitos, así como como trasudado de la vía aérea superior. [31][32][33][34]

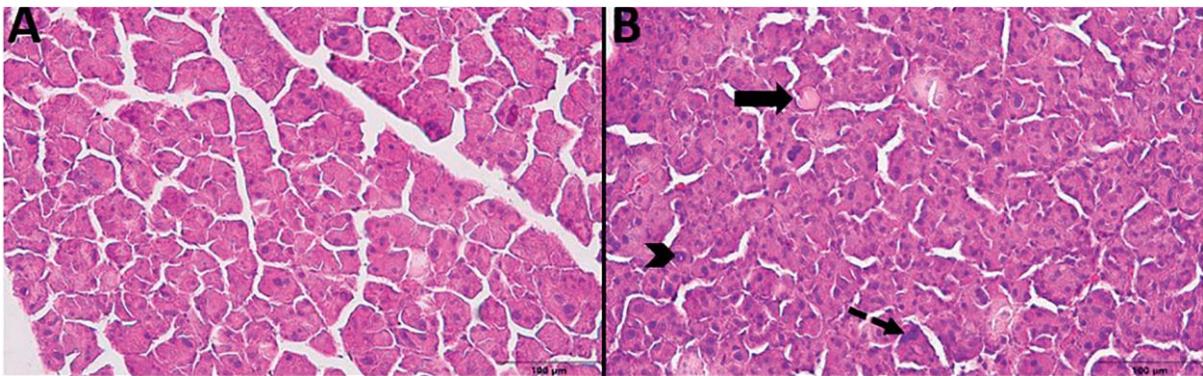
Hallazgos histológicos en glándulas salivales de ratas expuestas al BPA: ya previamente hemos hablado de cómo se han utilizado modelos animales para establecer la forma en la que el BPA afecta el organismo al igual que las limitaciones de estos estudios, sin embargo en los últimos años se han hecho notar muchas investigaciones orientadas a evidenciar cambios a nivel de la cavidad oral asociados al BPA e incluso medir el potencial inhibidor de algunas sustancias ante el efecto citotóxico del BPA, esto en efecto a la preocupación relacionada a la evidencia de aumento de patologías tumorales en cabeza y cuello en pacientes con alta o exposición al BPA debido a circunstancias como oficio, zona residencial o hábitos además de la ya demostrada relación del BPA con activación de vías inmunológicas relacionadas a activación de factores tumorales. IL-1 β , IL-4, IL-6, y IL-10. [35][36]

Por consiguiente, en los estudios realizados a nivel de ratas se comienzan a evidenciar cambios a nivel bucal que se originan a partir de distintos mecanismos como epigenética, genética, inmune, inflamatoria, alteraciones hormonales y de estrés oxidativo, así como Alteraciones del microbioma bucal. De igual forma se evidencian cambios histológicos a nivel de las glándulas que subsecuentemente influyen en la fisiología de la misma y por lo tanto en la homeostasis del individuo, dichos cambios a manera general en todos los estudios fueron edema entre acinos, pleomorfismo nuclear, y se observaron núcleos picnóticos además de desorganización o pérdida generalizada de la arquitectura en algunos casos. [37][38]

Investigadores como Bashir et al. [39] buscaron un mayor alcance en sus investigaciones trabajando vitamina E y selenio (Se) y otros investigadores como Yaser et al. con resveratrol y la

apigenina como elemento inhibidor del BPA cuyos resultados mostraron menores niveles tóxicos y menos cambios histológicos evidenciados en los animales tratados con estos compuestos; en otro estudio Manar et al. usaron el licopeno como elemento inhibidor en un grupo de especímenes expuestos a BPA en niveles tóxicos evidenciando un aumento de los niveles de BPA resultó en un aumento significativo de malondialdehído, factor de necrosis tumoral α e interleucina-1 β . Mientras que los niveles tisulares de glutatión y PPAR- γ disminuyeron significativamente. Activó la vía Wnt/ β -catenina evidenciada por la regulación positiva de la expresión de WNT3a, β -catenina y c-myc. [40]

Figura 3: cambios histológicos de la glándula salival tras exposición al BPA A) estructura histológica normal B) Edema, pleomorfismo nuclear y núcleos picnóticos. Imagen tomada de la investigación de Yaser et al. [37]



DISCUSIÓN

Tras el análisis y la síntesis de toda la información, finalmente se incluyeron en la revisión 40 artículos. En los cuales se evaluó la evidencia reciente en relación a los disruptores endocrinos como una problemática de salud latente y que se mantiene en constante vigilancia por su naturaleza contaminante, además de la información más relevante y actual concerniente a los mecanismos de acción del BPA como elemento citotóxico en el organismo.

El aumento en las cifras estadísticas que relacionan al BPA con patologías tumorales y afectación de la cavidad oral llevó a centrar investigaciones hacia los cambios en las estructuras que la componen y siendo las glándulas salivales estructuras de gran importancia y participación para el correcto funcionamiento y mantener la salud del órgano estomatognático se hace relevante estudiarlas.

También se observó como algunas investigaciones se centran en reducir los efectos del BPA en vista de su amplio uso a nivel industrial que va en aumento en las últimas décadas y lo que se busca es prevenir sus efectos nocivos para la salud inhibiendo los mecanismos de acción que inducen cambios a nivel celular de los tejidos por medio de sustancias inhibidoras. Bashir et al.³⁹ En su investigación con vitamina E y el selenio mostraron efectos protectores contra la toxicidad del BPA en medula espinal y glándula submandibular observando una recuperación parcial en el grupo al que se le administro ambos compuestos en contraste con las alteraciones degenerativas observadas en el grupo que no se le administro, Cetin et al.³⁷ Por su lado logro observar que el BPA provocó cambios citopatológicos y apoptosis en las células de las glándulas salivales en contraste con el uso en combinación de fitoquímicos como revesterol y la apigenina los cuales probablemente tienen efectos citoprotectores en la intoxicación por BPA; mostrando de esta manera que el uso de sustancias antioxidantes logran reducir los efectos del BPA a nivel celular reduciendo significativamente los cambios en los tejidos en este caso en particular en las modificaciones a las estructuras histológicas de la glándula salival.

Esta revisión muestra como luego de la exposición al BPA se evidencian cambios en la histología de las glándulas salivales, siendo los más comunes la presencia de núcleos pignóticos y pleomorfismo nuclear, dichos cambios se originan a partir de los distintos mecanismos de acción que presenta el BPA para inducir sus efectos antagonistas hormonales y tóxicos en el organismo. Selin et al.³⁸ Concluyo en su investigación que el BPA provocó un aumento significativo de malondialdehído, factor de necrosis tumoral α e interleucina-1 β . Por el contrario, los niveles tisulares de glutatión y PPAR- γ disminuyeron significativamente. BPA activó la vía Wnt/ β -catenina evidenciada por la regulación positiva de la expresión de WNT3a, β -catenina y c-myc. Además, la SMG de BPA mostró cambios degenerativos que afectaron los elementos parenquimatosos y estromales de las glándulas.

REFERENCIAS CONSULTADAS

1. Arias MP, Castro-Feijóo L, Conde JB, Cabanas Rodríguez P. Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos A review on endocrine disruptors and their possible impact on human health [Internet]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E35/P1-E35-S2799-A619.pdf>
2. Del Mazo J. Disruptores endocrinos, otra amenaza global [Internet]. Csic.es. [citado el 5 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://digital.csic.es/bitstream/10261/249841/1/Newsletter%20_Del%20Mazo_2021.pdf
3. Sonavane M, Gassman NR. Bisphenol A co-exposure effects: a key factor in understanding BPA's complex mechanism and health outcomes. Crit Rev Toxicol [Internet]. 2019;49(5):371–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408444.2019.1621263>

4. Guimarães AGC, Coutinho VL, Meyer A, Lisboa PC, de Moura EG. Human exposure to bisphenol A (BPA) through medical-hospital devices: A systematic review. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2023;97(104040):104040. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2022.104040>
5. Chakraborty S, Dissanayake M, Godwin J, Wang X, Bhandari RK. Ancestral BPA exposure caused defects in the liver of medaka for four generations. *Sci Total Environ* [Internet]. 2023;856(159067):159067. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159067>
6. Vergez S, Isquierdo J, Vairel B, Chabrilac E, De Bonnecaze G, Astudillo L. Patología médica de las glándulas salivales. *EMC - Otorrinolaringol* [Internet]. 2023;52(1):1–20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1632347522473218>
7. Shang YF, Shen YY, Zhang MC, Lv MC, Wang TY, Chen XQ, et al. Progress in salivary glands: Endocrine glands with immune functions. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1061235>
8. Porcheri C, Mitsiadis T. Physiology, pathology and regeneration of salivary glands. *Cells* [Internet]. 2019;8(9):976. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8090976>
9. Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ Res* [Internet]. 2019;176(108575):108575. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001393511930372X>
10. Kodila A, Franko N, Sollner Dolenc M. A review on immunomodulatory effects of BPA analogues. *Arch Toxicol* [Internet]. 2023;97(7):1831–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-023-03519-y>
11. Wang X, Nag R, Brunton NP, Siddique MAB, Harrison SM, Monahan FJ, et al. Human health risk assessment of bisphenol A (BPA) through meat products. *Environ Res* [Internet]. 2022;213(113734):113734. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2022.113734>
12. Elena Páez-Hernández M, Ibarra Ortega IS, Camacho-Mendoza RL. Microplastics (MP): Classification, application and removal [Internet]. *Uadec.mx*. [citado el 7 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.cienciacierta.uadec.mx/articulos/cc75/317.-%20microplasticos.pdf>
13. Soto AM, Sonnenschein C. Disruptores endocrinos: una historia muy personal y con múltiples personalidades. *Gac Sanit* [Internet]. 2002 [citado el 7 de septiembre de 2023];16(3):209–11. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112002000300002&lng=es.
14. Vista de Efectos de la sobrevivencia de un cladócero expuesto a disruptores endocrinos [Internet]. *Edu.mx*. [citado el 7 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://difu100cia.uaz.edu.mx/index.php/difuciencia/article/view/307/193>
15. Olea N, Fernández MF, Araque P, Olea-Serrano F. Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit* [Internet]. 2002;16(3):250–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0213-9111\(02\)71670-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0213-9111(02)71670-1)
16. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, et al. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(16):5761. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21165761>

17. Yadav SK, Bijalwan V, Yadav S, Sarkar K, Das S, Singh DP. Susceptibility of male reproductive system to bisphenol A, an endocrine disruptor: Updates from epidemiological and experimental evidence. *J Biochem Mol Toxicol* [Internet]. 2023;37(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbt.23292>
18. Vom Saal FS, Vandenberg LN. Update on the health effects of bisphenol A: Overwhelming evidence of harm. *Endocrinology* [Internet]. 2021;162(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/endocr/bqaa171>
19. Zulkifli S, Rahman AA, Kadir SHSA, Nor NSM. Bisphenol A and its effects on the systemic organs of children. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021;180(10):3111–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-04085-0>
20. Flores Sandí G. Mecanismo carcinogénico asociado a la exposición al Bisfenol A. *Rev costarric salud pública* [Internet]. 2019 [citado el 7 de septiembre de 2023];28(1):96–104. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292019000100096
21. Cabarcas FT, Fuentes JA, Marengo DA, Lázaro JM. BISFENOL A Y EFECTOS DE DISRUPCIÓN ENDOCRINA EN HUMANOS Y ANIMALES: REVISIÓN SISTEMÁTICA. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental* [Internet]. 2022 [citado el 7 de septiembre de 2023];13(2):175–200. Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/130/1303297011/html/>
22. Fernández MF. Bisfenol-A: un ejemplo paradigmático en alteración endocrina. *Rev Salud Ambient* [Internet]. 2013 [citado el 7 de septiembre de 2023];13:64–6. Disponible en: <https://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/458>
23. Lázaro JM. Bisfenol a y efectos de disrupción endocrina en humanos y animales: revisión sistemática. *Rev Investig Agrar Ambient* [Internet]. 2022 [citado el 7 de septiembre de 2023];13(2):3. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8479095>
24. Murata M, Kang J-H. Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2018;36(1):311–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.12.002>
25. Toporova L, Balaguer P. Nuclear receptors are the major targets of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2020;502(110665):110665. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2019.110665>
26. Kwon Y. Potential pro-tumorigenic effect of bisphenol A in breast cancer via altering the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022;14(12):3021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14123021>
27. Liu Z, Lu Y, Zhong K, Wang C, Xu X. The associations between endocrine disrupting chemicals and markers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2022;234(113382):113382. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113382>
28. Córdova López AK, Cajas Guamán M, Crespo-Alvarez P, Pineda-Álvarez D. Características anatómicas y funcionales de la glándula parótida. Una revisión de la literatura. *Odontol Act Rev Cient* [Internet]. 2022;7(2):55–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31984/oactiva.v7i2.536>

29. Díaz Rojas CA, Velosa Moreno AF, Juan I, Mantilla Espinosa R, Dávila Valdés CP. Glándulas salivares: un abordaje completo desde la sialografía. *Rev Medica Sanitas* [Internet]. 2019 [citado el 7 de septiembre de 2023];22(3):120–30. Disponible en: <https://revistas.unisanitas.edu.co/index.php/rms/article/view/470>
30. Proctor GB, Shaalan AM. Disease-induced changes in salivary gland function and the composition of saliva. *J Dent Res* [Internet]. 2021;100(11):1201–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/00220345211004842>
31. De Oliveira ML, Rocha BA, Souza VC de O, Barbosa F Jr. Determination of 17 potential endocrine-disrupting chemicals in human saliva by dispersive liquid-liquid microextraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* [Internet]. 2019;196:271–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2018.12.067>
32. Chibly AM, Aure MH, Patel VN, Hoffman MP. Salivary gland function, development, and regeneration. *Physiol Rev* [Internet]. 2022;102(3):1495–552. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00015.2021>
33. Zhang D, Wang X, Chen J. Saliva: Properties and functions in food oral processing. En: *Oral Processing and Consumer Perception*. The Royal Society of Chemistry; 2022. p. 1–24.
34. Palacios-Arreola MI, Moreno-Mendoza NA, Nava-Castro KE, Segovia-Mendoza M, Perez-Torres A, Garay-Canales CA, et al. The endocrine disruptor compound bisphenol-A (BPA) regulates the intra-tumoral immune microenvironment and increases lung metastasis in an experimental model of breast cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(5):2523. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23052523>
35. Ren F, Ning H, Ge Y, Yin Z, Chen L, Hu D, et al. Bisphenol A induces apoptosis in response to DNA damage through c-Abl/YAPY357/ p73 pathway in P19 embryonal carcinoma stem cells. *Toxicology* [Internet]. 2022;470(153138):153138. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2022.153138>
36. Abdel-khalek R, El-Hak A, Khalil N, Abdel Fattah H. Histological effect of bisphenol a on the rats' parotid salivary glands. *Alex Dent J* [Internet]. 2023;48(2):46–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21608/adjalexu.2022.136401.1274>
37. Çetin YS, Altındağ F, Berköz M. Protective role of resveratrol and apigenin against toxic effects of bisphenol a in rat salivary gland. *Drug Chem Toxicol* [Internet]. 2023;46(1):88–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/01480545.2021.2011310>
38. Selim MA, Mosaad SM, El-Sayed NM. Lycopene protects against Bisphenol A induced toxicity on the submandibular salivary glands via the upregulation of PPAR- γ and modulation of Wnt/ β -catenin signaling. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2022;112(109293):109293. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109293>
39. Bashir DW, Ahmed YH, El-Sakhawy MA. Ameliorative effect of vitamin E and selenium against bisphenol A-induced toxicity in spinal cord and submandibular salivary glands of adult male albino rats. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2023;33(10):993–1009. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/09603123.2022.2067327>

40. Mas S, Egido J, González-Parra E. Importancia del bisfenol A, una toxina urémica de origen exógeno, en el paciente en hemodiálisis. Nefrología [Internet]. 2017 [citado el 14 de septiembre de 2023];37(3):229–34. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-importancia-del-bisfenol-a-una-articulo-S0211699517300577>