

Efectos de los pesticidas y otros disruptores endocrinos en el desarrollo puberal

Effects of pesticides and other endocrine disruptors on pubertal development

Carmen Freire

*Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física. Universidad de Granada
Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.granada)
CIBER de Epidemiología y Salud Pública*

Resumen

Numerosos compuestos químicos presentes en los alimentos y otros productos de consumo, como los pesticidas, los ftalatos y el bisfenol A (BPA), poseen actividad estrogénica y/o antiandrogénica, y se clasifican como disruptores endocrinos. Los procesos que intervienen en el desarrollo puberal son potencialmente vulnerables a la acción de los disruptores endocrinos y la exposición a estos compuestos en etapas críticas del desarrollo podría ser una de las causas atribuidas a la tendencia hacia el adelanto de la pubertad observada en las últimas décadas, especialmente en las niñas. Entre los disruptores endocrinos que podrían tener un impacto en la cronología de la pubertad hemos estudiado pesticidas no persistentes, ftalatos y fenoles sintéticos, como el BPA. Tras realizar una revisión sistemática sobre pesticidas no persistentes y pubertad, hemos comprobado que todavía son pocos los estudios epidemiológicos que abordan esta relación y que, aunque la mayoría de los estudios muestran resultados positivos, la evidencia que proporcionan es de baja calidad. Posteriormente, en un estudio transversal realizado en una amplia muestra de niños de 7-11 años de edad que participan en el proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA), encontramos que la exposición a ciertos tipos de fungicidas e insecticidas se asociaba con adelanto de la pubertad en las niñas, especialmente desarrollo mamario, y adelanto del desarrollo genital en los niños. En otros dos estudios en los que evaluamos la asociación entre la exposición prenatal a ftalatos y fenoles sintéticos, como BPA, y el desarrollo puberal de niños y niñas de las cohortes

INMA, encontramos que la exposición intrauterina a di(2-etilhexil)ftalato y di-iso-nonilftalato, ftalatos usados como plastificantes, se asociaba con adelanto de la pubertad en los niños y las niñas, mientras que el BPA y otros fenoles sintéticos, como los parabenos, se asociaron con retraso de la pubertad en los niños y las niñas. Tanto para pesticidas como para ftalatos y fenoles, las asociaciones eran modificadas por el índice de masa corporal de los niños. Finalmente, en un estudio caso-control multicéntrico, hemos observado que la exposición de niñas a BPA se asocia con mayor riesgo de telarquia precoz y otros signos de pubertad adelantada. En conclusión, estos resultados sugieren que la exposición a disruptores endocrinos con efecto estrogénico y/o antiandrogénico durante el embarazo y la infancia podría contribuir a las alteraciones del desarrollo puberal, y el estado nutricional es un factor que puede modificar estas asociaciones.

Introducción

La pubertad es un fenómeno biológico complejo a través del cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, se obtiene la maduración sexual completa y se alcanza la talla adulta. Con respecto a los cambios físicos, tanto niños como niñas experimentan cambios en la voz, crecimiento de vello púbico y axilar, el estirón, y la aparición de acné y olor corporal. En los niños crecen los genitales, aparece el vello facial, aumenta la masa muscular y tiene lugar la primera eyaculación (espermarquia). En las niñas se produce el crecimiento de las mamas, se ensanchan las caderas, aumenta la grasa en ciertas zonas del cuerpo y

finalmente el proceso culmina con la menarquia, que les confiere capacidad reproductiva. Este proceso se caracteriza por la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, de forma que el sistema nervioso central envía señales para que el hipotálamo sintetice la hormona liberadora de gonadotropina, que estimula la secreción pulsátil por parte de la hipófisis de hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante, que a su vez estimulan la maduración gonadal y activan la producción de los esteroides gonadales (estrógenos y testosterona). En la población caucásica, el inicio de la pubertad ocurre entre los 8 y los 10 años en niñas, y la aparición del botón mamario es la primera señal de inicio de este proceso. En los niños, la pubertad comienza entre los 9 y los 12 años, y en este caso es el crecimiento de los genitales lo que marca el comienzo⁽¹⁾.

Las alteraciones de la cronología de la pubertad, bien adelanto o retraso del inicio de la pubertad como alteraciones en su progresión, tienen consecuencias negativas para la salud tanto en la adolescencia como en la vida adulta que pueden tener un impacto relevante a nivel poblacional. Por ejemplo, la pubertad precoz en niños y niñas está asociada con problemas psicológicos en la adolescencia y con mayor riesgo de cáncer dependiente de las hormonas, como el cáncer de mama en la mujer^(2,3).

El desarrollo puberal puede evaluarse mediante diferentes instrumentos, y la escala de Tanner es el método más usado en la clínica y en investigación epidemiológica, y se considera la técnica de referencia para medir el grado de maduración sexual⁽¹⁾. Esta escala describe cinco estadios de desarrollo puberal, que van del estadio 1 (prepuberal, sin manifestaciones puberales) al estadio 5 (de desarrollo completo, con las características sexuales secundarias propias del adulto)⁽⁴⁾.

Alteraciones en la cronología de la pubertad

En 2008, un panel de expertos publicó un artículo en el que los autores describían la existencia de una tendencia secular de adelanto del desarrollo mamario y la menarquia en niñas de países occidentales, basado en datos de 1940 a 1994. Los autores concluían, sin embargo, que no había datos suficientes que indicasen una tendencia similar en niños⁽⁵⁾. Desde entonces, varias publicaciones han analizado esta posible tendencia. En 2012, observan una reducción drástica de la edad de la menarquia en Estados Unidos y Europa, que ha caído de los 17 años en el siglo XIX a los 13 años hacia mitad del siglo XX, con una estabilización a partir de 1970⁽⁶⁾. A pesar de esta estabilización, los autores describen un adelanto de la edad de la menarquia de 2,50-4 meses en los últimos 25 años. A diferencia de la menarquia, la edad de inicio del desarrollo mamario, que suele ocurrir 2 años antes que la menarquia, parece haber disminuido claramente en las dos últimas

décadas⁽⁶⁾. Concretamente, un estudio más reciente estima que el inicio del desarrollo mamario, teniendo en cuenta datos de diferentes continentes, se habría adelantado 0,24 años (3 meses) por década⁽⁷⁾. En los niños, se ha sugerido también que la pubertad podría haberse adelantado en las últimas décadas, pero hay menos estudios que en niñas y la evidencia no es muy clara. A estos datos de carácter poblacional hay que sumar el aumento de los diagnósticos de pubertad precoz en sus diferentes variantes en las consultas de pediatría, sobre todo en las niñas⁽⁸⁾.

Esta tendencia ha sido relacionada con la mejoría en las condiciones de vida de niños y adolescentes, especialmente en lo relativo a aspectos nutricionales⁽⁹⁾. Actualmente, la comunidad científica cree que dicho adelanto de la pubertad sería el resultado de la interacción entre factores genéticos, hormonales y ambientales. Entre los factores no genéticos, la obesidad y el sedentarismo, los cambios en el patrón alimentario y las condiciones de salud, y la exposición a contaminantes ambientales disruptores endocrinos serían responsables de estos cambios en la cronología de la pubertad^(6,10,11).

Disruptores endocrinos y pubertad

Un disruptor endocrino es un compuesto químico exógeno o una mezcla de compuestos que, de forma directa o indirecta, afecta a la(s) función(es) del sistema endocrino, causando, como resultado, efectos adversos en la salud de un organismo intacto o su descendencia. Cuando hablamos de disruptores endocrinos, los períodos más críticos del desarrollo son aquellos donde hay una mayor actividad hormonal, es decir, el período intrauterino, los primeros meses de vida y la etapa peripuberal, y éstas son por tanto las ventanas temporales de mayor vulnerabilidad del sistema reproductivo en desarrollo.

La lista de disruptores endocrinos es muy amplia e incluye compuestos de uso industrial y agrícola, como los pesticidas, 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, retardantes de llama como los éteres de polibromodifenilos y metales no esenciales como el cadmio, entre otros. Los disruptores endocrinos están presentes en nuestro día a día y, por lo tanto, la exposición de la población es generalizada y ocurre de forma inadvertida a través de múltiples vías de exposición, siendo la dieta una de las más importantes.

Los disruptores endocrinos ejercen su efecto por medio de diferentes mecanismos: a) uniéndose a los receptores hormonales; b) interfiriendo en la secreción, transporte, acción o eliminación de las hormonas endógenas; c) bloqueando la síntesis de hormonas; d)

interfiriendo directamente en las rutas de señalización celular; y/o d) ejerciendo su efecto tóxico sobre determinados órganos. Numerosos disruptores endocrinos producen efectos estrogénicos y, por tanto, podrían causar adelanto de la pubertad, mientras que los compuestos que producen efectos antiestrogénicos o antiandrogénicos estarían relacionados con retraso de la pubertad. La figura 1 muestra la clasificación de los disruptores endocrinos más importantes, o más estudiados, en función de su mecanismo de acción. Es importante señalar que algunos de ellos, como ciertos pesticidas o el BPA, pueden producir efectos estrogénicos y antiandrogénicos, lo que puede dificultar la interpretación de los resultados de los estudios toxicológicos y epidemiológicos y la comprensión de su impacto en la salud humana.

Estudios sobre disruptores endocrinos y pubertad en niños españoles

A continuación, se describen los resultados de algunos estudios epidemiológicos realizados por nuestro grupo de investigación sobre el posible impacto de los disruptores endocrinos en la pubertad. Tres de estos estudios se han realizado en el marco del proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA), estudio multicéntrico de cohortes de nacimiento que investiga, desde hace más de 20 años, el papel de las exposiciones ambientales y la dieta en el desarrollo y la salud de los niños y adolescentes⁽¹²⁾ (www.proyectoinma.org).

Exposición a pesticidas y desarrollo puberal

La principal fuente de exposición a pesticidas en la población general es la dieta, sobre todo el consumo de frutas y verduras frescas provenientes de la agricultura convencional y, por lo tanto, la exposición a dosis bajas de diversos pesticidas a través de los alimentos es un hecho frecuente. Realizamos una revisión sistemática en las bases de datos Medline y Scopus de los artículos publicados hasta noviembre de 2020 y se excluyeron los estudios no epidemiológicos, no originales, publicados en idiomas diferentes al inglés,

español, italiano o portugués, y los estudios en los que el desarrollo puberal o la maduración sexual no era la variable respuesta principal. En la metodología se siguieron las directrices de la guía PRISMA y la calidad de las evidencias se evaluó mediante la escala GRADE. Como resultado de la revisión, constatamos que todavía son pocos los estudios que abordan el posible impacto de los pesticidas sobre la pubertad y que, aunque la mayoría de los estudios muestran resultados positivos, la evidencia que proporcionan es de baja calidad⁽¹³⁾.

Tras realizar esta revisión de la literatura, nos propusimos investigar la relación entre la exposición en la infancia a ciertos pesticidas y el desarrollo puberal de niños y niñas del proyecto INMA. Para ello, realizamos un estudio de diseño transversal en el que examinamos la asociación entre los residuos de pesticidas de uso común (insecticidas organofosforados, piretroides y fungicidas), medidos en muestras de orina recogidas en 2010-2016, y el desarrollo puberal de 933 niños y 633 niñas de 7-11 años pertenecientes a cinco cohortes del proyecto INMA (Asturias, Gipuzkoa, Granada, Sabadell y Valencia). Para estos niños contábamos con información sobre exposición a pesticidas y desarrollo puberal evaluado mediante la escala de Tanner y/o la escala de desarrollo puberal (PDS) cumplimentada por los padres. Los niños se clasificaron en dos grupos (estadio 1 y estadio ≥ 2) y se examinó la asociación con los biomarcadores de exposición a pesticidas empleando modelos de regresión logística de efectos mixtos.

Los resultados de este estudio, publicado en 2023⁽¹⁴⁾, muestran una fuerte asociación entre la etileno tiourea (ETU), metabolito de fungicidas ditiocarbamatos como mancozeb, y el desarrollo mamario de las niñas, de forma que niñas con mayores concentraciones de ETU en la orina tenían hasta cinco veces más posibilidades de encontrarse en un estadio 2 o superior según la escala de Tanner en comparación con niñas en cuya orina no se detectó ETU. En las niñas, la ETU también se asoció con adelanto global de la pubertad de acuerdo

<p>EFFECTOS ESTROGÉNICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dicloro difenil tricloroetano y metabolitos (pesticidas) • Bifenilos policlorados • Bisfenol A, bisfenol S • Parabenos, benzofenona 3 • Dioxinas • Sustancias perfluoradas • Algunos pesticidas modernos • Cadmio • Micotoxinas 	<p>EFFECTOS ANTIESTROGÉNICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algunos bifenilos policlorados <p>EFFECTOS ANTIANDROGÉNICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ftalatos • Dicloro difenil dicloroetileno (pesticida) • Vinclozolina (pesticida) • Algunos éteres de polibromodifenilos • Dioxinas • Bisfenol A • Algunos pesticidas modernos
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figura 1. Efecto hormonal de los disruptores endócrinos.

con la PDS (Tabla 1). En el análisis estratificado según el índice de masa corporal, la probabilidad de haber iniciado el desarrollo mamario aumentaba hasta 10 en niñas con peso normal –odds ratio (OR) (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]) = 10,10 (2,60-38,70). Es decir, la magnitud de la asociación entre ETU y desarrollo mamario se duplica en las niñas con peso normal, probablemente porque el sobrepeso interfiere en la valoración del desarrollo mamario.

En los niños también se encontraron algunas asociaciones que sugieren adelanto de la pubertad; concretamente, los niños con concentraciones detectables de 3,5,6-tricloro-2-piridinol (metabolito del insecticida clorpirifós) y ácido 3-fenoxibenzoico (metabolito de insecticidas piretroides) tenían dos veces mayor probabilidad de haber iniciado el desarrollo genital –3,5,6-tricloro-2-piridinol: OR (IC 95%) = 2,00 (1,10-3,60); ácido 3-fenoxibenzoico: OR (IC 95%) = 2,10 (1,20-3,80). Además, como se observó en las niñas, los niños más expuestos a fungicidas (ETU > percentil 75) presentaron mayor probabilidad de haber iniciado el desarrollo genital, pero únicamente los que tenían peso normal OR (IC 95%) = 2,90 (1,10-7,70).

Exposición prenatal a ftalatos y desarrollo puberal

En un estudio publicado en 2022⁽¹⁵⁾ analizamos la asociación entre la exposición intrauterina a ftalatos y el desarrollo puberal de 409 niños y 379 niñas pertenecientes a tres cohortes del proyecto INMA, establecidas en Valencia, Gipuzkoa y Sabadell. Los ftalatos

son plastificantes empleados fundamentalmente como aditivos del plástico tipo PVC, y la exposición intrauterina se evaluó cuantificando las concentraciones de los metabolitos de seis ftalatos diferentes en una o dos muestras de orina de la madre recogidas durante el embarazo. El desarrollo puberal se evaluó usando la PDS^(16,17) cumplimentada por los padres cuando los niños y niñas tenían entre 8 y 10 años. A partir de la PDS, se obtuvieron cinco estadios de desarrollo puberal global, desarrollo suprarrenal (adrenarquia) y desarrollo gonadal (gonadarquia), y se clasificó a los niños en dos grupos: estadio 1 (prepuberal) y estadio ≥2 (pubertad iniciada). La asociación entre los biomarcadores de exposición medidos en la orina y el riesgo de haber iniciado la pubertad se examinó mediante modelos de regresión de Poisson con varianza robusta ajustados por las variables de confusión. De forma resumida, se observó que la exposición a di(2-etilhexil)ftalato (DEHP), uno de los plastificantes más usados, se asoció con mayor probabilidad de haber iniciado la pubertad (es decir, de estar en estadio 2 o superior) tanto en niños como en niñas (Tabla 2). En niñas, además, la exposición a otros ftalatos –di-n-butilftalato y di-iso-nonilftalato (DiNP)– también se asoció con adelanto de la pubertad, concretamente adelanto del desarrollo gonadal, lo que sería compatible con un efecto estrogénico.

Cuando los modelos se estratificaron en función del índice de masa corporal, se observaron algunas diferencias entre niños con peso normal y con sobrepeso/obesidad, por ejemplo, la exposición a DEHP se asoció con adelanto de la pubertad únicamente en niños

Tabla 1. Asociación entre las concentraciones de metabolitos de pesticidas en la orina y el desarrollo puberal de niñas del proyecto INMA.

Metabolitos de pesticidas	Estadio de Tanner (N = 308)		PDS (N = 481)		
	Desarrollo mamario 2+	Vello púbico 2+	Desarrollo global 2+	Desarrollo suprarrenal 2+	Desarrollo gonadal 2+
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
TCPy: > frente a <LD	1,84 (0,97-3,52)	0,77 (0,42-1,45)	1,42 (0,83-2,23)	0,99 (0,71-1,87)	0,95 (0,62-1,57)
IMPy (log)	0,99 (0,92-1,06)	0,97 (0,92-1,04)	1,00 (0,94-1,04)	0,98 (0,94-1,03)	1,01 (0,96-1,06)
IMPy: >LD-P75 frente a <LD	1,17 (0,56-2,47)	0,77 (0,39-1,54)	0,91 (0,55-1,49)	0,74 (0,46-1,21)	0,77 (0,48-1,22)
IMPy: >P75 frente a <LD	1,70 (0,71-4,06)	0,69 (0,30-1,55)	1,36 (0,78-2,40)	0,94 (0,55-1,63)	1,25 (0,73-2,12)
DETP (log)	1,05 (1,00-1,11)	1,04 (0,98-1,09)	1,04 (1-1,11) ^a	1,02 (1-1,07) ^a	1,01 (0,98-1,04)
DETP: >LD-P75 frente a <LD	1,99 (0,97-4,12)	1,30 (0,68-2,51)	1,31 (0,80-2,14)	1,21 (0,75-1,95)	0,97 (0,61-1,52)
DETP: >P75 frente a <LD	1,88 (0,79-4,47)	1,12 (0,50-2,50)	1,86 (1,07-3,24) ^a	1,45 (0,85-2,47)	1,14 (0,68-1,91)
3-PBA: > frente a <LD	1,16 (0,62-2,15)	0,76 (0,43-1,36)	1,19 (0,72-1,76)	9,94 (0,64-1,55)	1,00 (0,67-1,55)
ETU: >LD-P75 frente a <LD	4,27 (1,84-9,93) ^b	1,16 (0,54-2,46)	1,47 (0,89-2,44)	1,24 (0,76-2,05)	1,18 (0,73-1,89)
ETU: >P75 frente a <LD	5,55 (2,83-12,91) ^b	1,33 (0,64-2,74)	1,71 (1,03-2,83) ^a	1,31 (0,80-2,13)	1,30 (0,81-2,09)

3-PBA: ácido 3-fenoxibenzoico (metabolito de varios insecticidas piretroides); DETP: dietil tiosfosfato; ETU: etileno tiourea (metabolito de fungicidas ditiocarbamatos); IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IMPy: 2-isopropil-4-metil-6-hidroxi pirimidina (metabolito del insecticida diazinón); LD: límite de detección; OR: odds ratio; P75: percentil 75; TCPy: 3,5,6-tricloro-2-piridinol (metabolito del insecticida clorpirifós). ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,001$.

Variables de ajuste: cohorte (efecto aleatorio), nivel de creatinina en la orina, edad de la niña, nivel de estudios de la madre, altura y puntuación Z del índice de masa corporal (peso normal, sobrepeso y obesidad) de la niña a los 7-11 años.

con peso normal, lo que nos indica que el índice de masa corporal, que es un predictor importante de la pubertad, es un factor que modifica el efecto de estos disruptores endocrinos sobre el desarrollo puberal.

Exposición prenatal a ftalatos y fenoles sintéticos y desarrollo puberal

En otro trabajo reciente y todavía no publicado se investigó el efecto de la exposición prenatal a ftalatos y fenoles sintéticos como el BPA sobre el desarrollo puberal de niños y niñas del proyecto INMA (cohortes de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia) y de otras cohortes de nacimiento europeas: EDEN (Francia) y MoBa (Noruega)⁽¹⁸⁾. En este nuevo estudio se ha analizado la asociación entre la exposición a ftalatos y fenoles sintéticos, incluyendo BPA, parabenos, benzofenona 3 y triclosán, todos ellos medidos en la orina de la madre

durante el embarazo, y el desarrollo puberal evaluado mediante la PDS en una muestra de 579 niñas y 644 niños. Se evaluó, por un lado, la asociación de cada compuesto químico o biomarcador de exposición con el riesgo de haber iniciado la pubertad (desarrollo global, suprarrenal y gonadal) mediante modelos de Poisson de efectos mixtos, así como el efecto de la mezcla de los compuestos usando modelos G-computacionales.

Los resultados de este trabajo indican la existencia de una asociación entre la exposición prenatal a DEHP y DiNP (plastificante y principal sustituto del DEHP) y un ligero aumento de la probabilidad de haber iniciado la pubertad en los niños, mientras que el BPA y el butilparabeno se asociaron con retraso de la pubertad, lo que sería compatible con un efecto antiandrogénico (Tabla 3).

Tabla 2. Asociación entre la exposición prenatal a ftalatos y el desarrollo puberal de niños y niñas (8-10 años) del proyecto INMA.

Biomarcadores de ftalatos en la orina	Estadio 2+	Niños (N = 409)		Niñas (N = 379)	
		RR	IC 95%	RR	IC 95%
MEP (metabolito de DEP)	Global	1,17	0,92-1,49	0,83	0,67-1,03
	Suprarrenal	1,36	0,96-1,92	0,87	0,70-1,09
	Gonadal	1,04	0,80-1,34	0,95	0,77-1,15
MiBP (metabolito de DiBP)	Global	0,94	0,67-1,32	0,99	0,71-1,37
	Suprarrenal	1,46	0,92-2,30	1,00	0,72-1,40
	Gonadal	0,99	0,69-1,42	1,29	0,94-1,77
MnBP (metabolito de DnBP)	Global	1,06	0,81-1,37	0,95	0,75-1,21
	Suprarrenal	0,99	0,69-1,42	0,84	0,66-1,08
	Gonadal	1,00	0,75-1,34	1,22 ^a	0,97-1,54
MBzP (metabolito de BBzP)	Global	1,13	0,83-1,53	0,91	0,69-1,20
	Suprarrenal	0,87	0,55-1,36	1,00	0,75-1,32
	Gonadal	1,20	0,86-1,66	1,04	0,80-1,36
ΣDEHPm	Global	1,52 ^a	1,07-2,15	1,22	0,87-1,72
	Suprarrenal	1,09	0,63-1,89	1,43 ^a	1,01-2,03
	Gonadal	1,45 ^a	0,99-2,12	0,95	0,68-1,32
Sub-muestra		Niños (N = 236)		Niñas (N = 224)	
ΣDiNPm	Global	1,42	0,92-2,19	0,84	0,50-1,42
	Suprarrenal	0,73	0,34-1,55	0,80	0,47-1,37
	Gonadal	0,91	0,57-1,46	1,55 ^a	0,94-2,53
ΣDINCHm	Global	0,91	0,64-1,31	1,01	0,73-1,41
	Suprarrenal	0,64	0,34-1,18	0,85	0,59-1,22
	Gonadal	1,14	0,83-1,57	1,18	0,89-1,56

BBzP: ftalato de bencilo y butilo; DEHP: di(2-etilhexil)ftalato; DiNP: di-iso-nonilftalato; DnBP: di-n-butilftalato; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RR: riesgo relativo por cada incremento de una unidad logarítmica de la concentración del metabolito; ΣDEHPm, ΣDiNPm, ΣDINCHm: sumas molares de los metabolitos de DEHP, DiNP y DINCH. ^a $p < 0,05$.

Variables de ajuste: cohorte, nivel de creatinina en la orina de la madre, edad del niño, edad materna, estudios de la madre, índice de masa corporal previo al embarazo, paridad y tabaquismo durante el embarazo.

Al analizar el desarrollo gonadal y suprarrenal por separado, los resultados no son muy consistentes para los ftalatos, mientras que para el BPA y otros fenoles se observa una asociación con retraso de la pubertad en los niños, sobre todo en el desarrollo gonadal –por ejemplo, BPA: riesgo relativo (IC 95%) = 0,89 (0,82-0,97)–. El BPA también se asoció con retraso gonadal en las niñas –riesgo relativo (IC 95%) = 0,90 (0,84-0,97)– y con retraso de la adrenarquia en los niños –riesgo relativo (IC 95%) = 0,88 (0,77-1,00)–. En el análisis estratificado en función del índice de masa corporal, la asociación positiva anteriormente descrita para DiNP y adelanto de la pubertad era más fuerte en niños con sobrepeso u obesidad, mientras que el BPA

se asoció con retraso de la pubertad únicamente en los niños con peso normal, probablemente porque el efecto del retraso se vería contrarrestado en los niños con sobrepeso/obesidad. No obstante, al evaluar el efecto combinado de todos los compuestos químicos, no se observó ninguna asociación significativa entre la mezcla y el desarrollo puberal de niños⁽¹⁹⁾.

Exposición a bisfenol A y otros fenoles sintéticos, y riesgo de pubertad precoz

A continuación, se presentan los resultados preliminares, todavía no publicados, de un estudio sobre la influencia de disruptores endocrinos no persistentes en

Tabla 3. Asociación entre la exposición prenatal a ftalatos y fenoles sintéticos y el desarrollo puberal de niños y niñas (8-10 años) de tres cohortes europeas: INMA (España), EDEN (Francia) y MoBa (Noruega).

Biomarcadores de exposición	Niñas (N = 579)			Niños (N = 644)		
	RR	IC 95%		RR	IC 95%	
		LI	LS		LI	LS
Ftalatos						
MEP	0,98	0,91	1,06	1,03	0,94	1,12
MiBP	1,01	0,89	1,14	0,99	0,86	1,14
MnBP	1,03	0,95	1,12	0,97	0,86	1,09
MBzP	0,98	0,90	1,08	1,03	0,91	1,15
MEHP	0,94	0,85	1,05	1,02	0,89	1,16
MEHHP	1,03	0,91	1,15	1,09	0,95	1,25
MEOHP	1,02	0,91	1,15	1,09	0,93	1,25
MECPP	1,01	0,89	1,14	1,10	0,94	1,27
ΣDEHPm	1,03	0,91	1,16	1,13	0,98	1,30 ^b
OH-MiNP (N=915)	1,06	0,96	1,17	1,16	1,04	1,29 ^a
oxo-MiNP (N=915)	1,07	0,97	1,17	1,18	1,05	1,32 ^a
ΣDiNPm (N=915)	1,07	0,97	1,18	1,19	1,05	1,34 ^a
Fenoles						
BPA	1,01	0,93	1,09	0,92	0,84	1,01 ^b
MePB (N = 980)	1,01	0,96	1,06	0,99	0,92	1,06
EtPB (N = 980)	1,02	0,97	1,08	0,98	0,93	1,04
PrPB	1,01	0,97	1,06	0,99	0,93	1,04
BuPB	1,01	0,97	1,06	0,95	0,90	1 ^a
BP-3	1,00	0,95	1,04	0,97	0,91	1,01
TCS (N = 992)	1,03	0,99	1,08	1,04	0,99	1,09

BP-3: benzofenona 3; BPA: bisfenol A; BuPB: butil parabeno; EtPB: etil parabeno; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LI: límite inferior; LS: límite superior; MBzP: monobencil ftalato; MECPP: mono-(2-etil-5-carboxi-pentil) ftalato; MEHHP: mono-(2-etil-5-hidroxi-hexil) ftalato; MEHP: mono-2-etil-hexil ftalato; MEOHP: mono-(2-etil-5-oxi-hexil) ftalato; MEP: monoetil ftalato; MePB: metil parabeno; MiBP: monoisobutil ftalato MnBP: mono-n-nutil ftalato; PrPB: propil parabeno; RR: riesgo relativo de haber iniciado la pubertad de acuerdo con la PDS por cada incremento al doble de la concentración del metabolito; TCS: triclosán; ΣDEHPm, ΣDiNPm: sumas molares de metabolitos de DEHP y DiNP. ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,1$.

Variables de ajuste: cohorte (efecto aleatorio), nivel de creatinina en orina de la madre, estudios de la madre e índice de masa corporal previo al embarazo, edad del niño/a y puntuación Z del índice de masa corporal del niño/a.

el desarrollo de pubertad precoz. Como se ha comentado anteriormente, la incidencia de pubertad precoz y el adelanto de signos puberales como la telarquia ha experimentado un aumento en las últimas décadas. En este trabajo evaluamos la asociación entre la exposición de niñas a fenoles sintéticos con acción estrogénica (bisfenoles, parabenos y benzofenonas) y el riesgo de telarquia prematura y otros signos de pubertad adelantada.

Se realizó un estudio de casos y controles multicéntrico, de base hospitalaria, en el que se reclutó a 122 niñas diagnosticadas con telarquia prematura y otros signos de pubertad adelantada como pubarquia prematura, y 140 controles de Asturias (Hospital Universitario Central de Asturias), Granada (Hospital Universitario San Cecilio), Murcia (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca) y Cataluña (Hospital HM Nens, Barcelona; Consorcio Hospitalario de Vic; Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell) entre 2020 y 2023. Se cuantificaron las concentraciones de tres bisfenoles (BPA, bisfenol S y bisfenol F), cuatro parabenos (metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno y butil parabeno) y seis benzofenonas (BP) (BP-1, BP-3, BP-6, BP-8 y 4-hidroxi-benzofenona) en muestras de orina de casos y controles. Estas concentraciones se corrigieron en función de la gravedad específica. Las asociaciones se examinaron mediante modelos de re-

gresión logística incondicional ajustados por hospital, edad y puntuación Z del índice de masa corporal de las niñas.

La detección de bisfenol S y bisfenol F (sustitutos del BPA) fue de 47 y el 10% en los casos y del 39 y el 10% en los controles, respectivamente, mientras que el BPA se detectó en el 99% de los casos (mediana = 4,70 ng/mL) en el 97% de los controles (mediana = 2,89 ng/mL) (Tabla 4). En relación con los parabenos y las benzofenonas, el metil parabeno y la BP-3 fueron los más frecuentemente detectados (casos: 98 y 89%; y controles: 99 y 86%) y, en general, sus concentraciones fueron más elevadas en los casos.

La exposición a BPA se asoció significativamente con mayor riesgo de presentar signos de pubertad adelantada –OR (IC 95%) = 2,73 (1,50-4,99) por cada incremento al doble de la concentración de BPA y 2,85 (1,15-7,07) para concentraciones de BPA en el tercer tercil frente al primer tercil– (Tabla 5). Las niñas con una concentración total de bisfenoles en el tercer tercil tenían hasta 4,65 (IC 95% = 1,83-11,80) más riesgo de pubertad adelantada. Los parabenos y benzofenonas no se asociaron con el riesgo de pubertad adelantada (Tabla 5), pero la suma de benzofenonas se asoció con mayor riesgo de pubertad adelantada

Tabla 4. Concentraciones de fenoles sintéticos en la orina de casos y controles (ng/mL).

Fenoles en orina	Casos (n = 122)				Controles (n = 140)				p-valor
	FD (%)	Percentiles			FD (%)	Percentiles			
		25	50	75		25	50	75	
BPA	121 (99,2)	0,275	1,781	6,804	136 (97,1)	0,200	0,500	3,219	0,006
BPS	57 (46,7)	0,071	0,071	0,200	54 (38,6)	0,071	0,071	0,200	0,180
BPF	12 (9,8)	0,071	0,071	0,071	14 (10)	0,071	0,071	0,100	0,960
ΣBisfenoles	–	0,595	2,283	7,394	–	0,507	0,859	3,590	0,002
MePB	119 (97,6)	0,400	2,850	21,720	139 (99,3)	0,500	2,594	19,910	0,850
EtPB	55 (45,1)	0,071	0,071	1,100	69 (49,3)	0,071	0,071	1,425	0,490
PrPB	61 (50)	0,071	0,136	0,334	62 (44,3)	0,071	0,071	0,635	0,350
BuPB	65 (53,3)	0,071	0,200	0,600	81 (57,9)	0,071	0,300	0,834	0,450
ΣParabenos	–	1,798	5,799	27,760	–	2,001	6,683	31,790	0,590
BP-1	86 (70,5)	0,100	0,200	2,254	92 (65,7)	0,071	0,200	0,600	0,420
BP-3	109 (89,4)	0,200	0,995	4,383	120 (85,7)	0,200	0,505	2,635	0,130
BP-6	36 (29,5)	0,071	0,071	0,200	30 (21,4)	0,071	0,071	0,071	0,130
BP-8	49 (40,2)	0,071	0,071	0,200	31 (22,1)	0,071	0,071	0,071	0,002
4-OH-BP	92 (75,4)	0,168	0,200	0,537	94 (67,1)	0,071	0,200	0,498	0,140
ΣBenzofenonas	–	1,488	3,182	9,267	–	0,968	1,826	6,113	0,009
ΣFenoles	–	6,018	17,870	51,380	–	5,210	17,060	59,020	0,660

4-OH-BP: 4-hidroxi-benzofenona; BP: benzofenona; BPA: bisfenol A; BPF: bisfenol F; BPS: bisfenol S; BuPB: butil parabeno; EtPB: etil parabeno; FD: frecuencia de detección; MePB: metil parabeno; p: prueba no paramétrica; PrPB: propil parabeno.

–segundo tercil: OR (IC 95%) = 3,71 (1,72-7,98); y tercer tercil: OR (IC 95%) = 2,53 (1,16-5,53)⁽²⁰⁾.

Estos resultados sugieren que la exposición a compuestos ambientales con actividad estrogénica podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de pubertad precoz.

Conclusión

La pubertad está regulada por el sistema endocrino y, por lo tanto, la exposición a compuestos con actividad hormonal que ejercen efectos estrogénicos, antiestrogénicos o antiandrogénicos durante los períodos críticos del desarrollo podría contribuir al adelanto de la pubertad descrito en la bibliografía o incluso llevar a un retraso en el desarrollo puberal. No obstante, la evidencia epidemiológica para la mayoría de los disruptores endocrinos es todavía escasa y controvertida. Por ejemplo, en nuestros estudios hemos visto que la exposición prenatal al BPA se asocia con retraso en niños y en niñas, mientras que la exposición en niñas se asocia con mayor riesgo de pubertad precoz. Por tanto, son necesarios más estudios que nos proporcionen evidencia de calidad y que nos ayuden a comprender mejor la influencia de las exposiciones prenatales y en la infancia sobre las alteraciones de la pubertad. Es también necesario entender mejor los mecanismos de acción que están detrás de estas asociaciones, y el papel del sobrepeso y la obesidad de los niños. Mientras tanto, debe aplicarse el principio de precaución mediante la elaboración de guías con recomendaciones claras a las familias orientadas a reducir la exposición a este tipo de compuestos y exigir a las administraciones y agencias reguladoras para que se realice un control más estricto de produc-

Tabla 5. Asociación entre la exposición a fenoles sintéticos y riesgo de pubertad adelantada.

Fenoles en la orina ^a	ORaj	IC (95%)		Valor de p
		LI	LS	
BPA	2,73	1,50	4,99	0,001
ΣBisfenoles	3,45	1,64	7,22	0,001
MePB	0,82	0,55	1,21	0,32
ΣParabenos	0,57	0,34	0,95	0,03
BP-3	1,28	0,87	1,87	0,21
ΣBenzofenonas	1,42	0,85	2,37	0,18
ΣFenoles	0,78	0,42	1,44	0,42

BP-3: benzofenona 3; BPA: bisfenol A; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LI: límite inferior; LS: límite superior; MePB: metil parabeno; ORaj: *odds ratio* ajustada. ^a Se incluyen en la tabla únicamente los fenoles detectados en, al menos, el 80% de las muestras de orina.

Variables de ajuste: hospital, edad y puntuación Z del índice de masa corporal de las niñas.

tos que pueden representar un riesgo para la salud de la población más vulnerable.

Financiación

Estos estudios han sido total o parcialmente financiados por CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y el Instituto de Salud Carlos III, junto con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ISCIII/FEDER): proyectos CP16/00085, PI17/01194, PI17/01526 y PI20/016; contratos Miguel Servet MS16/00085 y CPII21/00014 (Carmen Freire); y contrato Río Hortega CM19/00214 (Francesca Castiello).

Bibliografía

1. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In Lifshitz E, ed. *Pediatric endocrinology*. 5 ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007. p. 273-303.
2. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics*. 2008; 121 (Suppl 3): S218-30.
3. Bodicoat DH, Schoemaker MJ, Jones ME, McFadden E, Griffin J, Ashworth A, et al. Timing of pubertal stages and breast cancer risk: the Breakthrough Generations Study. *Breast Cancer Res*. 2014; 16: R18.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-24.
5. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics*. 2008 Feb;121 Suppl 3:S172-91. doi:10.1542/peds.2007-1813D.
6. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012; 77(1): 137-45.
7. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Bräuner EV, et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2020; 174: e195881.
8. Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, Hickey M, Juul A. Trends in the incidence of central precocious puberty and normal variant puberty among children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2015665.

9. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003; 24: 668-93.
10. Özen S, Darcan Ş. Effects of environmental endocrine disruptors on pubertal development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 1-6.
11. Uldbjerg CS, Koch T, Lim YH, Gregersen LS, Olesen CS, Andersson AM, et al. Prenatal and postnatal exposures to endocrine disrupting chemicals and timing of pubertal onset in girls and boys: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2022; 28: 687-716.
12. Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, et al; INMA Project. Cohort Profile: the INMA –Infancia y Medio Ambiente– (Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol*. 2012; 41: 930-40.
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-Espinosa 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, Lopez-Espinosa 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. Carskadon MA, Acebo C. A self-administered rating scale for pubertal development. *J Adolesc Health*. 1993; 14: 190-5.
17. Shirtcliff EA, Dahl RE, Pollak SD. Pubertal development: correspondence between hormonal and physical development. *Child Dev* 2009; 80: 327-37.
18. Maitre L, de Bont J, Casas M, Robinson O, Aasvang GM, Agier L, et al. Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. *BMJ Open* 2018; 8: e021311.
19. Freire C, Francesca F, Babarro I, Anguita-Ruiz A, Casas M, Vrijheid M, et al. Association of prenatal exposure to phthalates and synthetic phenols with pubertal development in three European cohorts. No publicado.
20. Olivas-Martinez A, Castiello F, Escibano A, Corripio R, Herrero X, Torrebias M, et al. Exposure to bisphenol A and other synthetic phenols and risk of precocious puberty: a multicentre case-control study. No publicado.