



MARTES DE SALUD PÚBLICA

6 de junio de 2023

A las 9:00h

EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS Y PUBERTAD PRECOZ



- **Isolina Riaño Galán**

Unidad Endocrinología Pediátrica HUCA. Investigadora INMA-Asturias

Organiza:

Servicio de Salud Poblacional.

Dirección General de Salud Pública

Lugar de celebración:

Sala de reuniones 2E, en la 2ª planta. Consejería de Salud

Asistencia on-line: [PINCHAR AQUÍ PARA UNIRSE A LA REUNIÓN](#)



No tengo ningún conflicto de interés en relación con esta presentación

EN PORTADA BARCELONA AMENAZA CON CERRAR DOS HORAS ANTES BARES MUSICALES DEL TRIÁNGULO GOLFO SI SIGUE EL RUIDO

Cumbre internacional

Contaminación por plásticos: acuerdo de mínimos en París para elaborar el borrador de un tratado mundial

Las delegaciones de 175 países acuerdan elaborar el texto de un posible acuerdo para noviembre

- ¿Qué consecuencias tiene la contaminación por plástico en los océanos?
- Segunda reunión mundial para acabar con la contaminación plástica: dos bandos enfrentados

PUBLICIDAD

The screenshot shows a web browser window with multiple tabs. The active tab displays the article content from 'elperiodico.com'. The browser's address bar shows the URL 'elperiodico.com/es/medio-ambiente/20230308/consecuencias-contaminacion-plastico-ocenos...'. Below the article text, there are two images. The left image shows a beach heavily littered with various types of plastic waste, including bottles, containers, and bags. The right image is an underwater shot showing a fish swimming inside a clear plastic bottle that has been thrown into the ocean.

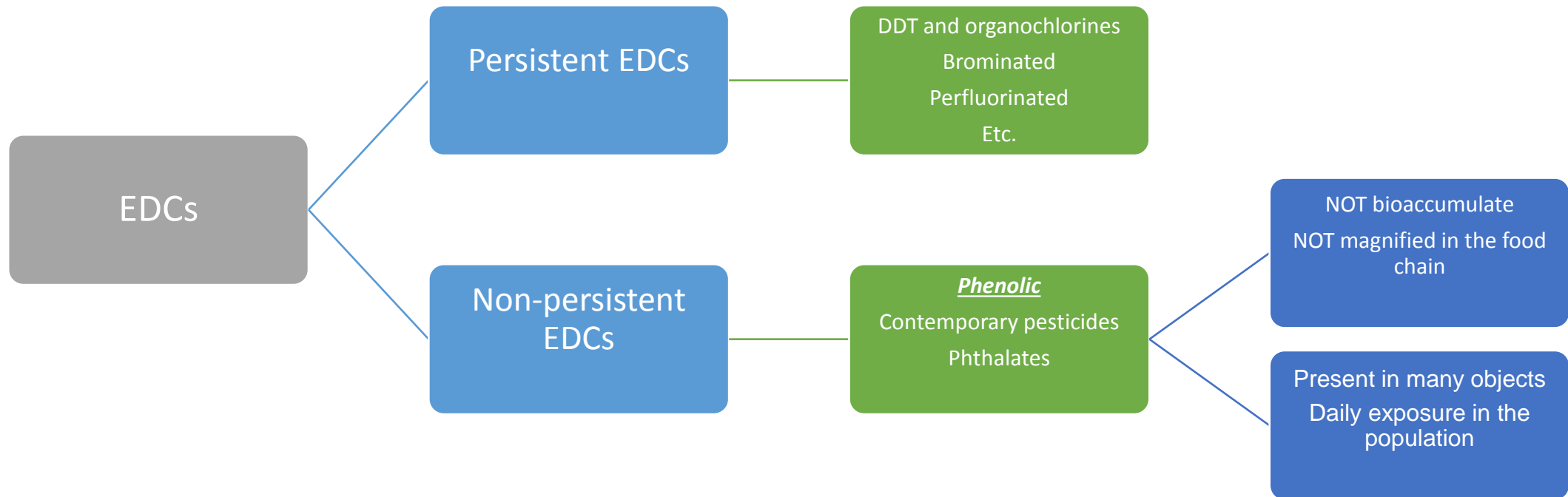


“Una sustancia química exógena, o una mezcla de sustancias químicas, que interfiere con cualquier aspecto de la acción hormonal”

Endocrine Society



EDCs



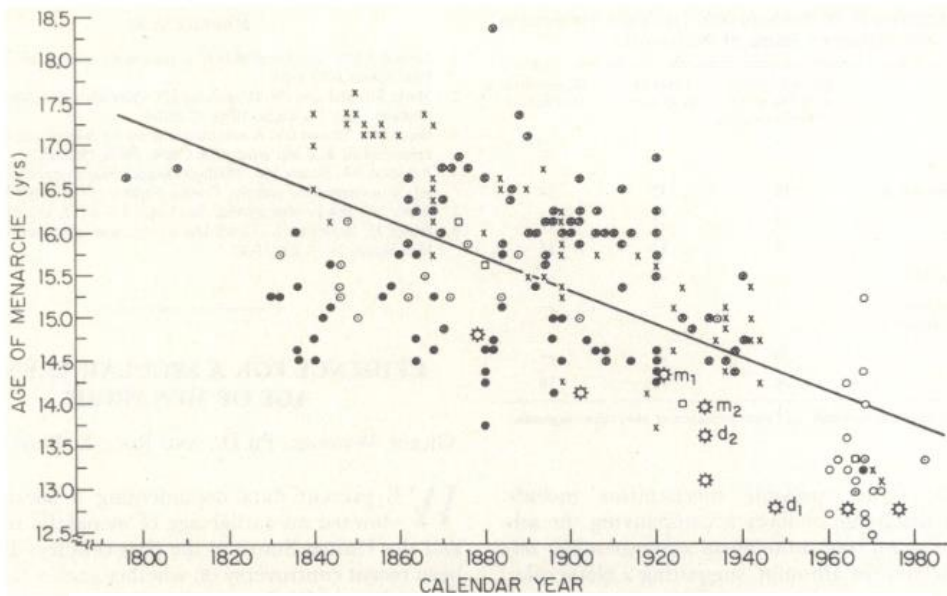
EDCs no persistentes: grupo de los fenoles

	<u>Bisphenols: A, S and F</u>	Parabens	Benzophenones
Sources	<p>Epoxy resins Plastic polycarbonates Toys Beverage containers Medical team Electronics Spectacles Dental products</p>	<p>Antimicrobial agent Preservatives in food and beverages Personal Care Products Pharmaceuticals</p>	<p>UV filters Cosmetics Personal Care Products Food packaging</p>
Exposition	<p>Inhalation Dermal contact Ingestion Transplacental</p>	<p>Inhalation Dermal contact Ingestion</p>	<p>Ingestion <u>Dermal contact</u> Ingestion</p>
Mec. of action	<p>Estrogenic and androgenic effects by genomic and epigenomic mechanisms</p>	<p>Estrogenic and anti-androgenic activity</p>	<p>Estrogenic and anti-androgenic activity</p>
Eliminates	<p>Renal</p>	<p>Renal</p>	<p>Renal</p>

Tendencia en la edad de la telarquia e incidencia de la pubertad precoz central

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

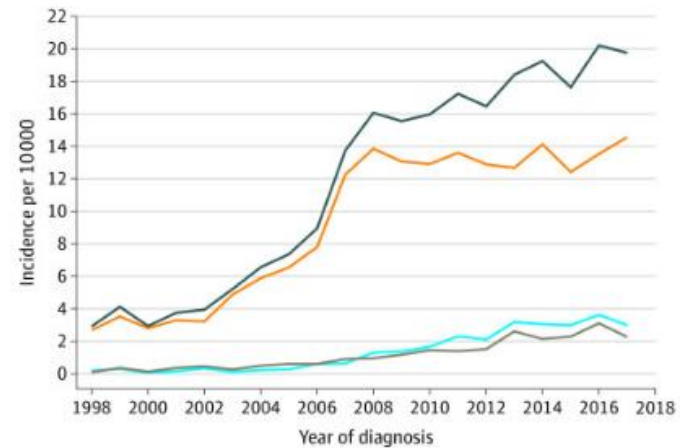
April 29, 1982



EVIDENCE FOR A SECULAR TREND IN AGE OF MENARCHE

GRACE WYSHAK, PH.D., AND ROSE E. FRISCH, PH.D.

— All diagnoses — Central precocious puberty — Premature adrenarche — Premature thelarche



[JAMA Netw Open](#). 2020 Oct; 3(10): e2015665.

Published online 2020 Oct 12. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.15665](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15665)

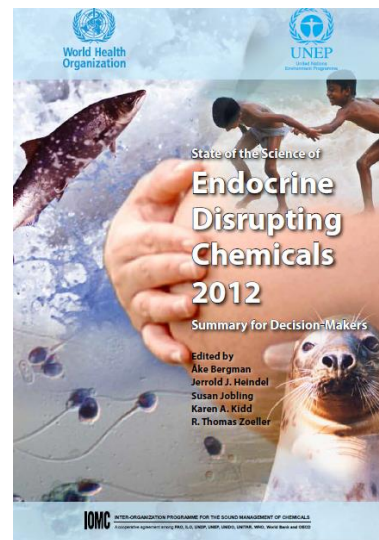
PMCID: PMC7550972

PMID: [33044548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044548/)

Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017

Antecedentes

Caso	Edad al diagnóstico (años)	Presentación clínica	Edad ósea (años)	Producto	Tras retirada de producto
1	6/12	Telarquia (S2)	2	Jugo carne de caballo	Regresión
2	4 6/12	Vello largo y rizado en labios mayores y perianal.	6	Parabenes en toallitas y esencia árbol te	No progresión
3	7	Telarquia (S2) con areola hiperpigmentada	7 10/12	Parabenes en crema	Regresión
4	4	Telarquia (S2) con areola hiperpigmentada	4 6/12	Parabenes en crema/ pintalabios	Regresión
5	5	Telarquia (S2)	5 6/12	Parabenes en crema	Regresión
6	5	Telarquia (S2) con areola hiperpigmentada	6	Parabenes en crema hidratante	No progresión.
7	3	Vello largo en labios mayores y perianal. A2.	4	Parabenes en toallitas	No progresión
8	1 8/12	Telarquia (S2)	2 6/12	Parabenes en toallitas	Regresión
9	7	Vello largo en labios mayores y perianal	9	Parabenes en toallitas Esencia árbol te	No progresión
10	7	Telarquia (S2)	10	Parabenes en crema	No progresión.
11	7	Telarquia (S2)	9	Esencia árbol te	No progresión
12	6 6/12	Telarquia (S2) con areola hiperpigmentada	8 8/12	Esencia árbol te	Regresión



Brussels, 14.10.2020
COM(2020) 667 final

COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS

Chemicals Strategy for Sustainability
Towards a Toxic-Free Environment

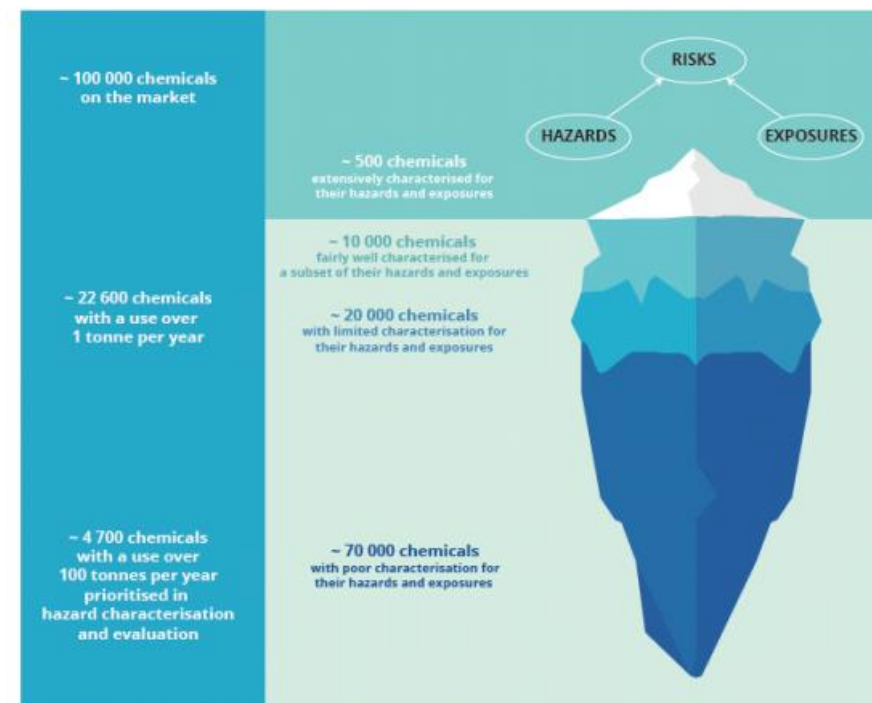


Figure: The unknown territory of chemical risks, EEA⁹⁶

Proyecto PI20/01656

Estudio TELADE

TELArquia precoz y

Disruptores

Endocrinos



Hospital HM Nens de BCN

Corporación Parc Tauli Hospital De Sabadell

Consorcio Hospitalario de Vic

Hospital Clínico Universitario Virgen de la

Arrixaca

Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Hospital Universitario Central de Asturias

Centro de Investigación Biomédica (CIBM).

Instituto de Investigación Biosanitaria de

Granada (ibs.GRANADA); Plataforma

Científico-Técnica delibs.GRANADA (PCT)

Hospital	Casos
HUSC	10
HUVA	47
HUCA	11
Nens	78
P. Taulí	14
VIC	8

Estudio multicéntrico prospectivo caso-control

Mínimo: 150 casos / 300 controles (ideal)

Objetivo



Evaluar posibles diferencias en los niveles de exposición a EDC fenólicos con potencial actividad estrogénica y/o antiandrogénica (bisfenoles, parabenos y benzofenonas) entre niñas con telarquia temprana (casos) y niñas sanas sin esta condición (controles)

Objetivos específicos

- Cuantificar concentración en orina de DEs fenólicos y metabolitos de pesticidas no persistentes en niñas con telarquia simple precoz y sanas
- Estimar la asociación entre la exposición a DEs y riesgo de telarquia simple precoz
- Valorar si la exposición a los DEs analizados se asocia con evolución a una pubertad precoz progresiva o si solo produce su impacto de forma aislada en la glándula mamaria.

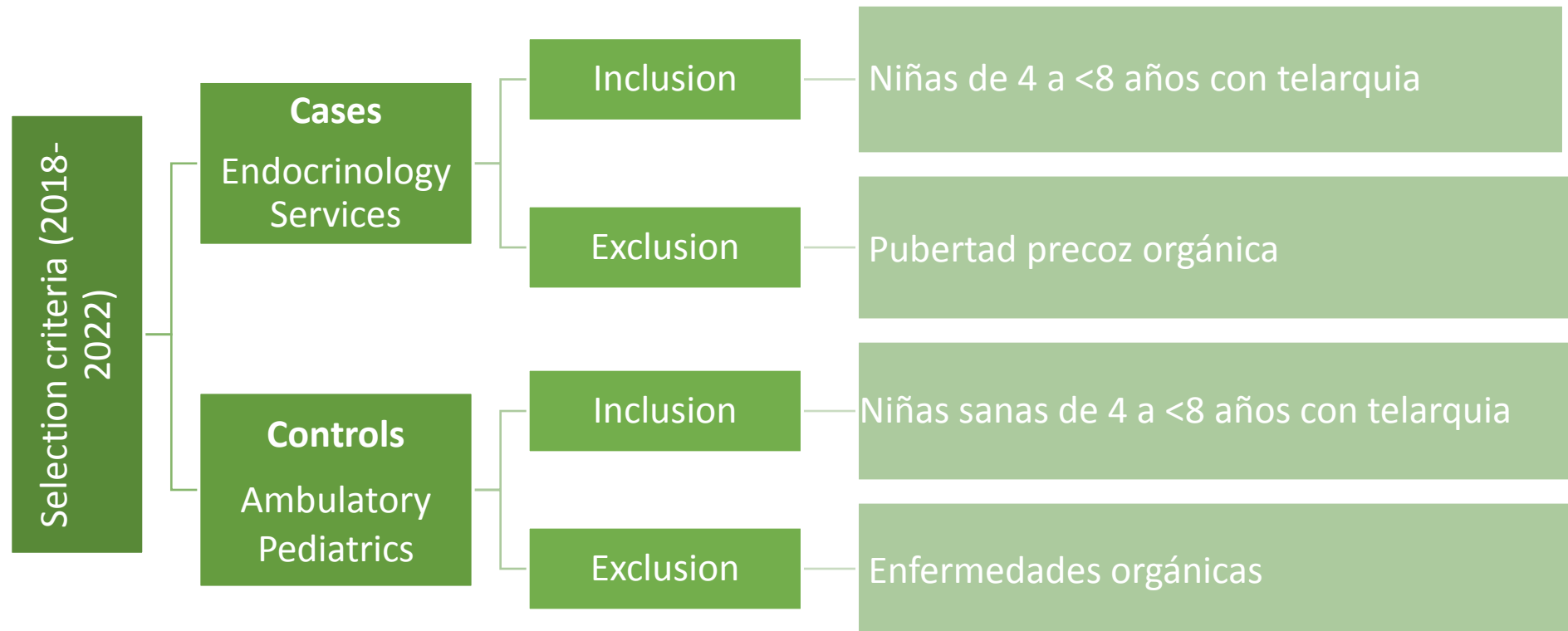


Examen clínico: Tanner y antropometría
 Cuestionario estructurado a padres (datos sociodemográficos, estilo de vida y dieta)

Grupo casos:
 LH, FSH, estradiol, testosterona
 Edad ósea y ecografía pélvica
 Seguimiento clínico para valorar evolución

	Metabolitos de fenoles en orina		
	Bisfenoles	Parabenos	Benzofenonas (filtros UV)
Metabolitos	Bisfenol A Bisfenol F Bisfenol S	Metil-paraben (MPB) Etil-paraben (EPB) Propil-paraben (PPB) Butil-paraben (BPB)	Benzofenona-1 Benzofenona-3 Benzofenona-4 Benzofenona-8 4-OH-benzofenona
Técnica	Micro-extracción Líquido-Líquido Dispersiva (DLLME) + cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS)		
Otros	Creatinina en orina y 8 metabolitos de pesticidas contemporáneos, incluyendo fungicidas e insecticidas organofosforados, piretroides y carbamatos.		

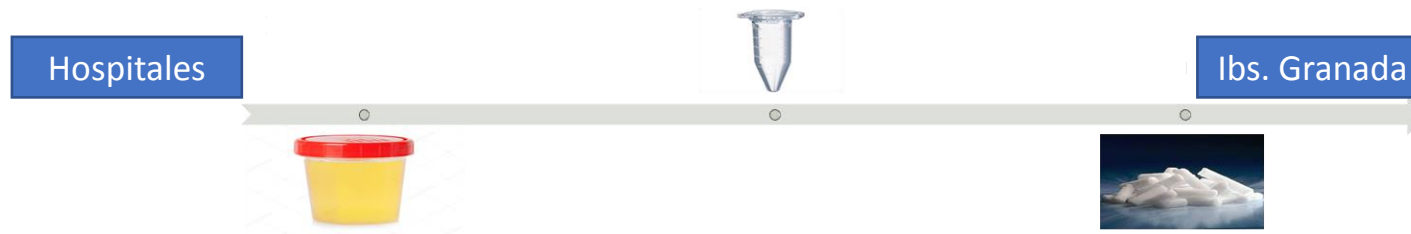
- **2. Población: Selección de casos y controles (N: 110 casos; N controles: 97)**



- 3. Información: co-variables y recolección de muestras

	Variables of interest	Co-variables			
	Exposure biomarkers: metabolites of phenols in urine	Clinics and background	Biochemical and hormonal test	Image Study	Questionnaires
Cases	X	X	X	X	X
Controls	X	X			X

Recolección de muestra de orina



3. Variables: Exposure biomarkers

	metabolites of phenols in urine		
	Bisphenols	Parabens	Benzophenones (UV filters)
Metabolites	Bisphenol A Bisphenol F Bisphenol S	metil-paraben (MPB) etil-paraben (EPB) propil-paraben (PPB) butil-paraben (BPB)	Benzophenone-1 Benzophenone-3 Benzophenone-4 Benzophenone-8 4-OH-benzophenone
Technique*	Dispersive Liquid-Liquid Micro-Extraction (DLLME) + liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)/MS		
Other	Creatinine in urine (phenol metabolites are creatinine-adjusted and expressed in microgram/gram)		

*LOD = 0,100

Anal Bioanal Chem (2014) 406:3773–3785
DOI 10.1007/s00216-014-7785-9

RESEARCH PAPER

UHPLC–MS/MS method for the determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives, bisphenol S, parabens, and benzophenones in human urine samples

F. Vela-Soria · O. Ballesteros · A. Zafrá-Gómez ·
L. Ballesteros · A. Navalón

4. Análisis:

Análisis bivariante:

- Para comparar distribuciones: prueba de Kolmogorov-Smirnov
- Para comparar concentraciones: prueba U de Mann-Whitney
- Para comparar frecuencias: prueba chi-cuadrado
- Tratamiento de los valores de fenol en orina por debajo de LOD (límite de detección): para compuestos con alta frecuencia de detección, los valores por debajo de LOD se reemplazaron por LOD dividido por raíz de dos

Limitaciones:

- La concentración de EDC no persistentes en la orina como biomarcadores de exposición es, en general, un reflejo de la exposición recién
- Podemos suponer que la mayoría de los participantes tendrán hábitos de estilo de vida constantes a lo largo de la vida

Aspectos Éticos :

- El estudio aprobado por CEIm de los hospitales participantes

Bisfenoles

Phenols		Cases (N=110)	Controls (N=97)	p-value	OR*	95%CI	
Bisphenols	BPA	DF (%)	100	93.0	0.008	1.73	1.25-2.40
		Median (µg/L)	6.90	3.11	<0.001		
	BPS	DF (%)	6.4	1.0	0.047		
		Median (µg/L)	<LD	<LD	–		
	BPF	DF (%)	0	0	–		
		Median (µg/L)	<LD	<LD	–		
LD: Limit of detection							
*Adjusted for hospital, age, BMI z-score, and urinary creatinine							

Parabenos

Phenols		Cases (N=110)	Controls (N=97)	p-value	OR*	95%CI	
Parabens	MPB	DF (%)	98.2	96.9	0.55	1.02	0.85-1.22
		Median	14.18	9.51	0.45		
	EPB	DF (%)	47.3	53.6	0.36	0.89	0.77-1.04
		Median	<LD	0.97	0.53		
	PPB	DF (%)	68.2	56.7	0.09	0.87	0.71-1.06
		Median	0.30	0.19	0.53		
	BPB	DF (%)	11.8	15.5	0.44		
		Median	<LD	<LD	—		

LD: Limit of detection
 *Adjusted for hospital, age, BMI z-score, and urinary creatinine

Benzofenonas

Phenols		Cases (N=110)	Controls (N=97)	p-value	OR*	95%CI	
Benzophenones	BP-1	DF (%)	72.7	56.7	0.016	1.04	0.89-1.23
		Median	0.98	0.23	0.06		
	BP-3	DF (%)	90.9	83.5	0.109	1.09	0.93-1.29
		Median	2.96	2.30	0.07		
	BP-6	DF (%)	0	0	–		
		Median	<LD	<LD	–		
	BP-8	DF (%)	42.7	21.6	0.001		
		Median	<LD	<LD	–		
	OH-BP	DF (%)	74.5	74.2	0.96		
		Median	0.40	0.35	0.77		

LD: Limit of detection
*Adjusted for hospital, age, BMI z-score, and urinary creatinine

Se detectó al menos un EDC en el 99% de todas las muestras analizadas

Conclusiones



Se han detectado EDC fenólicos en prácticamente todas las muestras analizadas, lo que indica que existe una exposición generalizada a EDC en niñas en edad escolar



Las concentraciones urinarias de BPA, un compuesto con acción estrogénica demostrada, parecen ser más altas en las niñas con telarquia temprana.



Es necesario seguir investigando la posible influencia de la exposición a los EDC sobre el riesgo de telarquia y pubertad precoz

Autores y colaboradores



Pediatric Endocrinology, HM Nens Hospital, Barcelona

Paula Sol Ventura Wichner, Xavier Herrero, Zelmira Bosch, Carla González

Corporación Parc Tauli Hospital De Sabadell

Raquel Corripio

Consorcio Hospitalario de Vic

Merixell Torrebias i Rodas

Pediatric Endocrinology, Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital

Arantxa Escribano

Biosanitary Research Institute of Granada ibs. GRANADA, CIBER of Epidemiology and Public Health, University of Granada

Carmen Freire, Nicolás Olea, Francesca Castiello, Alicia Olivas, Beatriz Suárez

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Isolina Riaño Galán (IP)

Juan Pérez Gordon, Alicia Pérez Pérez

Helena Gil

Pediatras de AP: Águeda García Merino, Ignacio Carvajal Ureña

CÓDIGOS DE IDENTIFICACIÓN DE RESINAS DE PLÁSTICO

1. PETE (POLIETILENO TEREFALATO)
 2. HDPE (POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD)
 3. PVC (POLICLORURO DE VINILO)
 4. LDPE (POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD)
 5. PP (POLIPROPILENO)
 6. PS (POLIESTIRENO)
 7. OTROS

Comprobar el símbolo en el fondo del producto o en el etiquetado.

Productos plásticos MAS SEGUROS. 2, 4 y 5

2. HDPE
4. LDPE
5. PP

Las botellas marcadas con el código (1. PET ó PETE). Polietileno de tereftalato. Se deben utilizar solamente una vez, en sucesivas veces podría desprender DEHP un ftalato tóxico.

Plásticos que hay que evitar

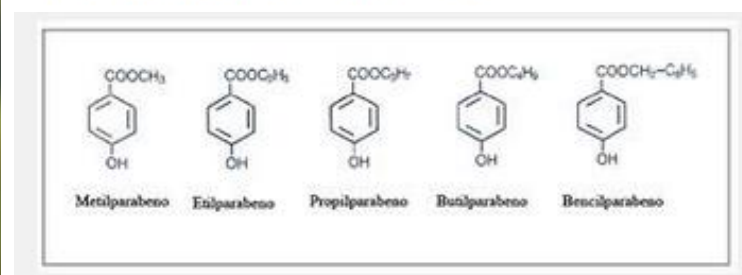
3. PVC (PVC o Vinilo pueden contener ftalatos)
 6. PS (Espuma de poliestireno)
 7. Other (Puede contener Bisfenol A)

BPA FREE

COMPRA CON SENTIDO COMÚN
EVITA LOS TÓXICOS

PARABENES

Parabenes



Fuentes de BPA:
policarbonato y resinas epoxy



Nuevas fuentes de exposición
 Papel térmico
 Papel reciclado
 PVC

10 USOS DEL ACEITE ESENCIAL DE ÁRBOL DE TÉ



ExtrAroma

Esencia de Árbol de té