

# Disruptores endocrinos y su papel en la pubertad

Guillermo Díez de Revenga Nieto – R1 Pediatría Hospital General Universitario de Alicante  
Gema Mira-Perceval Juan– Pediatra Adjunta Centro de Salud San Vicente del Raspeig I

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. CASO CLÍNICO
3. VARIANTES DE LA NORMALIDAD
  - TELARQUIA PRECOZ
  - PUBARQUIA PRECOZ
  - MENARQUIA PRECOZ
4. DISRUPTORES HORMONALES
  - QUÉ SON
  - MECANISMOS DE ACCIÓN
  - DIFICULTADES EN MEDICIÓN
  - TRASTORNOS QUE PRODUCEN
  - PRINCIPALES EDCs
  - PREVENCIÓN
5. CRITERIOS DE DERIVACIÓN
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFÍA

# INTRODUCCIÓN



## CASO CLÍNICO PARTE #1

Niña 4 años valorada en Atención Primaria por:

### ANAMNESIS

Telarquia bilateral de 4 meses de evolución con empeoramiento los dos últimos. No galactorrea. No adrenarquia. No menarquia. No clínica de alteraciones visuales ni cefalea

- No tratamientos médicos. No productos naturales
- Alimentación: pollo casi a diario
- Higiene: suavizante pelo diariamente, árbol del té

### ANTECEDENTES PERSONALES

Embarazo controlado normoevolutivo. Parto eutócico. RNT. LM 4 meses

### ANTECEDENTES FAMILIARES

Madre: Problemas de calcio en infancia. Talla 155 cm. Menarquia 11 años

Padre: sin interés. Talla 170 cm.

## CASO CLÍNICO PARTE #1

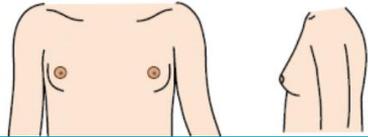
### EXPLORACIÓN FÍSICA

4 años y 2 meses, Peso 16,5 kg Talla 103,9 cm

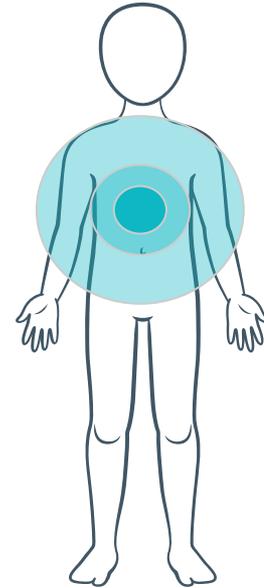
Heterocromía de iris

**S3 Flácida, P1, No axilarquia**

Resto de exploración anodina



Se caracteriza por crecimiento de la mama, con pigmentación de la aréola, y se visualiza que la mama y la aréola tienen un solo contorno.



## ¿QUÉ SACAMOS EN CLARO?

### TELARQUIA BILATERAL AISLADA DE 4 MESES DE EVOLUCIÓN

ANTECEDENTES PERSONALES



ANTECEDENTES FAMILIARES



## VARIANTES DE LA NORMALIDAD

- ▶ Diferentes formas clínicas que pueden enmarcarse en el diagnóstico de pubertad precoz y el abordaje diagnóstico y terapéutico es diferente en cada una de ellas
- ▶ No todas las formas clínicas sugestivas de pubertad precoz (PP) son patológicas; existen variantes de la normalidad que pueden permanecer estables e incluso regresar con desarrollo puberal posterior normal, o progresar hacia alguna de las formas de PP verdadera.
  - A. TELARQUIA PRECOZ
  - B. PUBARQUIA PRECOZ
  - C. MENARQUIA PRECOZ

	<b>TELARQUIA</b>	<b>PUBARQUIA</b>	<b>MENARQUIA</b>
<b>DEFINICIÓN</b>	Desarrollo mamario en niñas < 8 años	Aparición de vello sexual púbico, en niñas <8 y niños <9 años	Sangrado vaginal cíclico sin otros signos puberales
<b>EVOLUCIÓN</b>	Aparece más en <4 años. 1/3 regresa espontáneamente, 1/2 permanece igual y 10% a PP verdadera	Según la causa	Pueden recurrir entre 1 y 6 años
<b>ETIOLOGÍA</b>	Desconocida, varios mecanismos implicados	Adrenarquia precoz: causa más frecuente	Similar a la telarquia precoz aislada

## VOLVIENDO A NUESTRO CASO



### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Edad ósea 5 años y medio (dentro de normalidad)
- Hemograma normal. Bioquímica normal
- Función tiroidea normal
- Estradiol < 10
- Cortisol, Prolactina, IGF1 normales
- ECO Pélvica: útero y anejos prepuberales

### RECOMENDACIONES

- Modificación de alimentación
- Supresión de uso de árbol de té
- Uso de productos de aseo libres de parabenos

Evolución: Regresión de Telarquia

# DISRUPTORES ENDOCRINOS

Conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos capaces de alterar el equilibrio hormonal y producir efectos adversos sobre la salud de un organismo y su progenie



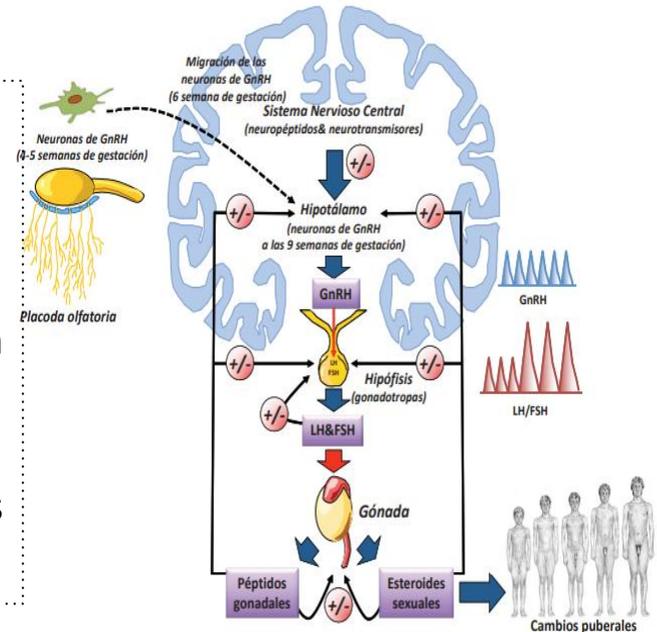
# ¿CÓMO FUNCIONAN?

la CLAVE



capacidad de actuar a diferentes niveles

- **Múltiples sitios** donde puede haber **interacción**
- **Actúan** en las dos vías de **estrogénicas**
- **Alteraciones** en **sensibilidad a esteroides** sexuales en regiones del hipotálamo
- **Interfiriendo** en el **feedback fisiológico** de las hormonas sexuales en el eje hipotálamo-hipofisario

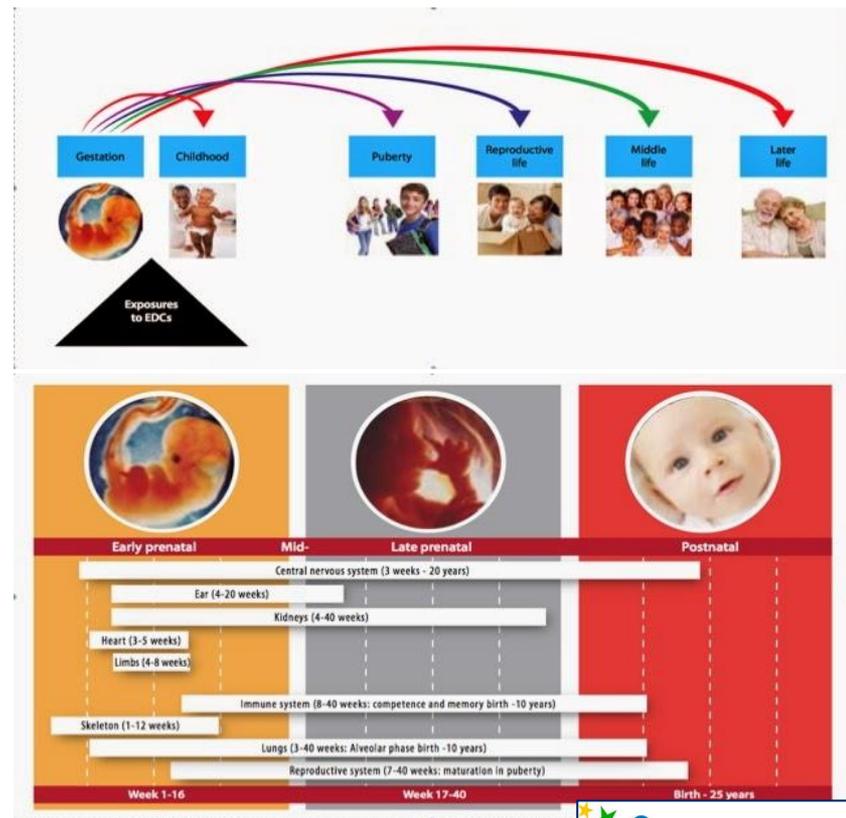




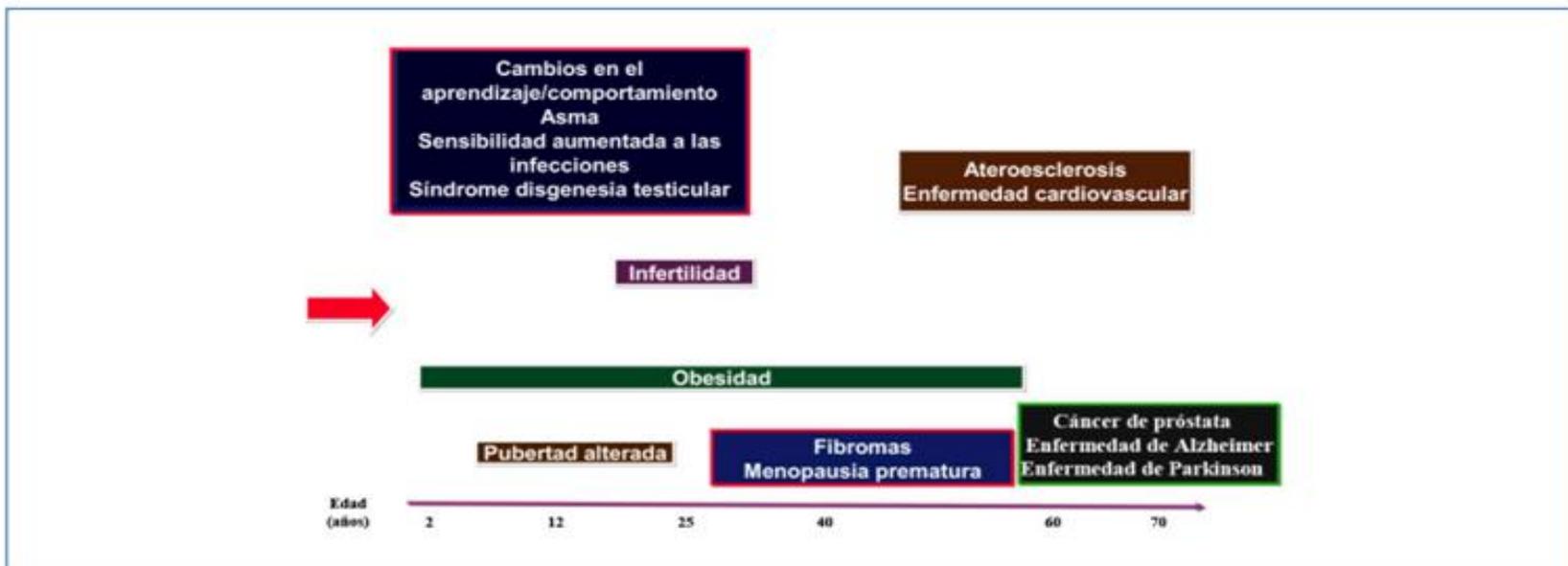
# PROBLEMAS...



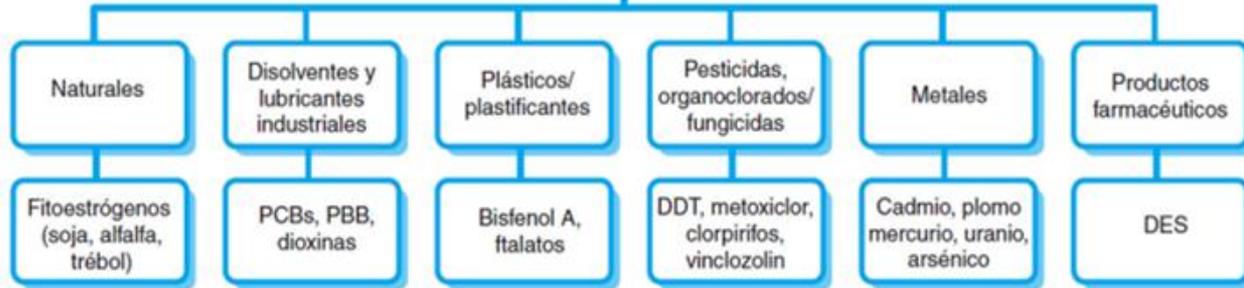
- No presentan **relación unívoca dosis-respuesta**
- Nadie está expuesto a una sola sustancia a la vez
- Es decisivo el **momento de exposición del individuo**
- Los efectos se manifiestan con mayor frecuencia en la **progenie**, e incluso en generaciones siguientes
- Efectos pueden **ser aditivos o incluso sinérgicos**



## POSIBLES EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN TEMPRANA A DISRUPTORES



# PRINCIPALES EDCs



## Ftalatos

En plásticos

Asociación significativa con telarquia prematura y/o pubertad precoz

## Bifesfenol-A

Más **prevalente**, ubicuo

Asociación con telarquia prematura, pubertad precoz y desarrollo puberal

## Parabenos

En productos cosméticos y farmacéuticos

Se han realizado pocos estudios sobre sus efectos en los seres humanos

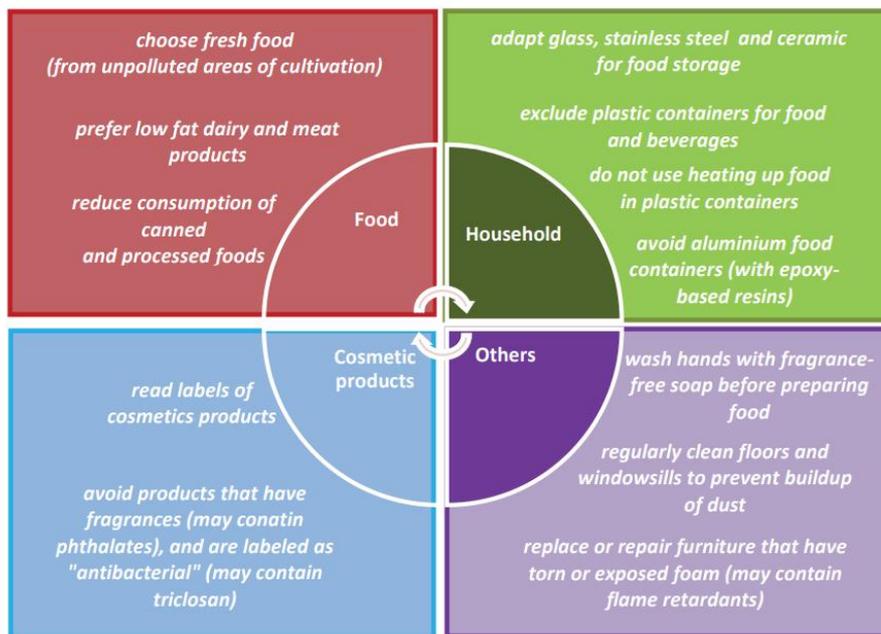
Table 1. Description of several EDCs and their effects of puberty and breast cancer predisposition.

EDCs	Sources	Half-Life	Exposure	Critical Window Exposure	Mechanism	Effect on Puberty	Effects on Breast
Atrazine	Herbicide	<1 day	Dermal absorption, inhalation	Prenatal life	ER agonist	Early puberty	↑incidence of breast cancer
BPA	Polycarbonate plastics, epoxy resins, plastic toys and bottles, lining of food cans	4-5 h	Ingestion, dermal absorption, inhalation	Prenatal life Puberty	ER agonist Antiandrogen	Premature thelarche	Induce neoplastic transformation
DES	Nonsteroidal estrogen medication used in the past	3-6 h	Ingestion	Prenatal life Puberty	ER agonist Epigenetic silencing of mRNA	Not known	↑breast cancer
DDT/DDE	Contaminated water, soil crops, fish	6-10 years	Ingestion, dermal absorption, inhalation	Prenatal life and lactation period	ER agonist Antiandrogen Antiprogesterin Induction of aromatase	Precocious puberty Anticipated menarche Later onset of puberty	↑cells proliferation index and mammary tumor cells proliferation
Dioxin	By-product of chlorinated herbicide production, smelting, chlorine bleaching of paper	7-11 years	Ingestion, inhalation	Prenatal and lactation Puberty	ER agonist Antiandrogen Interfere with sex-steroid synthesis	Delayed breast development	Induce epigenetic silencing of key tumor suppressor (TCDD)
Parabens	Cosmetics and pharmaceutical products, toothpaste and food preservatives.	<24 h	Dermal absorption, ingestion	Pre- post-natal life and puberty	ER agonist	Not known	↑incidence of breast cancer
PBDEs/PBB	Furniture, mattresses, carpet pads, automobile seats, flame-retardant textiles	2 days-3 months	Ingestion, dermal absorption, inhalation	Prenatal life, perinatal period, peripuberty	ER agonist/antagonist Antiandrogen	Early pubic hair in boys Premature thelarche Early/late menarche Early puberty	Not known
PCBs	Contaminated air and food, skin contact with old electrical equipment	12 days-16 years	Ingestion, dermal absorption, inhalation	Prenatal life	ER agonist/antagonist Antiandrogen	Early onset of menarche Delayed pubertal development	Accumulates in breast adipose tissue
PFOA	Carpeting, upholstery, floor wax, firefighting foam, sealants	3.8 years	Ingestion, inhalation	Prenatal life Puberty	Induced estrogen	Delayed pubertal development	↑susceptibility to carcinogenesis in future generations
Phthalates	Contaminated food, PVC plastics and flooring, personal care, medical devices and tubing	12 h	Ingestion, dermal absorption, inhalation	Prenatal life	ER agonist/antagonist Antiandrogen Interfere with androgen synthesis	Early puberty Premature thelarche Delayed pubic hair development	↑cells' proliferation in the breast
Pyrethroids	Contaminated water, soil, food	10 h	Ingestion, dermal absorption, inhalation		Androgen agonist	Delayed puberty	Not known
Vinclozolin	Fungicide	1-3 months	Ingestion, dermal absorption, inhalation	Prenatal life Puberty	ER agonist Antiandrogen Epigenetic alteration	Not known	Dysregulates the gland development ↑formation of mammary tumor

↑: Increased incidence.

# ¿QUÉ PUEDO HACER?

## Fundamental el desarrollo de estrategias de prevención



- **No calentar alimentos en recipientes fabricados con bisfenol A. No rellenar botellas de plástico ni calentarlas. No abandonar plásticos en la naturaleza**
- **Utilizar productos de higiene libres de parabenos. No abusar de las toallitas higiénicas**

Fig. 1. Selected strategies to reduce exposures children to EDCs

Ryc. 1. Wybrane strategie zmniejszania narażenia dzieci na działanie EDCs

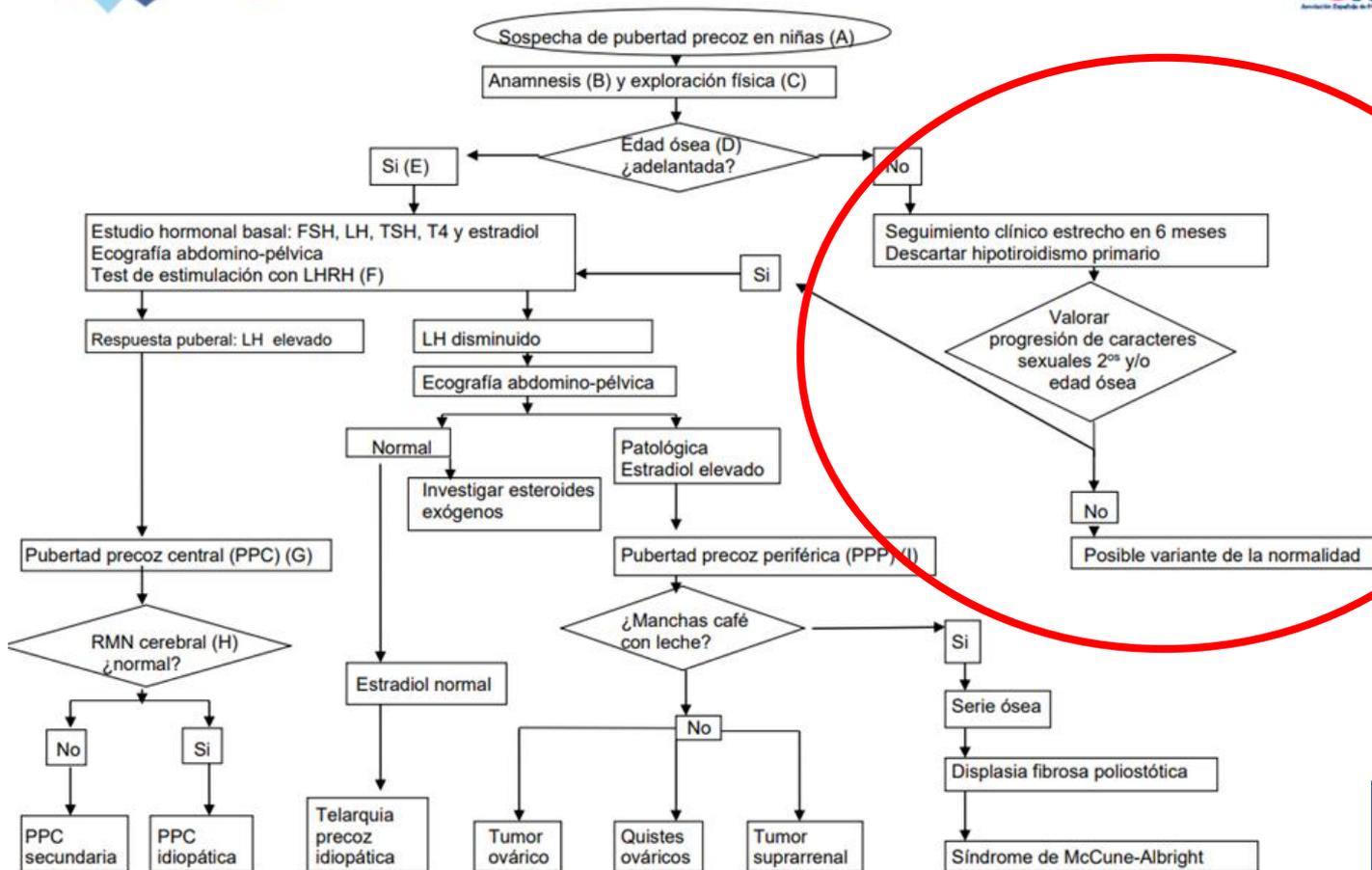
Volviendo a nuestro caso,  
**¿Y si hubiera persistido la clínica?**

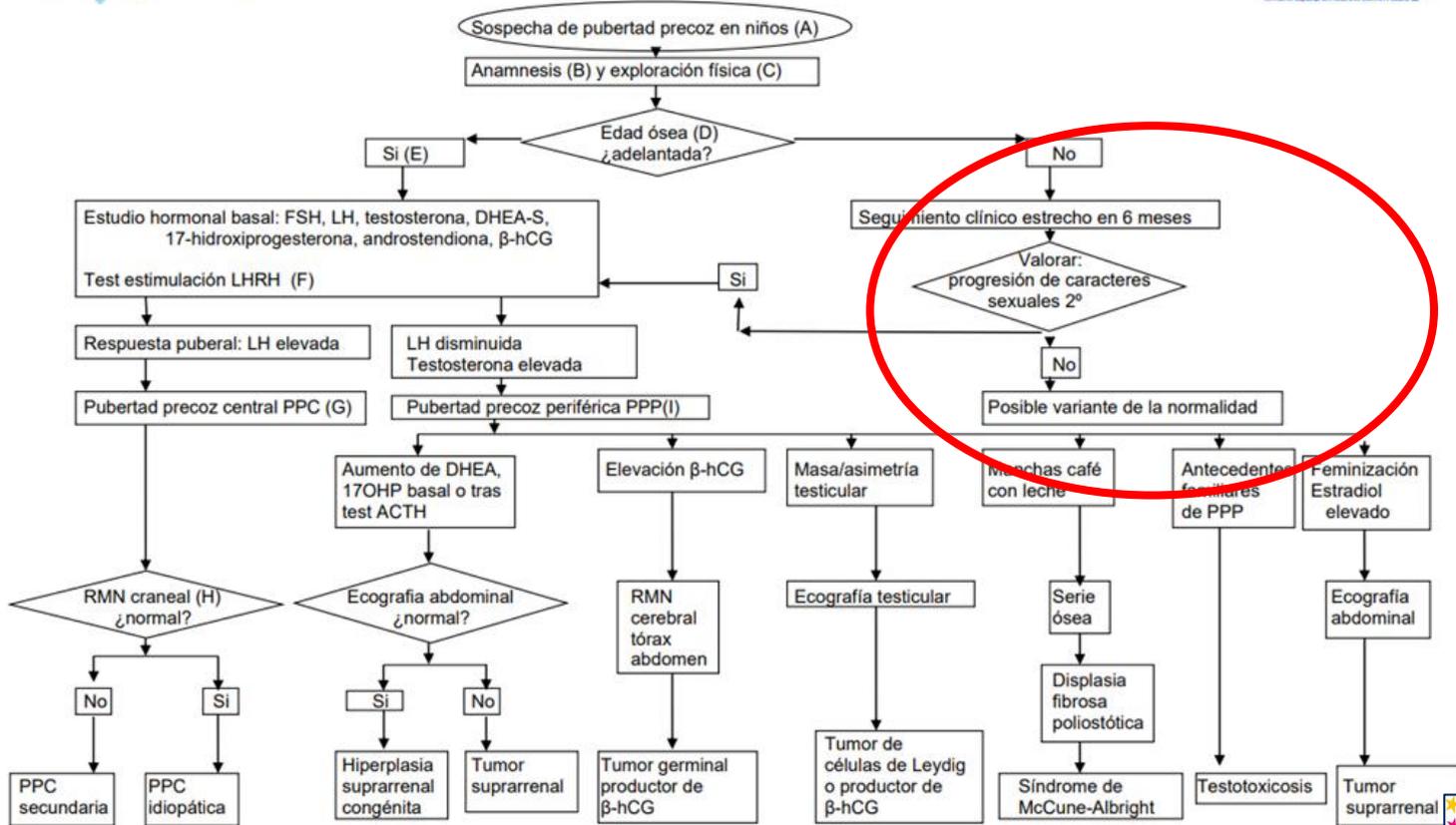
## CRITERIOS DE DERIVACIÓN DESDE AP

Tras realizar anamnesis, exploración física y la edad ósea, decidir si requiere observación o derivar



Pubertad adelantada, telarquia precoz idiopática, adrenarquia precoz idiopática y ginecomastia del adolescente pueden seguirse, cada 6 meses, si edad ósea acorde





β-hCG: gonadotropina corionica humana polipeptido beta

## Criterios de derivación a consultas de endocrinología



- Desarrollo mamario aislado con edad ósea adelantada
- Vello pubiano o axilar con edad ósea adelantada



- Aumento testicular, alargamiento de pene, vello pubiano y/o axilar con edad ósea adelantada



- Disociación gonadogenital o signos de pubertad heterosexual deben remitirse de modo urgente, por su riesgo de presentar una enfermedad grave de base



## CONCLUSIONES

- Problemas en la pubertad = problemas durante toda la vida
- Cambio en **tendencia de la pubertad hacia la precocidad** tanto en varones como en mujeres
- Se **requieren de estudios** con muestra más grande, y teniendo en cuenta las **limitaciones**, son necesarios nuevos enfoques y metodologías
- Pubertad y reproducción son **sensibles a exposición a los disruptores endocrinos**
- La información disponible sobre los disruptores endocrinos es aún limitada
- Desarrollar **métodos analíticos sensibles y selectivos**

## BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Arias MP, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P . Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; 11. 2 .
- ▶ Fudvoye J, Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Parent AS. Endocrine disrupters and possible contribution to pubertal changes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Jun;33(3):101300.
- ▶ Lughetti et al. Clinical expression of endocrine disruptors in children. Curr Opin Pediatr 2020, 32:554 – 559
- ▶ Alonso García LA, Itza Martín N. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Adelanto puberal. AEPap. 2019 (en línea). consultado el 26/10/2021. Disponible en [algoritmos.aepap.org](http://algoritmos.aepap.org).
- ▶ Beszterda M, Frański R. Endocrine disruptor compounds in environment: As a danger for children health. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2018;24(2):88-95.
- ▶ Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertocelli N, Predieri B, Lugli L, Berardi A, Lughetti L. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty: A Review of Current Evidence. Int J Mol Sci. 2020 Mar 18;21(6):2078.
- ▶ Marcos Salas MV, Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y pubertad adelantada. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 95-105.