

# Disruptores endocrinos en pediatría

## Endocrine disruptors in paediatrics

Carmen Freire y Nicolás Olea

*Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA. Granada.  
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (España)*

### Disruptores endocrinos

Se considera disruptor endocrino cualquier sustancia química exógena, o mezcla de sustancias, que altera la función del sistema endocrino y, por tanto, causa efectos adversos sobre la salud en un organismo, en su progenie o en una población<sup>(1)</sup>. Los disruptores endocrinos puede actuar mediante diferentes mecanismos<sup>(2)</sup> que se recogen en la [tabla 1](#).

Para comprender el reto que los estudios en disrupción endocrina han supuesto para la toxicología reguladora y la investigación en los efectos en salud humana, hay que tener en cuenta ciertas características propias de los disruptores endocrinos<sup>(3)</sup>:

- La exposición puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, aunque se han reconocido períodos de especial vulnerabilidad, como las etapas pre- y perinatales, la primera infancia y la etapa prepuberal, en las que el sistema endocrino en desarrollo es especialmente susceptible a la influencia de los disruptores endocrinos.
- Por lo general, existe cierta latencia entre el momento de la exposición a disruptores endocrinos y sus efectos adversos, de manera que la exposición en la infancia o durante el embarazo puede tener consecuencias negativas en la vida adulta.
- Se trata de un grupo muy heterogéneo de moléculas, generalmente pequeñas, mayormente de origen sintético, derivadas del petróleo, que

actúan en bajas dosis y de forma combinada con las hormonas endógenas, lo cual impide determinar una dosis mínima de efecto.

- Las curvas dosis-respuesta muestran, en la mayoría de los casos, un patrón no lineal, sin que exista una relación proporcional entre la dosis de exposición y la magnitud del efecto, lo que da lugar, en ocasiones, a patrones en U invertida.
- La exposición ocurre simultáneamente a mezclas de disruptores endocrinos, por lo que son predecibles acciones sinérgicas, antagónicas o aditivas.

La lista de disruptores endocrinos es muy amplia e incluye compuestos de uso industrial y agrícola,

**Tabla 1.** Posibles mecanismos de acción de los disruptores endocrinos.

Activación de receptores hormonales	Alteración de la síntesis de hormonas mediante interacción con la expresión de enzimas implicadas en la hormonogénesis
Bloqueo de receptores hormonales	Alteración del transporte de las hormonas a través de las membranas celulares
Alteración de la expresión de receptores	Interacción con las moléculas de transporte de las hormonas
Modificación de las señales de transducción intracelular de células reguladas por hormonas	Interacción del anabolismo y catabolismo de las hormonas
Interacciones epigenéticas	Alteración del crecimiento de las células productoras de hormonas o de las células reguladas por hormonas

#### Correspondencia:

Carmen Freire  
Departamento de Medicina legal, Toxicología y Antropología  
Física Facultad de Medicina, Universidad de Granada,  
España  
E-mail: cfreire@ugr.es

como los plaguicidas; componentes del plástico, como el bisfenol A (BPA) y los ftalatos; ingredientes de productos de cuidado personal y cosméticos, como los parabenos y las benzofenonas (filtros ultravioleta); sustancias antiadherentes, como las sustancias perfluoradas (PFAS); retardantes de llama, como los éteres de difenilo polibromados (PBDE); y metales no esenciales, como el cadmio. Como es de esperar, la exposición a disruptores endocrinos en la población general es ubicua y ocurre de forma inadvertida a través de múltiples vías de exposición, y la dieta es una de las más importantes. Numerosos disruptores endocrinos atraviesan la placenta<sup>(4,5)</sup> y son excretados a través de la leche materna<sup>(6-8)</sup>, vehiculizando la exposición a estas sustancias durante etapas críticas del desarrollo. Además, se han identificado otras fuentes de exposición particularmente relevantes para los niños, como productos textiles<sup>(9)</sup>, dispositivos médicos<sup>(10)</sup> y polvo doméstico<sup>(11)</sup>.

Los disruptores endocrinos pueden clasificarse en persistentes y no persistentes. Algunos disruptores endocrinos se incluyen entre los compuestos orgánicos persistentes, que permanecen en el ambiente y en los organismos expuestos durante largos períodos de tiempo y están regulados bajo el Convenio de Estocolmo. Por su naturaleza lipofílica, los compuestos orgánicos persistentes se almacenan en el tejido adiposo, se metabolizan lentamente y tienden a acumularse en el organismo. Pertenecen a este grupo los pesticidas organoclorados, como el diclorodifeniltricloroetano y el hexaclorobenceno, prohibidos desde hace años en el mundo occidental, las dioxinas, los bifenilos policlorados y los retardantes de llama (o PBDE). Más recientemente se han incorporado los compuestos perfluorados (o PFAS), que, aunque no se acumulan en el tejido adiposo, también son de muy difícil metabolismo. Los disruptores endocrinos no persistentes se caracterizan por su vida media corta en el organismo, debido a un menor peso molecular que los compuestos orgánicos persistentes y a una menor afinidad por el tejido adiposo. Son, en general, compuestos hidrosolubles que se metabolizan en pocas horas y se eliminan por vía renal. Pertenecen a este grupo una gran variedad de disruptores endocrinos, como los bisfenoles, los ftalatos, los parabenos, las benzofenonas y los pesticidas modernos.

### Disruptores endocrinos y salud maternoinfantil

A lo largo de las últimas décadas se han descrito múltiples efectos adversos en salud humana ligados a la exposición a disruptores endocrinos, como mayor riesgo de cáncer dependiente de las hormonas (testículo, mama y próstata) y alteraciones de la función reproductiva masculina y femenina (infertilidad, peor calidad seminal, endometriosis, etc.). La

exposición a los disruptores endocrinos afecta de manera especial a la población pediátrica, que se expone a estos compuestos desde la etapa embrionaria en mayor proporción que los adultos y durante etapas especialmente sensibles, como ya se ha mencionado. La exposición maternoinfantil a disruptores endocrinos, tanto persistentes como no persistentes, se ha relacionado con diversas consecuencias negativas en la salud y el desarrollo de los niños, incluyendo bajo peso al nacer, prematuridad, mayor riesgo de obesidad y alteraciones cardiometabólicas, disfunción tiroidea, alteraciones del neurodesarrollo y efectos inmunitarios. De forma particular, se ha sugerido que la exposición prenatal o posnatal a PFAS aumenta el riesgo de diabetes gestacional, bajo peso al nacer y obesidad infantil; la exposición a BPA se relaciona con obesidad y alteraciones conductuales en la infancia y la adolescencia; la exposición prenatal a ftalatos, con mayor riesgo de nacimiento prematuro, menor distancia anogenital en los varones, obesidad infantil e intolerancia a la glucosa; y la exposición prenatal a BPA, insecticidas organofosforados y PBDE, con déficit cognitivo y problemas de atención<sup>(12)</sup>.

Gracias a la puesta en marcha del proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA), estudio multicéntrico de cohortes de nacimiento que se realiza en diferentes áreas geográficas de España ([www.proyecto-inma.org](http://www.proyecto-inma.org)), nuestro grupo de investigación ha aportado un amplio conjunto de hallazgos sobre el impacto de los disruptores endocrinos sobre la salud y el desarrollo infantil y del adolescente, resumidos a continuación:

- Exposición infantil a pesticidas no persistentes, como organofosforados, piretroides y fungicidas, y exposición prenatal a ftalatos y bisfenol A asociado con alteraciones en el desarrollo puberal<sup>(13-16)</sup>. En la [figura 1](#) se presentan los datos de los metabolitos de los diferentes pesticidas, la cohorte a la que pertenecen y las edades de recogida de la orina.
- Exposición a PFAS, BPA, parabenos y pesticidas no persistentes asociado con alteraciones en los niveles circulantes de hormonas sexuales<sup>(17-20)</sup>, incluyendo kisspeptina<sup>(21)</sup>, de niños y adolescentes.
- Exposición temprana a pesticidas no persistentes, metales pesados, BPA y otros fenoles, asociado con alteraciones del neurodesarrollo<sup>(5,22-24)</sup>.
- Exposición infantil a BPA asociada con mayor riesgo de obesidad<sup>(25)</sup>.
- Exposición prenatal a pesticidas organoclorados y exposición de adolescentes a PFAS asociado con alteración de la función tiroidea<sup>(26-29)</sup>.

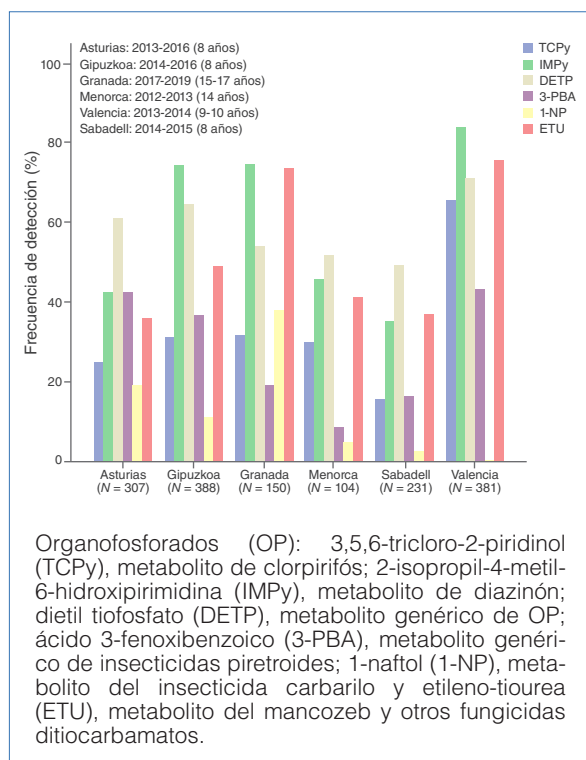


Figura 1. Residuos de pesticidas no persistentes en la orina de niñas y niños de las diferentes cohortes del proyecto INMA.

- Exposición prenatal a metales, pesticidas organoclorados y BPA asociado con bajo peso al nacer y riesgo de malformaciones urogenitales (criptorquidia e hipospadias)<sup>(4,30,31)</sup>.

### Implicaciones en el ámbito clínico

Generalmente se acepta que el diagnóstico medioambiental debe considerarse en el abordaje de las patologías pediátricas, por lo que es necesario que los sanitarios consideren específicamente el papel de los disruptores endocrinos en el desarrollo y la salud infantil<sup>(32-34)</sup>. Dentro de este contexto, pediatras, ginecólogos y matronas deben ofrecer recomendaciones encaminadas a reducir la presencia de disruptores endocrinos en la alimentación y en cualquier exposición que ocurra en el día a día en las embarazadas y en los niños desde las primeras etapas de su desarrollo, enfocando la atención a la salud integral del niño y del adolescente desde una mirada global, que inevitablemente debe tener en consideración el entorno en el que el individuo es concebido, nace y se desarrolla.

Consideramos fundamental la búsqueda, mediante una anamnesis dirigida, de indicios que orienten al sanitario sobre la contribución, desde la etapa perinatal hasta la pubertad, de factores ambientales. Preguntas orientadas a la caracterización de una

posible exposición de los niños a disruptores endocrinos y otros tóxicos ambientales incluyen: a) el patrón de la dieta habitual, con descripción de la presencia de productos de origen vegetal, su procedencia y tratamiento previo al consumo, el tipo de envasado de los alimentos y los materiales domésticos empleados para su procesamiento; b) las características del entorno y del interior del hogar desde el embarazo hasta la actualidad, incluida la cercanía del hogar o el colegio del niño a actividades industriales o de producción agrícola; c) el trabajo de los padres y la posibilidad de exposición ocupacional a sustancias químicas; y d) la presencia de mascotas, su tratamiento con antiparasitarios y el uso de pesticidas en interiores y exteriores. De hecho, estas son algunas de las preguntas ya recogidas en la 'Hoja verde de anamnesis' propuesta como instrumento para la incorporación de la evaluación ambiental en la historia clínica del niño en las unidades de salud medioambiental pediátrica<sup>(35)</sup>, que tienen como objetivo vigilar y reconocer los riesgos medioambientales relacionados con la salud infantil y proporcionar información y educación, y que actualmente están presentes en España en las comunidades autónomas de Valencia, Murcia y Cataluña.

Las medidas de regulación actuales son claramente ineficientes para proteger la salud infantil frente a los disruptores endocrinos, y es necesario que las administraciones locales y los gobiernos incrementen las restricciones de uso de sustancias potencialmente dañinas y fomenten los sistemas de producción alimentaria sostenible y saludable. Los datos presentados en la figura 1 son una prueba clara de este fracaso regulador. A este respecto, la estrategia 'De la granja a la mesa' del Pacto Verde de la Unión Europea, que tenía por objeto incrementar la sostenibilidad y la seguridad alimentarias, proponía, entre otros objetivos, reducir al 50% el uso de pesticidas antes de 2030, pero tal regulación ha quedado en suspenso por el momento hasta la constitución del nuevo Parlamento Europeo. Mientras que se establecen medidas más estrictas para el control de los compuestos químicos, el profesional sanitario debe actuar preventivamente favoreciendo los cambios en los hábitos de vida de las familias, informando sobre riesgos, y aconsejando sobre el empleo de productos y materiales que suponen una mayor exposición a disruptores endocrinos. Ésta es una responsabilidad que no debe obviar.

### Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. 2002. URL: <https://www.who.int/>

- publications/i/item/WHO-PSC-EDC-02.2. Fecha última consulta: 10.06.2024.
2. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16: 45-57.
  3. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30: 293-342.
  4. Freire C, Amaya E, Gil F, Murcia M, Llop S, Casas M, et al; INMA Project. Placental metal concentrations and birth outcomes: the Environment and Childhood (INMA) project. *Int J Hyg Environ Health* 2019; 222: 468-78.
  5. Freire C, Vela-Soria F, Beneito A, Lopez-Espinoza MJ, Ibarluzea J, Barreto FB, et al; INMA Project. Association of placental concentrations of phenolic endocrine disrupting chemicals with cognitive functioning in preschool children from the Environment and Childhood (INMA) Project. *Int J Hyg Environ Health*. 2020; 230: 113597.
  6. Serrano L, Iribarne-Durán LM, Suárez B, Artacho-Cordón F, Vela-Soria F, Peña-Caballero M, et al. Concentrations of perfluoroalkyl substances in donor breast milk in Southern Spain and their potential determinants. *Int J Hyg Environ Health* 2021; 236: 113796.
  7. Freire C, Iribarne-Durán LM, Gil F, Olmedo P, Serrano-López L, Peña-Caballero M, et al. Concentrations and determinants of lead, mercury, cadmium, and arsenic in pooled donor breast milk in Spain. *Int J Hyg Environ Health* 2022; 240: 113914.
  8. Iribarne-Durán LM, Serrano L, Peinado FM, Peña-Caballero M, Hurtado JA, Vela-Soria F, et al. Biomonitoring bisphenols, parabens, and benzophenones in breast milk from a human milk bank in Southern Spain. *Sci Total Environ* 2022; 830: 154737.
  9. Freire C, Molina-Molina JM, Iribarne-Durán LM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, Mustieles V, et al. Concentrations of bisphenol A and parabens in socks for infants and young children in Spain and their hormone-like activities. *Environ Int* 2019; 127: 592-600.
  10. Iribarne-Durán LM, Artacho-Cordón F, Peña-Caballero M, Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, et al. Presence of bisphenol A and parabens in a neonatal intensive care unit: an exploratory study of potential sources of exposure. *Environ Health Perspect* 2019; 127: 117004.
  11. Zhu L, Hajeb P, Fauser P, Vorkamp K. Endocrine disrupting chemicals in indoor dust: a review of temporal and spatial trends, and human exposure. *Sci Total Environ* 2023; 874: 162374.
  12. Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 703-18.
  13. Castiello F, Freire C. Exposure to non-persistent pesticides and puberty timing: a systematic review of the epidemiological evidence. *Eur J Endocrinol*. 2021; 184: 733-49.
  14. Castiello F, Suárez B, Beneito A, Lopez-Espinoza MJ, Santa-Marina L, Lertxundi A, et al. Childhood exposure to non-persistent pesticides and pubertal development in Spanish girls and boys: evidence from the INMA (Environment and Childhood) cohort. *Environ Pollut* 2023; 316: 120571.
  15. Freire C, Castiello F, López-Espinoza MJ, Beneito A, Lertxundi A, Jimeno-Romero A, et al. Association of prenatal phthalate exposure with pubertal development in Spanish boys and girls. *Environ Res* 2022; 213: 113606.
  16. Castiello F, Suárez B, Gómez-Vida J, Torrent M, Fernández MF, Olea N, et al. Exposure to non-persistent pesticides and sexual maturation of Spanish adolescent males. *Chemosphere* 2023b; 324: 138350.
  17. Freire C, Suárez B, Vela-Soria F, Castiello F, Reina-Pérez I, Andersen HR, et al. Urinary metabolites of non-persistent pesticides and serum hormones in Spanish adolescent males. *Environ Res* 2021; 197: 111016.
  18. Mustieles V, Ocón-Hernández O, Mínguez-Alarcón L, Dávila-Arias C, Pérez-Lobato R, Calvente I, et al. Bisphenol A and reproductive hormones and cortisol in peripubertal boys: the INMA-Granada cohort. *Sci Total Environ* 2018; 618: 1046-53.
  19. Rodríguez-Carrillo A, Remy S, Koppen G, Wauters N, Freire C, Olivas-Martínez A, et al. PFAS association with kisspeptin and sex hormones in teenagers of the HBM4EU aligned studies. *Environ Pollut* 2023a; 335: 122214.

20. Suárez B, Vela-Soria F, Castiello F, Olivas-Martinez A, Acuña-Castroviejo D, Gómez-Vida J, et al. Organophosphate pesticide exposure, hormone levels, and interaction with PON1 polymorphisms in male adolescents. *Sci Total Environ* 2021; 769: 144563.
21. Rodríguez-Carrillo A, Remy S, D'Cruz SC, Salamanca-Fernandez E, Gil F, Olmedo P, et al. Kisspeptin as potential biomarker of environmental chemical mixture effect on reproductive hormone profile: a pilot study in adolescent males. *Sci Total Environ*. 2023; 868: 161668.
22. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, Murcia M, Llop S, et al; INMA Project. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: the Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ* 2018; 621: 340-51.
23. Mustieles V, Rodríguez-Carrillo A, Vela-Soria F, D'Cruz SC, David A, Smagulova F, et al. BDNF as a potential mediator between childhood BPA exposure and behavioral function in adolescent boys from the INMA-Granada cohort. *Sci Total Environ* 2022; 803: 150014.
24. Rodríguez-Carrillo A, D'Cruz SC, Mustieles V, Suárez B, Smagulova F, David A, et al. Exposure to non-persistent pesticides, BDNF, and behavioral function in adolescent males: exploring a novel effect biomarker approach. *Environ Res* 2022; 211: 113115.
25. Mustieles V, Casas M, Ferrando-Marco P, Ocón-Hernández O, Reina-Pérez I, Rodríguez-Carrillo A, et al. Bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort. *Environ Res* 2019; 173: 443-51.
26. Freire C, López-Espinosa MJ, Fernández M, Molina-Molina JM, Prada R, Olea N. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Sci Total Environ*. 2011; 409: 3281-7.
27. Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli P, Rosa AC, Clapach R, Koifman S. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res* 2012; 117: 68-74.
28. Freire C, Vela-Soria F, Castiello F, Salamanca-Fernández E, Quesada-Jiménez R, López-Alados MC, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and association with thyroid hormones in adolescent males. *Int J Hyg Environ Health* 2023; 252: 114219.
29. Rodríguez-Carrillo A, Salamanca-Fernández E, den Hond E, Verheyen VJ, Fábelová L, Murinova LP, et al. Association of exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and phthalates with thyroid hormones in adolescents from HBM4EU aligned studies. *Environ Res* 2023; 237: 116897.
30. Fernández MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernández JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007; 115 (Suppl 1): 8-14.
31. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008; 121 (Suppl 3):S192-207.
32. Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, Sáenz JM, Molina-Molina JM, Ballesteros O, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reprod Toxicol* 2016; 59: 89-95.
33. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008; 121 (Suppl 3): S167-71.
34. Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324: 39-44.
35. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA. Paediatric environmental health speciality units in Europe: integrating a missing element into medical care. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210: 527-9.