

Bisfenol A como modulador estrogénico de los endotipos del asma

Jorge Reyes-García, Luis M. Montaña, Mariana Segovia-Mendoza, Yessica E. Hernández-Murillo, Carlos J. López, Josué M. Castillo-Altamirano, Samuel A. Sánchez-González, Cassandra V. Gutiérrez-Escalera, Abril Carbajal-García*.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i9.5>. Ciudad de México

Resumen

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias con endotipos T2-alto y T2-bajo. En T2-alto predomina la respuesta de linfocitos T cooperadores tipo 2 y la eosinofilia, mientras que en T2-bajo participan los linfocitos T cooperadores tipo 1 y 17, así como los neutrófilos. Dada la exposición poblacional al bisfenol A (BPA), un xenoestrógeno ubicuo, esta revisión describe su relación con la fisiopatología asmática. Se realizó una búsqueda en PubMed con una pregunta tipo PECO (Population, Exposure, Control, Outcome), incluyendo estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* con esquemas de exposición a BPA y sus efectos a nivel respiratorio, evaluando variaciones en los niveles de citocinas, eosinofilia, neutrofilia, hiperreactividad, etc. La evidencia indica que el BPA, de manera análoga al 17 β -estradiol (E2), modula los endotipos del asma. En T2-alto, el BPA activa células dendríticas y favorece la diferenciación de linfocitos Th2 con aumentos de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13), inmunoglobulina E y eosinofilia. Asimismo, en mastocitos potencia la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandina D2. En macrófagos, eleva la producción de citocinas proinflamatorias. En el endotipo T2-bajo, el BPA favorece la diferenciación de linfocitos Th17 y la neutrofilia. Estos efectos se observan incluso a dosis bajas y durante diferentes etapas de la vida (prenatal/postnatal) en modelos animales y células humanas. En consecuencia, reducir la exposición y evaluar críticamente los sustitutos del BPA son prioridades para la salud humana. En conclusión, el BPA actúa como un agente estrogénico que agrava la inflamación de la vía respiratoria en el asma.

Palabras clave:

Bisfenol A, xenoestrógenos, asma, inflamación de la vía respiratoria, endotipos T2-alto y T2-bajo.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways with T2-high and T2-low endotypes. Given population-wide exposure to bisphenol A (BPA), a ubiquitous xenoestrogen, this review synthesizes its relationship to asthma pathophysiology. We searched in PubMed using a PECO (Population, Exposure, Control, Outcome) question, including experimental *in vivo* and *in vitro* studies with explicit BPA exposure and respiratory outcomes, such as changes in cytokine levels, eosinophilia, neutrophilia, and airway hyperresponsiveness, etc. The evidence indicates that, similar to 17 β -estradiol (E2), BPA influences asthma endotypes. In the T2-high endotype, BPA activates dendritic cells and promotes Th2 differentiation, resulting in increased levels of interleukins (IL-4, IL-5, IL-13), immunoglobulin E, and eosinophilia. Additionally, it enhances the release of histamine, leukotrienes, and prostaglandin D2 from mast cells. In macrophages, BPA boosts pro-inflammatory cytokine production. In the T2-low endotype, BPA encourages Th17 differentiation and neutrophilia. These effects occur even at low doses and across various life stages (prenatal/postnatal) in animal models and human cells. Therefore, reducing exposure and critically evaluating BPA substitutes are priorities for human health. In conclusion, BPA acts as an estrogenic agent, exacerbating airway inflammation in asthma.

Keywords:

Bisphenol A, xenoestrogens, asthma, airway inflammation, T2-high and T2-low endotypes.

Introducción

El asma es una enfermedad de las vías respiratorias caracterizada por inflamación persistente, hiperreactividad bronquial y obstrucción reversible del flujo aéreo. Su fisiopatología es multifactorial y refleja la interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales, lo que conduce a la existencia de dos endotipos inflamatorios (T2-alto y T2-bajo), con distintas implicaciones clínicas. Entre los determinantes ambientales destacan los xenoestrógenos (disruptores endocrinos que imitan la acción de los estrógenos y alteran la señalización hormonal). En particular, el bisfenol A (BPA) se ha asociado con el desarrollo de asma y la inflamación alérgica de las vías respiratorias^(1, 2).

El asma presenta dimorfismo sexual ya que es más frecuente en varones durante la infancia, pero tras la pubertad predomina en mujeres, lo que sugiere un papel modulador de las hormonas sexuales. Por un lado, la testosterona ejerce efectos antiinflamatorios, reduce la hiperreactividad bronquial y promueve la broncodilatación⁽³⁾. Los estrógenos pueden, según el contexto, potenciar la inflamación y la reactividad de la vía aérea o ejercer acciones antiinflamatorias⁽⁴⁾. Esta revisión sintetiza la evidencia que vincula la exposición a BPA con la fisiopatología del asma, enfatizando sus efectos estrogénicos sobre las células inmunes y las vías respiratorias.

Metodología

Para explicar los efectos del BPA en el asma se formuló una pregunta PECO (Population, Exposure, Control, Outcome) para revisión bibliográfica: ¿La exposición al bisfenol A (BPA) aumenta la inflamación de las vías respiratorias en modelos de asma? Población: modelos experimentales de asma (*in vivo* en roedores o *in vitro* en células dendríticas, eosinófilos, células plasmáticas, linfocitos, mastocitos, macrófagos y neutrófilos); Exposición: BPA (cualquier dosis, vía y duración); Comparador: vehículo/ ausencia de BPA; Resultados: marcadores de inflamación de la vía aérea (p. ej., IL-4, IL-5, IL-13,

IL-17A), eosinofilia y neutrofilia. Se efectuó una búsqueda en PubMed (última actualización: 12 de septiembre de 2025), con términos Medical Subject Headings (MeSH) y de texto libre combinados con operadores booleanos (AND/OR). Para los resultados del presente artículo, se incluyeron estudios originales experimentales en modelos de asma con exposición a BPA y reporte de al menos un resultado inflamatorio en la vía respiratoria. Además, se consideraron revisiones sistemáticas. Se seleccionaron únicamente estudios que declararon la aprobación por parte de comités institucionales de ética y el cumplimiento de las normas y directrices internacionales de bienestar animal. Por otra parte, se excluyeron estudios sin modelo de asma, con exposiciones a mezclas de disruptores endocrinos sin cuantificación independiente de BPA, así como editoriales, cartas, resúmenes sin texto completo y trabajos que no reportaron la aprobación por un comité institucional de ética para el uso y cuidado de animales.

Estrógenos y Bisfenol A

Los estrógenos endógenos son esteroides derivados del colesterol que regulan el eje hipotálamo–hipófisis–gónadas y ejercen efectos sobre tejidos reproductivos y no reproductivos. En humanos, el principal estrógeno es el 17 β -estradiol (E2), mientras que la estrona (E1) y el estriol (E3) se producen en menor grado, dependiendo de la etapa de la vida. La síntesis de E2 ocurre principalmente en el ovario mediante un modelo bicelular. La hormona luteinizante producida en la hipófisis estimula a las células de la teca para producir andrógenos (androstenediona y testosterona), los cuales son convertidos en estrógenos en las células de la granulosa mediante la enzima aromatasa⁽⁵⁾. Además de los ovarios, los estrógenos también se sintetizan en menor medida en las glándulas suprarrenales, en el tejido adiposo y en la placenta. Las concentraciones séricas de E2 fluctúan según el sexo, la edad y el ciclo menstrual. En mujeres en edad reproductiva, los niveles de E2 oscilan entre 80 y 800 pM, estos se elevan hasta el rango nanomolar en el embarazo (1-150 nM) y descienden entre 40 y 120 pM tras la menopausia⁽⁶⁾. En varones, se sintetizan cantidades mínimas de estrógenos

en las gónadas, particularmente en las células de Leydig, de Sertoli y en los espermatoцитos maduros. En relación con el asma, el efecto de los estrógenos ha sido ampliamente estudiado debido a sus resultados contradictorios. Se han descrito tanto acciones que favorecen la hiperreactividad e inflamación respiratoria como efectos antiinflamatorios y broncodilatadores a nivel del músculo liso traqueobronquial (MLTB) ⁽⁴⁾.

En los últimos años, el análisis de compuestos químicos exógenos con actividad estrogénica ha cobrado importancia significativa en el estudio del asma. Entre estos, el BPA se distingue por su amplia dispersión ambiental y su capacidad para interactuar con receptores de estrógenos, modulando diversas funciones endocrinas⁽⁷⁾. Originalmente desarrollado como un estrógeno sintético en la década de los años cincuenta, el BPA se utiliza en la fabricación de policarbonatos y resinas epóxicas; además, se incorpora a diversos dispositivos médicos y materiales dentales⁽⁸⁾. Por su uso extendido en artículos cotidianos, la población de todas las edades está expuesta de forma continua al BPA, que se emplea en una amplia gama de productos, como botellas reutilizables y biberones, debido a su alta resistencia mecánica, estabilidad térmica y transparencia estructural. Asimismo, se encuentra en recipientes plásticos, recubrimientos internos de latas y envases metálicos, así como en papel térmico empleado en tickets de compra y etiquetas adhesivas. El BPA puede liberarse de estas matrices debido a factores como el calor, la acidez, el contenido graso o la degradación del material, favoreciendo su entrada al organismo. Las principales vías de exposición son oral, dérmica e inhalatoria. La ingesta promedio de

BPA en la población adulta varía entre 30 y 60 ng/kg/día⁽⁹⁾. Tras su absorción, el BPA se conjuga con ácido glucurónico en el hígado y se elimina por la orina.

El uso generalizado de BPA en artículos de uso cotidiano genera inquietudes respecto a sus posibles efectos acumulativos a largo plazo, dadas las crecientes evidencias sobre efectos adversos. Diversas autoridades regulatorias han establecido límites para una ingesta diaria tolerable (TDI, por sus siglas en inglés) con el objetivo de proteger a la población. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria redujo la TDI de 4 µg/kg/día (2015) a 0.2 ng/kg/día (2023) tras nueva evidencia de toxicidad inmunológica y reproductiva a dosis muy bajas, mientras que la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos mantiene una TDI de 50 µg/kg/día^(10, 11). En México, hasta el momento, no se han implementado regulaciones oficiales específicas sobre restricciones o etiquetado del BPA en productos de consumo. Ante las señales de riesgo, se han incorporado análogos del BPA (bisfenol AF, bisfenol F, bisfenol S, bisfenol B). Sin embargo, se requieren estudios adicionales para evaluar su seguridad y verificar que no induzcan inmunotoxicidad.

Bisfenol A y señalización estrogénica

El BPA posee dos anillos fenólicos unidos por un grupo isopropílico, lo que le confiere propiedades lipofílicas y la capacidad de formar enlaces de hidrógeno con proteínas receptoras. Aunque el BPA carece de una estructura esteroidea, puede unirse al dominio de unión al ligando de los receptores estrogénicos mediante interacciones de hidrógeno y fuerzas hidrofóbicas a través de sus grupos metilo, imitando parcialmente al E2 (Figura 1)⁽¹²⁾.

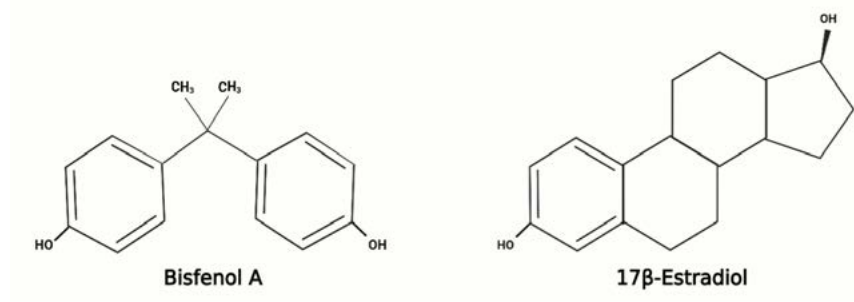


Figura 1. Estructura química del bisfenol A y del 17β-estradiol.

El E2 y los compuestos con actividad estrogénica actúan mediante vías genómicas y no genómicas. En las vías genómicas, los receptores estrogénicos alfa (RE α) y beta (RE β) actúan como factores de transcripción. Después de la unión al ligando, estos se dimerizan, translocan al núcleo y se unen a elementos de respuesta a estrógenos (ERE), con efectos que emergen en horas o días ⁽¹³⁾. Los efectos no genómicos ocurren en segundos o minutos e involucran principalmente procesos de fosforilación, como los mediados por el receptor de estrógeno acoplado a proteína G (GPER, también denominado GPR30). Este receptor eleva los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), favorece la movilización de Ca²⁺ y promueve la activación de cascadas de quinasas (MAPK, ERK1/2, PI3K, AKT) ⁽¹⁴⁾. El BPA actúa como agonista de los RE α , los RE β y los GPER, por lo que puede modular tanto la transcripción génica como las cascadas de señalización (Figura 2) ⁽¹⁵⁾. Asimismo, el BPA presenta baja afinidad por ambos receptores estrogénicos en comparación con el E2 y puede mostrar preferencia relativa por el RE β frente al RE α según el contexto experimental.

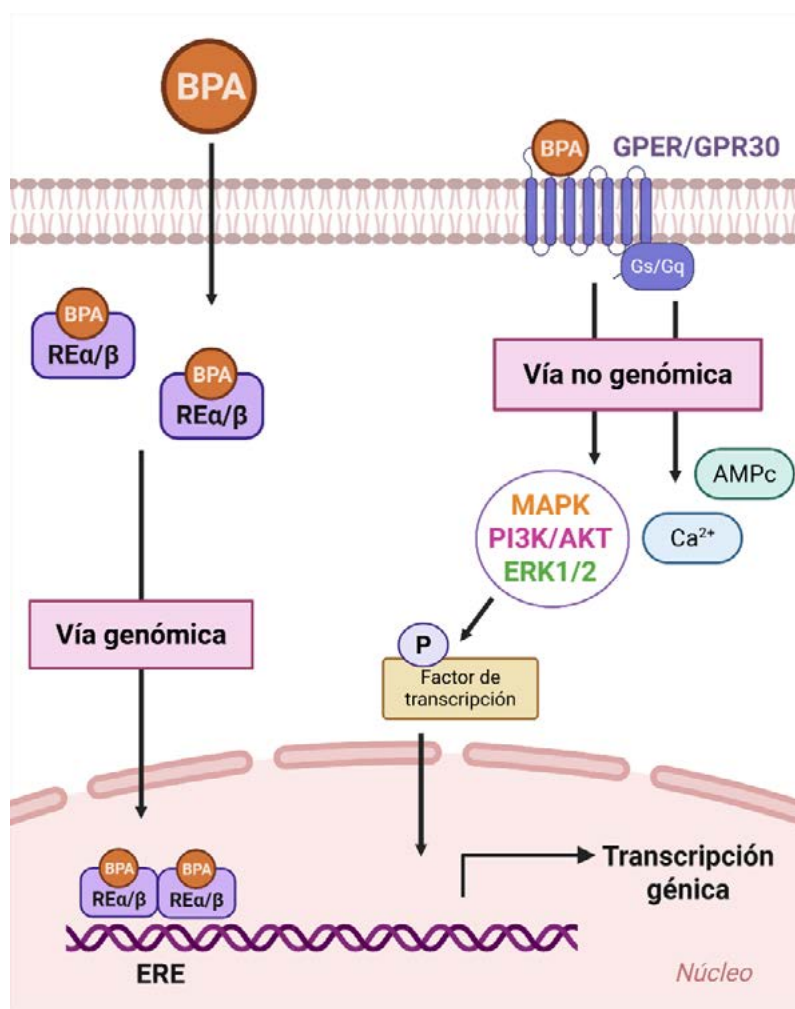


Figura 2. El bisfenol A (BPA) actúa mediante vías estrogénicas genómicas y no genómicas. RE α /RE β : receptores estrogénicos alfa y beta; ERE: elementos de respuesta estrogénica; GPER/GPR30: receptor de estrógeno acoplado a proteína G; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; MAPK: quinasas activadas por mitógenos; ERK1/2: quinasas reguladas por señales extracelulares 1/2; PI3K: fosfoinosítido 3-quinasas; AKT: proteína quinasa B.

Estrógenos y bisfenol A en la inmunopatogénesis del asma

Las hormonas sexuales, en particular la testosterona y el E2, influyen de manera significativa en la biología de las vías respiratorias y contribuyen al dimorfismo del asma (mayor en varones durante la infancia y en mujeres en la edad adulta) ⁽⁶⁾. La influencia de los estrógenos en el asma es compleja, dado que presentan efectos duales sobre la respuesta inmunitaria que dependen del contexto hormonal, la concentración y la célula diana. La fisiopatología del asma se define por una respuesta inflamatoria crónica que integra la inmunidad innata y adaptativa. El endotipo T2-alto, clínicamente predominante, se distingue por una polarización de linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2) y eosinofilia. En contraste, el T2-bajo evidencia un predominio de linfocitos T cooperadores tipo 1 y 17 (Th1, Th17, respectivamente) y de neutrófilos ⁽¹⁶⁾. El BPA ejerce efectos sobre los mediadores químicos implicados en cada endotipo, abarcando desde el T2-alto eosinofílico hasta el T2-bajo neutrofílico ^(17, 18).

Implicaciones del Bisfenol A en el endotipo T2-alto

En el asma, la exposición a alérgenos evoca típicamente una inflamación eosinofílica mediada por linfocitos Th2. Las células dendríticas (CDs) inician la cascada alérgica al procesar antígenos, presentarlos a linfocitos T no diferenciados y favorecer la diferenciación de linfocitos T específicos (Th2) ⁽¹⁹⁾. En este contexto, la exposición crónica de E2 en CDs humanas (0.1 μ M, por 24 horas) incrementó la producción de la quimiocina CCL1 y de la interleucina (IL)-10, asociadas con el reclutamiento y diferenciación de los linfocitos Th2, respectivamente ⁽²⁰⁾. Además, se ha reportado que la exposición a E2 (1 nM) durante 9 días favorece la diferenciación de las CDs ⁽²¹⁾. De forma análoga, en CDs derivadas de médula ósea de ratón, el BPA (125 μ M, 48 horas) mostró un perfil sensibilizante moderado, al aumentar la activación de las CDs y la secreción de quimiocinas implicadas en la migración de linfocitos T cuantificadas mediante citometría de flujo ⁽²²⁾. Asimismo, se ha documentado que el BPA (0.1 mM, 24 horas) fomenta la polarización

de los linfocitos T hacia un perfil Th2 cuando las CDs produjeron una mayor cantidad de CCL1 e IL-10 ⁽²³⁾.

En el endotipo T2-alto del asma, los linfocitos Th2 sostienen la respuesta inflamatoria mediante la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13. Como se mencionó anteriormente, el E2 puede propiciar el reclutamiento de los linfocitos Th2 ⁽²⁰⁾. También, la exposición de esta hormona durante 16 horas (1 nM) en linfocitos T CD4+ incrementó la secreción de IL-4, una citocina que impulsa la producción de inmunoglobulina E (IgE) en las células plasmáticas; la IL-4 se cuantificó mediante la técnica de ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) ⁽²⁴⁾. En un modelo murino de asma, el tratamiento con E2 (0.5 mg/kg) durante 14 días estimuló la movilización de eosinófilos hacia la luz bronquial, evidenciada por el recuento de estas células en el lavado broncoalveolar (LBA) ⁽²⁵⁾. Asimismo, en dicho estudio, la exposición a E2 se asoció con daño de la pared bronquial y con una reducción del flujo aéreo medido mediante un transductor de volumen respiratorio. Con respecto al BPA, la administración de dosis bajas (0.0625, 1.25 y 25 pM durante 6 semanas) aumentó la infiltración linfocitaria y la expresión pulmonar de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-33 en un modelo murino de asma ⁽¹⁾. En conjunto, estos cambios promoverían una mayor síntesis de IgE mediada por la IL-4, una hipersecreción de moco inducida por la IL-13, así como eosinofilia dependiente de la IL-5. Además, la IL-33 puede potenciar la producción de estas citocinas por las células Th2 ⁽²⁶⁾. Adicionalmente, se ha corroborado que la exposición crónica (14 días) a este xenoestrógeno (500 μ g/kg/día) en ratones provoca eosinofilia evaluada mediante citometría de flujo e involucra la activación del GPER ⁽²⁷⁾. En un modelo murino asmático, la administración oral de BPA (1 mg, 4 dosis semanales durante 3 semanas) potenció el reclutamiento de eosinófilos en los alvéolos y la submucosa de la vía respiratoria, acompañado de hiperplasia de células caliciformes y un incremento de la IL-5, consistente con una respuesta Th2 exacerbada ⁽¹⁷⁾.

En el asma, la IgE producida por las células plasmáticas facilita la degranulación de mastocitos. En este sentido, se ha observado que niveles elevados de E2 se asocian con concentraciones plasmáticas significativamente mayores de IgE en ratones ⁽²⁸⁾. Además, el E2 favorece la degranulación de mastocitos inducida por IgE ⁽²⁹⁾. En relación con el BPA, en un estudio se administraron 10 µg/mL a ratones hembra desde una semana antes de la gestación y durante el período gestacional y de lactancia. Posteriormente, en las crías sensibilizadas con ovoalbúmina (OVA), la exposición materna al BPA se vinculó con aumentos de IgE medida por ELISA y eosinofilia en las vías respiratorias ⁽³⁰⁾. Otro grupo de investigadores demostró en este mismo modelo que la exposición crónica al BPA (6 semanas) en rango picomolar se relacionó con mayores concentraciones de IgE específica anti-OVA en ratones sensibilizados, en comparación con los expuestos solo a OVA ⁽¹⁾. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la exposición al BPA a lo largo del curso de la vida (prenatal y posnatal) se asocia con incrementos de IgE y mayor inflamación tipo 2 en la vía aérea. De manera interesante, se ha descrito que varios análogos del BPA, como el bisfenol S (BPS) y el bisfenol F (BPF), presentan menor citotoxicidad en células B (precursoras de las células plasmáticas) que el BPA, lo que justifica evaluar su uso como alternativas en la manufactura ⁽³¹⁾. La exposición al BPA durante 30 minutos, a concentraciones de 1, 10 y 100 nM, desencadenó la liberación de histamina de mastocitos, de manera similar a lo observado con E2, específicamente en las concentraciones de 10 y 100 nM ⁽³²⁾. Asimismo, la administración de 50 mg de BPA/kg de alimento incrementó la producción de leucotrienos y de prostaglandina D₂ en mastocitos derivados de médula ósea obtenidos de ratones adultos expuestos perinatalmente al xenoestrógeno ⁽³³⁾. Estos mediadores activan sus propios receptores en el MLTB, provocando broncoconstricción.

En el asma, los macrófagos actúan como orquestadores del endotipo T2-alto al activar y reclutar linfocitos Th2. En pacientes asmáticos, existe un incremento de macrófagos M2 en el LBA en comparación con individuos sanos ⁽³⁴⁾. Particularmente, el subtipo M2a secreta IL-13

y quimiocinas que activan a los linfocitos Th2 y estimulan la infiltración eosinofílica. Por otro lado, los macrófagos M2c se caracterizan por una mayor producción de IL-10, una citocina de propiedades antiinflamatorias, contribuyendo así a la resolución del proceso inflamatorio ⁽³⁵⁾. Con respecto a los estrógenos, el E2 a concentraciones nanomolares induce la expresión de los macrófagos M2 inducidos por IL-4 en ratón ⁽³⁶⁾. En un modelo murino asmático, el BPA (9 µg/kg/día, durante 6 semanas) elevó los macrófagos totales en el LBA, causando inflamación pulmonar e hiperreactividad de las vías aéreas ⁽³⁷⁾. En macrófagos humanos, la exposición al BPA (100 nM durante 24 horas) intensificó la producción del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y de la IL-6. Esta última induce la producción de TNF-α y favorece la inmunidad celular. Además, el BPA disminuyó los niveles de IL-10, promoviendo un efecto proinflamatorio a través de los REα y REβ ⁽³⁸⁾.

Implicaciones del Bisfenol A en el endotipo T2-bajo

El endotipo T2-bajo en el asma se caracteriza por una inflamación neutrofílica impulsada por interferón-γ (IFN-γ) e IL-17A ⁽³⁹⁾. Los linfocitos Th17 fomentan la neutrofilia al estimular la granulopoyesis y la quimiotaxis. En un estudio se observó un incremento en la producción de IL-17A por los linfocitos Th17 en mujeres asmáticas en comparación con hombres ⁽⁴⁰⁾. Además, los autores expusieron a linfocitos Th17 de ratón a E2 (10 nM), lo que resultó en mayores niveles de IL-17A y podría favorecer la neutrofilia. En relación con el BPA, la presencia de este xenoestrógeno (0.001–100 µM) durante 72 horas provocó la diferenciación de células Th17 en el ratón ⁽⁴¹⁾. Asimismo, la administración de BPA (150 mg/kg/día, 4 semanas) aumentó los neutrófilos en el LBA de ratas ⁽¹⁸⁾.

Los linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1), lejos de ser solo protectores, pueden contribuir a la patogenia del asma, ya que el IFN-γ se asocia con una mayor hiperreactividad bronquial e inflamación neutrofílica ⁽⁴²⁾. En este contexto, se ha reportado que incluso a una concentración baja de E2 (1 pM), esta hormona estimuló la

proliferación de linfocitos T de ratas y la producción de IFN- γ ⁽⁴³⁾. Por otro lado, la exposición prenatal al BPA (3000 $\mu\text{g/kg}$) en ratones aumentó la producción de IFN- γ y la respuesta Th1 ⁽⁴⁴⁾. En la Figura 3, se ilustra cómo los efectos del E2 en los endotipos T2-alto y T2-bajo en el asma son análogos a los observados con BPA.

	Estrógenos	Bisfenol A (BPA)
Endotipo T2-alto		
 Célula Dendrítica	↑ Diferenciación ↑ Producción CCL1 e IL-10 que inducen el reclutamiento y diferenciación de los linfocitos Th2	↑ Polarización Th2 ↑ Producción CCL1 e IL-10 que inducen el reclutamiento y diferenciación de los linfocitos Th2
 Linfocito Th2	↑ Reclutamiento ↑ Secreción de IL-4	↑ Reclutamiento ↑ síntesis de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-33
 Eosinófilo	↑ Reclutamiento	↑ Reclutamiento
 Célula plasmática	↑ Producción de IgE	↑ Producción de IgE
 Mastocito	↑ Liberación de histamina	↑ Liberación de histamina ↑ Producción de leucotrienos y prostaglandina D ₂
 Macrófago	↑ Fenotipo M2	↑ Producción de TNF- α e IL-6 ↓ Niveles de IL-10 ↑ Reclutamiento
Endotipo T2-bajo		
 Linfocito Th17	↑ Producción de IL-17A	↑ Diferenciación
 Neutrófilo	↑ Reclutamiento	↑ Reclutamiento
 Linfocito Th1	↑ Producción de IFN- γ	↑ Producción de IFN- γ

Figura 3. Comparación de los efectos del 17 β -estradiol y del bisfenol A (BPA) en los endotipos T2-alto y T2-bajo en el asma. ↑: incrementa; ↓: disminuye; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α ; IL: interleucina; IgE: inmunoglobulina E; IFN- γ : interferón- γ .

Discusión

La convergencia funcional observada entre el E2 y el BPA sugiere que la exposición ambiental al BPA podría constituir un factor de riesgo en el desarrollo o agravamiento del asma, con efectos a lo largo del ciclo vital, incluso durante el período perinatal. En el eje inmunitario, el BPA potencia el endotipo T2-alto con elevaciones de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-33. Este patrón se asocia con mayores niveles de IgE específica, eosinofilia e hipersecreción de moco ^(1, 17, 45). En mastocitos, el BPA estimula la liberación de mediadores broncoconstrictores que exacerban el endotipo T2-alto ^(32, 33). Asimismo, impacta a los macrófagos y contribuye a un entorno proinflamatorio ⁽³⁷⁾. Por otra parte, el BPA tiene la capacidad de modular positivamente el endotipo T2-bajo, fomentando la diferenciación de Th17 y la neutrofilia, además de potenciar las respuestas Th1 con IFN- γ .

El aumento en la inflamación inducida por el BPA podría favorecer la contracción del MLTB y provocar síntomas asmáticos, como tos, sibilancias y disnea. Sin embargo, hasta el momento de esta revisión, la evidencia directa sobre el BPA en el MLTB es nula. No obstante, datos en el músculo liso vascular muestran que el BPA induce una relajación rápida mediada por la inhibición de canales de Ca^{2+} tipo L e incrementa la expresión de la guanilato ciclasa y de los canales de K^+ activados por Ca^{2+} de alta conductancia (BK_{Ca}) ^(46, 47). Estos hallazgos sugieren posibles efectos sobre el tono bronquial y la hiperreactividad, que merecen validación en modelos animales y células humanas de MLTB.

El dimorfismo sexual del asma y la exposición a BPA deben considerarse al interpretar la evidencia. En varones, el BPA desplaza el balance andrógeno/estrógeno al disminuir la 5 α -reductasa tipo 2 y aumentar la aromatasa, lo que genera mayor producción de E2 ^(48, 49). Este reequilibrio podría atenuar el efecto broncoprotector de la testosterona. De forma consistente, en un estudio pediátrico, concentraciones urinarias elevadas de BPA se asociaron con más días sintomáticos de asma y mayor utilización de servicios de salud en niños varones, pero no en niñas ⁽⁵⁰⁾. Es plausible que, en contextos donde el E2 se encuentre disminuido

(etapa prepuberal en niñas, menopausia, fase folicular temprana y lútea del ciclo menstrual), la exposición adicional a BPA sume una señal estrogénica y potencie la respuesta inflamatoria en la vía aérea. Sin embargo, esta posibilidad aún no ha sido explorada y justificaría análisis estratificados por sexo, edad y estado hormonal. También es importante destacar que los modelos experimentales en células o en animales que evalúan los efectos del BPA en asma no tienen esquemas de administración homogéneos, sugiriendo que los efectos del BPA a concentraciones bajas o altas podrían ser diferenciales en distintos linajes celulares e incluso causantes de toxicidad. Sin embargo, mayores estudios con relación a este punto contribuirían a entender los efectos del BPA en el asma.

Desde la perspectiva de salud pública, la evidencia respalda reducir la exposición al BPA y avanzar hacia sustituciones informadas. El etiquetado “libre de BPA” no es sinónimo de inocuidad, ya que varios sustitutos comparten actividad endocrina y citotoxicidad, por lo que se requieren evaluaciones toxicológicas comparativas y biomonitoreo. Es prioritario definir los efectos del BPA y sus análogos en el MLTB de humano, así como esclarecer los mecanismos dependientes de receptores ($\text{RE}\alpha/\text{RE}\beta/\text{GPER}$) y de dosis para establecer umbrales de riesgo fundamentados en resultados respiratorios clínicamente relevantes.

En conjunto, los datos sostienen que la exposición a compuestos estrogénicos ambientales, como el BPA, puede agravar la inflamación en el asma mediante la modulación de receptores estrogénicos y vías inmunitarias clave, con efectos condicionados por el sexo, la etapa de la vida y el contexto de exposición. Esto justifica intervenciones preventivas y una agenda traslacional que integre endocrinología, inmunología y neumología.

Conclusión:

El BPA actúa como un agente estrogénico que puede agravar la inflamación en el asma, por lo que reducir su exposición es prioritario.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores de este artículo declaran que no existe ningún conflicto de interés en relación con su contenido, investigación, redacción o publicación. Las figuras fueron creadas en <https://BioRender.com>.

Agradecimientos:

Este estudio fue apoyado parcialmente por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), Universidad Nacional Autónoma de México UNAM-PAPIIT: (IA205725) para Abril Carbajal-García, (IA203924, IN216226) para J. Reyes-García, (IA20225) correspondiente a Mariana Segovia-Mendoza.

Contribución de los autores:

Jorge Reyes-García: Conceptualización, escritura del manuscrito original, recursos. Luis M. Montaña: supervisión, escritura y revisión del manuscrito original, recursos. Mariana Segovia Mendoza: Conceptualización, revisión del manuscrito original, recursos. Yessica E. Hernández-Murillo: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Carlos J. López: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Josué M. Castillo-Altamirano: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Samuel A. Sánchez-González: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Cassandra V. Gutiérrez-Escalera: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Abril Carbajal-García: Conceptualización, escritura y revisión del manuscrito original, recursos.

Referencias

1. Koike E, Yanagisawa R, Win-Shwe TT, Takano H. Exposure to low-dose bisphenol A during the juvenile period of development disrupts the immune system and aggravates allergic airway inflammation in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418774897.
2. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):736–42.
3. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(5):488–94.
4. Reyes-García J, Montaña LM, Carbajal-García A, Wang YX. Sex Hormones and Lung Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1304:259–321.
5. Wood JR, Strauss JF, 3rd. Multiple signal transduction pathways regulate ovarian steroidogenesis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002;3(1):33–46.
6. Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev*. 2012;33(1):1–47.
7. Kurosawa T, Hiroi H, Tsutsumi O, Ishikawa T, Osuga Y, Fujiwara T, et al. The activity of bisphenol A depends on both the estrogen receptor subtype and the cell type. *Endocr J*. 2002;49(4):465–71.
8. Vogel SA. The politics of plastics: the making and unmaking of bisphenol a “safety”. *Am J Public Health*. 2009;99 Suppl 3(Suppl 3):S559–66.
9. LaKind JS, Naiman DQ. Temporal trends in bisphenol A exposure in the United States from 2003-2012 and factors associated with BPA exposure: Spot samples and urine dilution complicate data interpretation. *Environ Res*. 2015;142:84–95.
10. Efsa Panel on Food Contact Materials E, Processing A, Lambre C, Barat Baviera JM, Bolognesi C, Chesson A, et al. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA J*. 2023;21(4):e06857.
11. Vom Saal FS, Vandenberg LN. Update on the Health Effects of Bisphenol A: Overwhelming Evidence of Harm. *Endocrinology*. 2021;162(3).
12. Stanojevic M, Sollner Dolenc M. Mechanisms of bisphenol A and its analogs as endocrine disruptors via nuclear receptors and related signaling pathways. *Arch Toxicol*. 2025;99(6):2397–417.
13. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014;90:13–29.
14. Filardo EJ, Quinn JA, Frackelton AR, Jr., Bland KI. Estrogen action via the G protein-coupled receptor, GPR30: stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated attenuation of the epidermal growth factor receptor-to-MAPK signaling axis. *Mol Endocrinol*. 2002;16(1):70–84.
15. Lee H, Park J, Park K. Mixture Effects of Bisphenol A and Its Structural Analogs on Estrogen Receptor Transcriptional Activation. *Toxics*. 2023;11(12).
16. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219–33.
17. He M, Ichinose T, Yoshida S, Takano H, Nishikawa M, Shibamoto T, et al. Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:16.
18. Abo-Zaid OAR, Moawed FSM, Hassan HA, Moustafa EM. Hydrogen sulfide attenuates lung injury instigated by Bisphenol-A via suppressing inflammation and oxidative stress. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022;23(1):98.
19. Upham JW, Xi Y. Dendritic Cells in Human Lung Disease: Recent Advances. *Chest*. 2017;151(3):668–73.
20. Uemura Y, Liu TY, Narita Y, Suzuki M, Matsushita S. 17 β -estradiol (E2) plus tumor necrosis factor-alpha induces a distorted maturation of human monocyte-derived dendritic cells and promotes their capacity to initiate T-helper 2 responses. *Hum Immunol*. 2008;69(3):149–57.

21. Seillet C, Rouquie N, Foulon E, Douin-Echinard V, Krust A, Chambon P, et al. Estradiol promotes functional responses in inflammatory and steady-state dendritic cells through differential requirement for activation function-1 of estrogen receptor alpha. *J Immunol.* 2013;190(11):5459–70.
22. Mourot-Bousquenaud M, Langonne I, Buchheit M, Muller S, Coiscaud A, Mathiot J, et al. Identification of the allergenic sensitizing potential of bisphenol A substitutes used in the industry. *Contact Dermatitis.* 2024;90(2):169–81.
23. Guo H, Liu T, Uemura Y, Jiao S, Wang D, Lin Z, et al. Bisphenol A in combination with TNF- α selectively induces Th2 cell-promoting dendritic cells *in vitro* with an estrogen-like activity. *Cell Mol Immunol.* 2010;7(3):227–34.
24. Lambert KC, Curran EM, Judy BM, Milligan GN, Lubahn DB, Estes DM. Estrogen receptor α (ER α) deficiency in macrophages results in increased stimulation of CD4⁺ T cells while 17 β -estradiol acts through ER α to increase IL-4 and GATA-3 expression in CD4⁺ T cells independent of antigen presentation. *J Immunol.* 2005;175(9):5716–23.
25. Shah SP, Gohil PV, Shah GB. Role of estrogen receptor- α in an experimental model of bronchial asthma. *Iran Biomed J.* 2010;14(1-2):41–8.
26. Gaurav R, Poole JA. Interleukin (IL)-33 immunobiology in asthma and airway inflammatory diseases. *J Asthma.* 2022;59(12):2530–8.
27. Wang Y, Cao Z, Zhao H, Gu Z. Bisphenol A attenuates the therapeutic effect of the selective G protein-coupled estrogen receptor agonist G-1 on allergic rhinitis inflammation in mice. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;238:113607.
28. Aguilar-Pimentel JA, Cho YL, Gerlini R, Calzada-Wack J, Wimmer M, Mayer-Kuckuk P, et al. Increased estrogen to androgen ratio enhances immunoglobulin levels and impairs B cell function in male mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):18334.
29. Zaitzu M, Narita S, Lambert KC, Grady JJ, Estes DM, Curran EM, et al. Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor- α and calcium influx. *Mol Immunol.* 2007;44(8):1977–85.
30. Midoro-Horiuti T, Tiwari R, Watson CS, Goldblum RM. Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect.* 2010;118(2):273–7.
31. Jang JW, Lee JW, Yoon YD, Kang JS, Moon EY. Bisphenol A and its substitutes regulate human B cell survival via Nrf2 expression. *Environ Pollut.* 2020;259:113907.
32. O'Brien E, Dolinoy DC, Mancuso P. Bisphenol A at concentrations relevant to human exposure enhances histamine and cysteinyl leukotriene release from bone marrow-derived mast cells. *J Immunotoxicol.* 2014;11(1):84–9.
33. O'Brien E, Dolinoy DC, Mancuso P. Perinatal bisphenol A exposures increase production of pro-inflammatory mediators in bone marrow-derived mast cells of adult mice. *J Immunotoxicol.* 2014;11(3):205–12.
34. Melgert BN, ten Hacken NH, Rutgers B, Timens W, Postma DS, Hylkema MN. More alternative activation of macrophages in lungs of asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):831–3.
35. Lu J, Cao Q, Zheng D, Sun Y, Wang C, Yu X, et al. Discrete functions of M2a and M2c macrophage subsets determine their relative efficacy in treating chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;84(4):745–55.
36. Keselman A, Fang X, White PB, Heller NM. Estrogen Signaling Contributes to Sex Differences in Macrophage Polarization during Asthma. *J Immunol.* 2017;199(5):1573–83.
37. Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe TT, Takano H. Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice. *Toxicol Rep.* 2019;6:1253–62.
38. Liu Y, Mei C, Liu H, Wang H, Zeng G, Lin J, et al. Modulation of cytokine expression in human macrophages by endocrine-disrupting chemical Bisphenol-A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;451(4):592–8.
39. Luo W, Hu J, Xu W, Dong J. Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma. *Front Immunol.* 2022;13:974066.

40. Newcomb DC, Cephus JY, Boswell MG, Fahrenheit JM, Langley EW, Feldman AS, et al. Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):1025–34 e11.
41. Fischer F, Ermer MR, Howanski J, Yin Z, Bauer M, Wagner M, et al. Single and mixture effects of bisphenol A and benzophenone-3 on in vitro T helper cell differentiation. *Chem Biol Interact*. 2024;395:111011.
42. Wisniewski JA, Muehling LM, Eccles JD, Capaldo BJ, Agrawal R, Shirley DA, et al. T_H1 signatures are present in the lower airways of children with severe asthma, regardless of allergic status. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2048–60 e13.
43. Priyanka HP, Krishnan HC, Singh RV, Hima L, Thyagarajan S. Estrogen modulates in vitro T cell responses in a concentration- and receptor-dependent manner: effects on intracellular molecular targets and antioxidant enzymes. *Mol Immunol*. 2013;56(4):328–39.
44. Yoshino S, Yamaki K, Li X, Sai T, Yanagisawa R, Takano H, et al. Prenatal exposure to bisphenol A up-regulates immune responses, including T helper 1 and T helper 2 responses, in mice. *Immunology*. 2004;112(3):489–95.
45. Yan H, Takamoto M, Sugane K. Exposure to Bisphenol A prenatally or in adulthood promotes T_H2 cytokine production associated with reduction of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Environ Health Perspect*. 2008;116(4):514–9.
46. Feiteiro J, Mariana M, Gloria S, Cairrao E. Inhibition of L-type calcium channels by Bisphenol A in rat aorta smooth muscle. *J Toxicol Sci*. 2018;43(10):579–86.
47. Costa HE, Lorigo M, Cairrao E. Bisphenol A Exposure Modifies the Vasoactive Response of the Middle Cerebral Artery. *Int J Mol Sci*. 2025;26(8).
48. Sanchez P, Castro B, Martinez-Rodriguez S, Rios-Pelegrina R, Del Moral RG, Torres JM, et al. Impact of chronic exposure of rats to bisphenol A from perinatal period to adulthood on intraprostatic levels of 5 α -reductase isozymes, aromatase, and genes implicated in prostate cancer development. *Environ Res*. 2022;212(Pt A):113142.
49. Liu H, Jin H, Kim G, Bae J. A low dose of bisphenol A stimulates estradiol production by regulating beta-catenin-FOXL2-CYP19A1 pathway in human ovarian granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;583:192–8.
50. Quiros-Alcala L, Hansel NN, McCormack M, Calafat AM, Ye X, Peng RD, et al. Exposure to bisphenols and asthma morbidity among low-income urban children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):577–86 e7.