



CAPÍTULO 10

EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AL BISFENOL A DURANTE EL PERIODO DE GESTACIÓN EN LA SALUD DE LAS MADRES Y EN EL NIVEL DE ANSIEDAD EN LA DESCENDENCIA

Rosa Hallel Aquino Bezies

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Instituto de Fisiología

Ma. Carmen Cortés Sánchez

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Instituto de Fisiología

José R. Eguibar Cuenca

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Dirección General de Internacionalización

RESUMEN: El bisfenol A (BPA) es un compuesto químico utilizado comúnmente en la fabricación de envases de plástico de alimentos y bebidas. El BPA puede tener efectos neuroendocrinos en mujeres gestantes y modificar el nivel de ansiedad en su descendencia debido a sus propiedades como disruptor endocrino, así como por su capacidad de alterar la acción de hormonas endógenas del organismo.

PALABRAS CLAVE: Bisfenol A, ansiedad, mujer, sexo.

1. INTRODUCCIÓN

El propósito de este trabajo es determinar el impacto que puede tener la exposición al bisfenol A (BPA) durante la gestación en los niveles de ansiedad en la descendencia de mujeres embarazadas que fueron expuestas a este contaminante, así como el impacto en la salud de la mujer gestante incluyendo la evolución de su embarazo.

El sector industrial ha aprovechado el uso de bisfenoles, como el BPA, para la producción de resinas epóxicas y plásticos de policarbonato, debido a su bajo costo y alta resistencia, también se usa ampliamente en la fabricación de botellas de agua y contenedores de alimentos (Takeuchi, 2012; Liu *et al.*, 2022; Manzo *et al.*, 2022). Estos materiales se integran al medio ambiente a través de actividades antropogénicas como la disposición final de la basura, así como por procesos físicos como la exposición al sol y a químicos diversos, e incluso biológicos como la biodegradación. La cadena

de degradación puede llevar a que puedan ser ingeridos finalmente por los seres humanos (Zaborowska *et al.*, 2023). De hecho, se ha reportado que la exposición a los monómeros del BPA representa un riesgo para la salud de la población, particularmente en infantes y madres gestantes, quienes sufren de una mayor exposición y dado que están en un período de desarrollo tiene un mayor impacto en el sistema endócrino (Mikołajewska *et al.*, 2015). Entre los efectos adversos a la salud que puede provocar el BPA, se encuentran los trastornos de ansiedad (Perera *et al.*, 2016). Los trastornos de ansiedad representan un problema de la salud pública, dado los costos de diagnóstico, de tratamiento, y para la sociedad, debido a que puede provocar problemas en las interacciones sociales y laborales lo que tiene un alto impacto económico (Horenstein y Heimberg, 2020; Alomari *et al.*, 2022).

1.2 Ansiedad

La ansiedad es un estado de ánimo que anticipa una situación futura y la cual consiste en una gama compleja de respuestas cognitivas, afectivas, fisiológicas y conductuales, cuando se presentan circunstancias que son percibidas como amenazantes (Chand y Marwaha, 2023).

1.3 Prevalencia en las mujeres

La ansiedad es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes que afectan aproximadamente a un 5% de la población mundial. En el año 2021, el porcentaje de mujeres que experimentaron un trastorno de ansiedad fue mayor que el de los hombres, tanto a nivel mundial, como a nivel nacional (GBD compare, 2021; véase Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de ansiedad en hombres y mujeres

Escala geográfica	Sexo	Porcentaje (%)
Mundial	Mujeres	5.23
	Hombres	4.04
Nacional	Mujeres	5.59
	Hombres	3.92

1.4 Neurofisiología de la ansiedad

La ansiedad puede surgir en respuesta a: 1) estímulos exteroceptivos sean estos visuales, auditivos, olfativos o somatosensoriales o bien 2) estímulos interoceptivos: que pueden ser viscerales o a nivel del sistema endocrino o del sistema nervioso

autónomo. Este trastorno, al ser una respuesta similar al miedo, comparte estructuras neuroanatómicas para la expresión de respuestas rápidas como el aumento de la frecuencia cardíaca, el incremento de la presión arterial, así como las respuestas de latencia más prolongada como son el cambio de la respuesta inmune o efectos metabólicos (Charney y Drevets, 2002).

Las dos vías neurales que pueden iniciar la respuesta de ansiedad están ubicadas en el sistema límbico del cerebro, estructuras que están interconectadas a través de múltiples conexiones recíprocas y las cuales permiten la regulación de procesos cognitivos y emocionales como la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, entre otras (Calhoun y Tye, 2015).

Sistema límbico.

El sistema límbico es un conjunto de núcleos que se ubican debajo de la superficie cortical y por encima de las regiones más centrales del prosencéfalo, es decir, el tálamo, el hipotálamo y los ganglios basales (Isaacson, 2001). Entre las estructuras cerebrales del sistema límbico involucradas en la respuesta de ansiedad se encuentran la amígdala, el núcleo del lecho de la estria terminal y el hipocampo ventral (vHPC), análogo al hipocampo anterior en los humanos (Rajmohan y Mohandas, 2007; Calhoun y Tye, 2015; Barr *et al.*, 2018; véase Figura 1).

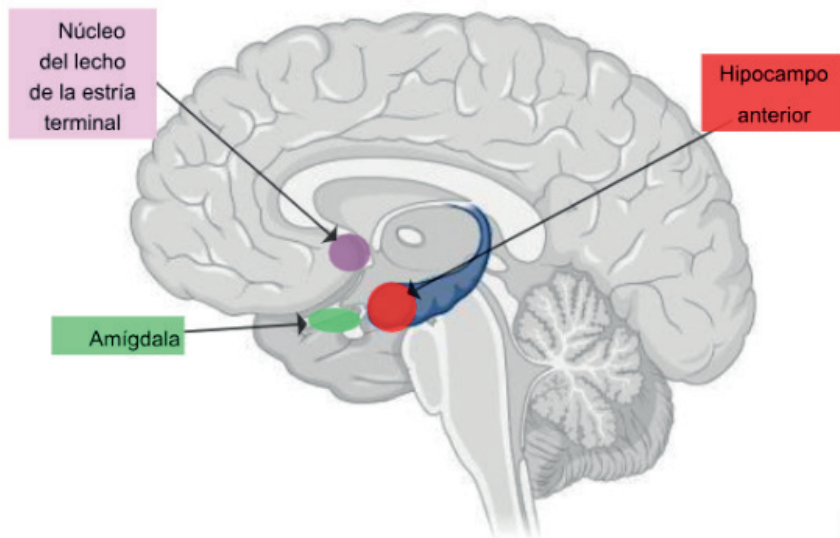


Fig. 1. Ubicación anatómica de las estructuras del sistema límbico involucradas en la respuesta de ansiedad. Esquema creado con BioRender.com.

La **amígdala** es un complejo nuclear, del tamaño de una almendra, y está localizado en el lóbulo temporal medial que regula el proceso de aprendizaje, la memoria y el reconocimiento emocional y determina si los estímulos externos se perciben como amenazantes. Es responsable de la expresión del miedo y la agresión, así como el comportamiento defensivo y participa en la formación y la recuperación de recuerdos emocionales y aquellos relacionados con el miedo (Martin *et al.*, 2009; Calhoun y Tye, 2015). Adicionalmente, la actividad neural de la amígdala también es regulada por el

cortisol, la norepinefrina (NE) y otros neuromoduladores y proyecta hacia la corteza mesiotemporal y a estructuras prefrontales (Charney y Drevets, 2002).

El **núcleo del lecho de la estría terminal** es una región localizada en la parte ventral del prosencéfalo que funciona como un centro integrador de información relacionada con el estado de ánimo y procesa la información emocional, de modo que permite la expresión del comportamiento relacionado con la ansiedad (Charney y Drevets, 2002; Van de Poll *et al.*, 2023).

El **hipocampo** tiene un control inhibitorio tónico sobre el sistema hipotalámico de respuesta al estrés y participa en la retroalimentación negativa del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA; Martin *et al.*, 2009). El vHPC envía proyecciones al hipotálamo y regula las respuestas de estrés y las conductas relacionadas con el miedo y la ansiedad (Chang y Gean, 2019).

Corteza prefrontal.

La corteza prefrontal regula la actividad volitiva, así como las acciones y las emociones mediante el control de las funciones ejecutivas y la interpretación de las emociones. Su comunicación con la amígdala tiene un papel relevante para la expresión de las respuestas emocionales. Bajo condiciones de estrés, la amígdala tiene la capacidad de generar una desregulación en la corteza prefrontal mediante la liberación de catecolaminas como son la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA) y también glucocorticoides como es el cortisol a través de sus proyecciones hacia el hipotálamo y el tronco encefálico. Los niveles altos de estas catecolaminas fortalecen las funciones de la amígdala, como es el condicionamiento al miedo y la consolidación de la información emocional (Arnsten, 2009; Liu *et al.*, 2020; véase Figura 2).

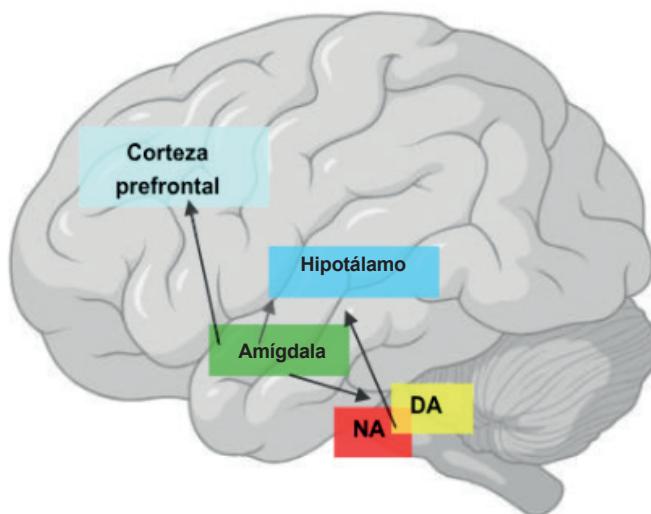


Fig. 2. Pérdida de la regulación de la corteza prefrontal bajo condiciones del estrés. Comunicación neural entre la corteza prefrontal, el hipotálamo, estructuras del sistema límbico y del tronco encefálico durante un episodio de estrés. Esquema creado con BioRender.com.

1.5 Hormonas sexuales femeninas en la ansiedad.

La fluctuación de las hormonas sexuales es un factor biológico que contribuye al mayor riesgo de ansiedad y de depresión en las mujeres debido a que algunas de estas hormonas tienen efectos neuroprotectores (Siddiqui *et al.*, 2016). La función y estructura del cerebro varían con la ciclicidad de las hormonas ováricas a lo largo del ciclo menstrual mediante su participación en procesos neuronales como la neuroplasticidad y la neurogénesis (Hyer *et al.*, 2018). La vulnerabilidad asociada a la ansiedad se debe principalmente a cambios en los niveles de los estrógenos, siendo el más importante el 17 β estradiol (Kundakovic y Rocks, 2022).

Desde la pubertad hasta la menopausia, la mujer experimenta cambios rítmicos coordinados en los niveles de las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual, el cual consta de tres fases, la menstruación, la fase folicular y la fase lútea. La fase folicular se caracteriza por un alto nivel de estrógeno y un bajo nivel de progesterona; mientras que la fase lútea se caracteriza por presentar un bajo nivel de estrógeno y un alto nivel de progesterona (Rebar y Erickson, 2012; Kundakovic y Rocks, 2022). El estrógeno tiene efectos protectores similares a los ansiolíticos y antidepresivos debido a que media la síntesis de serotonina, un neurotransmisor que regula el estado de ánimo y la memoria (Estrada-Camarena *et al.*, 2010; Hernández-Hernández *et*

al., 2019; Renczés *et al.*, 2020). Es por esto que la ansiedad incrementa durante las etapas caracterizadas por niveles de estrógeno disminuidos, como ocurre en la fase post-ovulatoria (Reed y Carr, 2018).

2. EL BISFENOL A

El bisfenol A (BPA) es un compuesto orgánico que consiste en dos anillos fenólicos conectados por un solo carbón que lleva dos grupos metilo (véase la Figura 3). El BPA se ha empleado ampliamente en la producción de policarbonato y resinas epóxicas desde mediados del siglo XX (Bocharnikova *et al.*, 2020). Estudiar los efectos del BPA es importante porque cada año se producen aproximadamente 380 millones de toneladas de este plástico (Plastic Oceans International, 2021), incluyendo el recubrimiento de latas de comida y botellas de agua (Manzoor *et al.*, 2022), que son dos de los artículos más comunes que contienen BPA. Dada su alta disposición se puede adquirir a través de diversas vías de exposición como son su ingestión, la inhalación, el contacto con piel y los ojos o, bien, a través de la transmisión vertical, esto es de la madre al feto (Cimmino *et al.*, 2020).

2.1 El bisfenol A como disruptor endocrino

Los químicos disruptores endocrinos son sustancias químicas exógenas con capacidad de alterar la acción de las hormonas endógenas a través de la mimetización o al tener efectos que impiden la acción de las hormonas (Sosa-Ferrera *et al.*, 2013; La Merrill *et al.*, 2019). En 1938, se reportó por primera vez la actividad estrogénica del BPA (Dodds y Lawson, 1938). Los principales efectos del BPA se le atribuyen a su interacción sobre los receptores para estrógenos tipo alfa (E α), y los receptores a estrógeno tipos beta (E β), ya que se han clasificado como un agonista parcial del E α y como un antagonista del E β , dado que estructuralmente es un análogo del estrógeno (Allard, 2014; Cao *et al.*, 2019; Ma *et al.*, 2022).

Entre los efectos disruptores endocrinos ocasionados por la exposición al BPA se incluye su participación en la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico (Kawa *et al.*, 2019), y en la infertilidad en mujeres (Pivonello *et al.*, 2020).

2.2 Efectos en la mujer durante el embarazo

Se ha reportado el efecto del BPA en la descendencia expuesta a este químico durante distintas etapas de desarrollo, pero existe escasa evidencia de los efectos que puede provocar el BPA en la mujer durante el periodo de la gestación.

Hasta el momento, se ha reportado que el BPA puede provocar complicaciones obstétricas como es la diabetes gestacional (Mitra *et al.*, 2024), la remodelación vascular uterina con restricción del crecimiento del feto durante su etapa intrauterina (Müller *et al.*, 2018) y la preclamsia también conocida como enfermedad hipertensiva del embarazo (Ye *et al.*, 2018; Dagdeviren *et al.*, 2023).

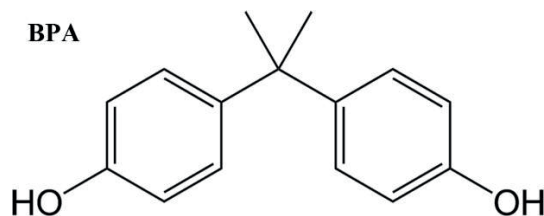


Fig. 3. Estructura química del bisfenol A. Tomado de Li *et al.* (2015).

2.3 Modificación en el nivel de ansiedad en adultos expuestos al BPA durante periodos tempranos de desarrollo.

Como se mencionó anteriormente, una vía de exposición al BPA es mediante la transmisión materno-fetal. Debido a las características químicas del BPA, este puede atravesar la barrera placentaria (Nashikawa *et al.*, 2010) y la barrera hematoencefálica (Charisiadis *et al.*, 2018), de modo que puede interactuar con las estructuras cerebrales del feto.

La exposición al BPA durante la gestación y la lactancia provocan efectos en la descendencia incluyendo síndromes metabólicos (Abulehia *et al.*, 2022), problemas de memoria (Wang *et al.*, 2020), un nacimiento prematuro (Aung *et al.*, 2019) y trastornos de ansiedad en la edad juvenil y adulta (Wang *et al.*, 2020).

La ansiedad inducida por el BPA se ha asociado con la hiperactividad de neuronas glutamatérgicas y una regulación negativa del receptor adrenérgico alfa-1 en el núcleo paraventricular del tálamo (PVT), el cual participa en la regulación de los comportamientos emocionales y motivados (Penzo y Gao, 2021), lo que conlleva a la expresión de comportamientos similares a la ansiedad (Ji *et al.*, 2023).

3. CONCLUSIONES

Actualmente, la producción y el consumo de artículos que están elaborados o que contienen BPA es casi inevitable para la población mundial debido a que están disponibles y son prácticos para el empaquetamiento y el recubrimiento de latas de distintos materiales como acero y aluminio. Por lo que la disponibilidad de artículos de primera necesidad es alta y por ende la exposición a este disruptor endocrino. Esto hace que sea muy importante investigar los efectos que tiene en la salud en la población general y en grupos poblacionales más vulnerables como son las madres embarazadas y su descendencia durante la etapa infantil. La exposición al BPA durante periodos de desarrollo tempranos de vida, como la gestación y la infancia, ha demostrado tener efectos más impactantes en la salud. La consideración e integración de información relacionada con el estado hormonal de la mujer en la investigación científica en este tipo de problemáticas actuales es vital para el progreso de la ciencia.

REFERENCIAS

- Abulehia, H. F. S., Nor, N. S. M., y Kadir, S. H. S. A. (2022). "The current findings on the impact of prenatal BPA exposure on metabolic parameters: in vivo and epidemiological evidence", *Nutrients*, vol. 14., 2766.
- Allard, P. (2014). "Bisphenol A" en Gupta R. C. (ed.), *Biomarkers in Toxicology*, (pp. 459–474), Elsevier Inc.
- Alomari, N. A., Bedaiwi, S. K., Ghasib, A. M., Kabbarah, A. J., Alnefaie, S. A., Hariri, N., Altammar, M. A., Fadhel, A. M., y Altowairqi, F. M. (2022). "Social Anxiety Disorder: Associated Conditions and Therapeutic Approaches", *Cureus*, vol. 14.
- Arnsten A. F. (2009). "Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function", *Nature reviews. Neuroscience*, vol. 10, pp. 410–422.
- Aung, M. T., Ferguson, K. K., Cantonwine, D. E., McElrath, T. F., y Meeker, J. D. (2019). "Preterm birth in relation to the bisphenol A replacement, bisphenol S, and other phenols and parabens", *Environmental Research*, vol. 169, pp. 131–138.
- Barr, J. L., Bray, B., y Forster, G. L. (2018). "The Hippocampus as a Neural Link between Negative Affect and Vulnerability for Psychostimulant Relapse" en Stuchlik A (ed.), *The Hippocampus – Plasticity and Functions*, (pp. 129-168), InTech eBooks.
- Bocharnikova, E. N., Tchaikovskaya, O. N., Bazyl, O. K., Artyukhov, V. Y., y Mayer, G. V. (2020). "Theoretical study of bisphenol A photolysis" en Ruud K., Brändas EJ (eds.), *Advances in Quantum Chemistry*, (pp. 191-217), Elsevier Inc.
- Calhoon, G. G., y Tye, K. M. (2015). "Resolving the neural circuits of anxiety", *Nature Neuroscience*, vol. 18, pp. 1394–1404.
- Cao, H., Wang, L., Cao, M., Ye, T., y Sun, Y. (2019). "Computational insights on agonist and antagonist mechanisms of estrogen receptor α induced by bisphenol A analogues", *Environmental Pollution*, vol. 248, pp. 536-545.
- Chand, S. P., y Marwaha, R. (2023). Anxiety. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Chang, C. H., y Gean, P. W. (2019). "The Ventral Hippocampus Controls Stress-Provoked Impulsive Aggression through the Ventromedial Hypothalamus in Post-Weaning Social Isolation Mice", *Cell Reports*, vol. 28, pp. 1195-1205.

Charisiadis, P., Andrianou, X. D., Van Der Meer, T. P., Dunnen, W. F. A. D., Swaab, D. F., Wolffenbuttel, B. H. R., Makris, K. C., y Van Vliet-Ostaptchouk, J. V. (2018). "Possible Obesogenic Effects of Bisphenols Accumulation in the Human Brain", *Scientific Reports*, vol 8.

Charney, D. S. y Drevets, W. C. (2002). "Neurobiological basis of anxiety disorders" en Davis KL., Charney D., Coyle JT., Nemeroff C. (eds.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* (pp. 901-930), Lippincott Williams & Wilkins (LWW).

Cimmino, I., Fiory, F., Perruolo, G., Miele, C., Beguinot, F., Formisano, P., y Oriente, F. (2020). "Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease", *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, pp. 5761.

Dagdeviren, G., Arslan, B., Keles, A., Çelik, Ö. Y., Arat, Ö., y Caglar, A. T. (2023). "The evaluation of serum bisphenol A in patients with preeclampsia", *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 49, pp. 1322–1327.

Dodds, E. C., y Lawson, W. (1938). "Molecular structure in relation to oestrogenic activity. Compounds without a phenanthrene nucleus", *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*, vol. 125, pp. 222-232.

Estrada-Camarena, E., López-Rubalcava, C., Vega-Rivera, N., Récamier-Carballo, S., y Fernández- Guasti, A. (2010). "Antidepressant effects of estrogens: a basic approximation", *Behavioural pharmacology*, vol. 21, pp. 451–464.

GBD compare. (2021). Institute For Health Metrics And Evaluation. Recuperado de <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.

Hernández-Hernández, O. T., Martínez-Mota, L., Herrera-Pérez, J. J., y Jiménez-Rubio, G. (2019). "Role of Estradiol in the Expression of Genes Involved in Serotonin Neurotransmission: Implications for Female Depression", *Current Neuropsychopharmacology*, vol. 17, pp. 459-471.

Horenstein, A., y Heimberg, R. G. (2020). "Anxiety disorders and healthcare utilization: A systematic review", *Clinical Psychology Review*, vol. 81, 101894.

Hyer, M. M., Phillips, L. L., y Neigh, G. N. (2018). "Sex Differences in Synaptic Plasticity: Hormones and Beyond", *Frontiers in molecular neuroscience*, vol. 11, pp. 266.

Isaacson, R. L. (2001). "Limbic System" en Smelser NJ y Baltes PB (eds.), *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, (pp. 8858–8862), Elsevier Ltd.

Ji, R., Cui, M., Zhou, D., Pan, X., Xie, Y., Wu, X., Liang, X., Zhang, H., y Song, W. (2023). "Adulthood bisphenol A exposure induces anxiety in male mice via downregulation of alpha-1D adrenergic receptor in paraventricular thalamus", *Ecotoxicology And Environmental Safety*, vol. 262, pp. 115205.

Kawa, I. A., Masood, A., Ganie, M. A., Fatima, Q., Jeelani, H., Manzoor, S., Rizvi, S. M., Muzamil, M., y Rashid, F. (2019). "Bisphenol A (BPA) acts as an endocrine disruptor in women with Polycystic Ovary Syndrome: Hormonal and metabolic evaluation", *Obesity Medicine*, vol. 14.

Kundakovic, M., y Rocks, D. (2022). "Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: From clinical evidence to molecular mechanisms", *Frontiers in neuroendocrinology*, vol. 66.

La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Coglian, V. J., Woodruff, T. J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K. S., Gore, A. C., Zeise, L., y Zoeller, R. T. (2019). "Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification", *Nature Reviews. Endocrinology*, vol. 16, pp. 45-57.

Li, L., Wang, Q., Zhang, Y., Niu, Y., Yao, X., y Liu, H. (2015). "The Molecular Mechanism of Bisphenol A (BPA) as an Endocrine Disruptor by Interacting with Nuclear Receptors: Insights from Molecular Dynamics (MD) Simulations", *PLoS One*, vol. 10.

Liu, H., Wu, X., Liu, Y., Guo, Z., Ge, Q., y Sun, Z. (2022). "The curing characteristics and properties of bisphenol A epoxy resin/maleopimaric acid curing system", *Journal Of Materials Research And Technology/Journal Of Materials Research And Technology*, vol. 21, pp. 1655-1665.

Liu, W., Zhang, W., Zheng, Z., Zou, J., Liu, X., Huang, S., You, W., He, Y., Zhang, J., Wang, X., y Pan, B. (2020). "Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety", *Nature Communications*, vol. 11.

Ma, M., Zhao, W., Tan, T., Hitabatuma, A., Wang, P., Wang, R., y Su, X. (2022). "Study of eighteen typical bisphenol analogues as agonist or antagonist for androgen and glucocorticoid at sub-micromolar concentrations in vitro", *Science Of The Total Environment*, vol. 822, pp. 153439.

Manzoor, M. F., Tariq, T., Fatima, B., Sahar, A., Tariq, F., Munir, S., Khan, S., Ranjha, M. M. A. N., Sameen, A., Zeng, X., y Ibrahim, S. A. (2022). "An insight into bisphenol A, food exposure and its adverse effects on health: A review", *Frontiers In Nutrition*, vol. 9.

Manzoor, M. F., Tariq, T., Fatima, B., Sahar, A., Tariq, F., Munir, S., Khan, S., Ranjha, M. M. A. N., Sameen, A., Zeng, X., y Ibrahim, S. A. (2022). "An insight into bisphenol A, food exposure and its adverse effects on health: A review", *Frontiers In Nutrition*, vol. 9.

Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., y Nemeroff, C. B. (2009). "The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology", *The Psychiatric clinics of North America*, vol. 32, pp. 549–575.

Mikolajewska, K., Stragierowicz, J., y Gromadzińska, J. (2015). "Bisphenol A – Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women", *International Journal Of Occupational Medicine And Environmental Health*, vol. 28, pp. 209–241.

Mitra, T., Gulati, R., Ramachandran, K., Rajiv, R., Enninga, E. a. L., Pierret, C. K., R, S. K., y Janardhanan, R. (2024). "Endocrine disrupting chemicals: gestational diabetes and beyond", *Diabetology & Metabolic Syndrome*, vol. 16.

Müller, J. E., Meyer, N., Santamaria, C. G., Schumacher, A., Luque, E. H., Zenclussen, M. L., Rodriguez, H. A., y Zenclussen, A. C. (2018). "Bisphenol A exposure during early pregnancy impairs uterine spiral artery remodeling and provokes intrauterine growth restriction in mice", *Scientific Reports*, vol. 8.

Nishikawa, M., Iwano, H., Yanagisawa, R., Koike, N., Inoue, H., y Yokota, H. (2010). "Placental Transfer of Conjugated Bisphenol A and Subsequent Reactivation in the Rat Fetus", *Environmental Health Perspectives*, vol. 118, pp. 1196–1203.

Penzo, M. A., y Gao, C. (2021). "The paraventricular nucleus of the thalamus: an integrative node underlying homeostatic behavior". *Trends in neurosciences*, vol. 44, pp. 538–549.

Perera, F., Nolte, E. L. R., Wang, Y., Margolis, A. E., Calafat, A. M., Wang, S., Garcia, W., Hoepner, L. A., Peterson, B. S., Rauh, V., y Herbstman, J. (2016). "Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10–12 years of age", *Environmental Research*, vol. 151, pp. 195–202.

Perez, D. M. (2020). "α1-Adrenergic Receptors in Neurotransmission, Synaptic Plasticity, and Cognition". *Frontiers In Pharmacology*, vol. 11.

Pivonello, C., Muscogiuri, G., Nardone, A., Garifalos, F., Provisiero, D. P., Verde, N., De Angelis, C., Conforti, A., Piscopo, M., Auriemma, R. S., Colao, A., y Pivonello, R. (2020). "Bisphenol A: an emerging threat to female fertility", *Reproductive Biology And Endocrinology*, vol. 18, pp. 1–33. Plastic Oceans International. (2021). *Plastic Pollution Facts*. Recuperado de <https://plasticoceans.org/the-facts/>.

Rajmohan, V., y Mohandas, E. (2007). "The limbic system", *Indian journal of psychiatry*, vol. 49, pp. 132–139.

Rebar, R. W., y Erickson, G. F. (2012). "Reproductive Endocrinology and Infertility" en Goldman L., Schafer AI (eds.), *Goldman's Cecil Medicine*, (pp. e109-e122), Elsevier Inc.

Reed, B. G., y Carr, B. R. (2018). "The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation" en Feingold KR., Anawalt B., Blackman MR., et al., (eds.), *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Renczés, E., Borbélyová, V., Steinhardt, M., Höpfner, T., Stehle, T., Ostatníková, D., y Celec, P. (2020). "The Role of Estrogen in Anxiety-Like Behavior and Memory of Middle-Aged Female Rats", *Frontiers In Endocrinology*, vol. 11.

Siddiqui, A. N., Siddiqui, N., Khan, R. A., Kalam, A., Jabir, N. R., Kamal, M. A., Firoz, C. K., y Tabrez, S. (2016). "Neuroprotective Role of Steroidal Sex Hormones: An Overview", *CNS neuroscience & therapeutics*, vol. 22, pp. 342–350.

Sosa-Ferrera, Z., Mahugo-Santana, C., y Santana-Rodríguez, J. J. (2013). "Analytical Methodologies for the Determination of Endocrine Disrupting Compounds in Biological and Environmental Samples", *BioMed Research International*, vol. 2013, pp. 1-23.

Takeuchi, K. (2012). "Polycarbonates" en Matyjaszewski K., Möller M (eds.), *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, (pp. 363-376), Elsevier Inc.

Van de Poll, Y., Cras, Y., y Ellender, T. J. (2023). "The neurophysiological basis of stress and anxiety - comparing neuronal diversity in the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) across species", *Frontiers In Cellular Neuroscience*, vol. 17.

Wang, Y., Du, X., Wang, D., Wang, J., y Du, J. (2020). "Effects of Bisphenol A Exposure during Pregnancy and lactation on Hippocampal Function in Newborn Rats", *International Journal of Medical Sciences*, vol. 17, pp. 1751–1762. Ye, Y., Tang, Y., Xiong, Y., Feng, L., y Li, X. (2018). "Bisphenol A exposure alters placentation and causes preeclampsia-like features in pregnant mice involved in reprogramming of DNA methylation of WNT2", *The FASEB Journal*, vol. 33, pp. 2732–2742.

Yilmazer-Hanke, D. (2015). "Amygdala" en Toga AW (ed.), *Brain Mapping* (pp. 341–346), Elsevier Inc.

Zaborowska, M., Wyszowska, J., Borowik, A., y Kucharski, J. (2023). "Bisphenols-A Threat to the Natural Environment", *Materials (Basel, Switzerland)*, vol. 16, pp. 1-26.