

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



**ANÁLISIS DE EXPOSICIÓN A DISRUPTORES
ENDOCRINOS EN NIÑOS. PREVALENCIA Y REPERCUSIÓN
EN MARCADORES DE ESTADO METABÓLICO Y
COMPOSICIÓN CORPORAL.**

Autora: Alba Rodríguez Sigüenza

Tutora: Dra. Ana Pilar Nso Roca

Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica

Curso académico: 2024-2025

Convocatoria de Febrero

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería dar las gracias a mi tutora, Ana Pilar Nso Roca, pediatra en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante. Ana no sólo me ha acompañado en este último baile, también estuvo presente a lo largo de este viaje, enseñándonos su especialidad con dedicación y cariño y haciendo que el servicio de pediatría se sienta como en casa. Por acompañarme y enseñarnos tanto, gracias.

También a mi familia, especialmente a mi madre, mi padre, mi hermana mayor y mi abuela, que han disfrutado de este camino a mi lado, llenos de orgullo y alegría con todos y cada uno de mis avances. Gracias por impulsarme y confiar siempre en mí.

Por último, agradecer a todas y cada una de las personas que han formado parte de estos seis años maravillosos.



CONTENIDO	
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	8
OBJETIVOS.....	10
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	10
ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	11
VARIABLES ANALIZADAS.....	11
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
RESULTADOS.....	16
CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	16
CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL.....	17
CONCENTRACIÓN DE DISRUPTORES ENDOCRINOS.....	18
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS.....	30



Listado de abreviaturas:

4-OH-BP 4-hidroxi-benzofenona

BPA Bisfenol A

BPF Bisfenol F

BPS Bisfenol S

DE Disruptor endocrino

EPB Etilparabeno

FABP4 Fatty acid-binding protein 4

GGT Gamma-glutamyl transferasa

GOT Aspartato aminotransferasa

GPT Alanina aminotransferasa

HDL Lipoproteína de alta densidad

HOMA Modelo homeostático de análisis de la resistencia a la insulina

IMC Índice de masa corporal

IMT Índice de masa triponderal

LDL Lipoproteína de baja densidad

MPB Metilparabeno

PPAR γ Receptor activado por proliferador de peroxisomas

PPB Propilparabeno

TD Tasa de detección

TSH Hormona estimulante del tiroides

RESUMEN

Introducción: La población pediátrica es especialmente vulnerable a la exposición a disruptores endocrinos, sustancias exógenas que alteran la funcionalidad habitual del sistema endocrino. Estas sustancias, capaces de alterar vías hormonales, enzimáticas y genéticas, están presentes en la gran mayoría de productos de consumo cotidiano, por lo que su identificación y la valoración de sus efectos metabólicos en la población infantil son cruciales para establecer intervenciones de protección y prevención.

Objetivo: El principal objetivo del estudio es conocer la prevalencia de exposición a disruptores endocrinos en la población pediátrica de San Juan, así como establecer la relación entre la exposición y los marcadores del estado metabólico, las sustancias más identificadas y su relación con la composición corporal.

Métodos: Estudio de casos y controles, observacional, prospectivo, transversal, con un tamaño muestral de 72 personas (36 niños y 36 niñas) de entre 5 y 15 años. Se define como caso a aquel con un IMC > P95 en las gráficas de referencia según edad y sexo.

Resultados: Se incluyeron 72 participantes con una edad media de 10,7 años. El grupo de casos (n=53, obesidad) presentó un IMC medio de 29,4 kg/m², un IMT de 19,5 kg/m³, una circunferencia de cintura de 92,8±4,5 cm, calidad dietética intermedia y bajo nivel de actividad física. El grupo control (n=19) tuvo un IMC medio de 18,7 kg/m², un IMT de 13,1 kg/m³, una circunferencia de cintura de 65,9±0,6 cm, calidad dietética intermedia y actividad física intermedio-baja. Se detectaron disruptores endocrinos en el 100% de las muestras, con un mínimo de 6 analitos por determinación. El BPA, MPB y BP-3 estuvieron presentes en el 100% de los participantes, siendo el MPB el más abundante. El IMC mostró asociaciones negativas con BPA, BP-1 y BP-3, mientras que el IMT se relacionó positivamente con BPA,

MPB, PPB, BP-1 y BP-3. La circunferencia de cintura y el porcentaje de masa grasa se asociaron directamente con BPA, BP-1 y BP-3.

Discusión: La exposición masiva a disruptores endocrinos se asocia a un aumento del IMT y una disminución del IMC, estando la primera medida antropométrica íntimamente relacionada con la proporción de masa grasa en la población infantil. Del mismo modo, la relación entre porcentaje de masa grasa y el perímetro de la cintura con la exposición a DEs sugieren que la exposición generalizada puede ser un elemento clave en las alteraciones metabólicas y la acumulación masa grasa en la infancia.

Conclusiones: La exposición a disruptores endocrinos es masiva y se encuentra íntimamente relacionada con marcadores del estado metabólico implicados en la obesidad, como el IMT, la circunferencia de la cintura o el porcentaje de masa grasa.

Palabras clave: disruptor endocrino, obesidad, población infantil, exposición.

ABSTRACT

Background: The pediatric population is particularly vulnerable to exposure to endocrine disruptors, exogenous substances that alter the normal functionality of the endocrine system. These substances, capable of altering hormonal, enzymatic and genetic pathways, are present in the vast majority of everyday consumer products, so their identification and the assessment of their metabolic effects in the pediatric population are crucial to establish protective and preventive interventions.

Aim: The main objective of the study is to know the prevalence of exposure to endocrine disruptors in the pediatric population of San Juan, as well as to establish the relationship

between exposure and markers of metabolic status, the most identified substances and their relationship with body composition.

Methods: A case-control, observational, prospective, cross-sectional, prospective study with a sample size of 72 persons (36 boys and 36 girls) aged 5 to 15 years. A case was defined as a person with a BMI>P95 in the reference charts according to age and sex.

Results: Seventy-two participants with a mean age of 10.7 years were included. The case group (n=53, obesity) had a mean BMI of 29.4 kg/m², an IMT of 19.5 kg/m³, a waist circumference of 92.8±4.5 cm, intermediate dietary quality and low level of physical activity. The control group (n=19) had a mean BMI of 18.7 kg/m², an IMT of 13.1 kg/m³, a waist circumference of 65.9±0.6 cm, intermediate dietary quality and intermediate-low physical activity. Endocrine disruptors were detected in 100% of the samples, with a minimum of 6 analytes per determination. BPA, MPB and BP-3 were present in 100% of participants, with MPB being the most abundant. BMI showed negative associations with BPA, BP-1 and BP-3, while IMT was positively related to BPA, MPB, PPB, BP-1 and BP-3. Waist circumference and fat mass percentage were directly associated with BPA, BP-1 and BP-3.

Discussion: Massive exposure to endocrine disruptors is associated with an increase in IMT and a decrease in BMI, the former being closely related to the proportion of fat mass in the pediatric population. Similarly, the relationship between fat mass percentage and waist circumference with exposure to EDs suggests that widespread exposure may be a key element in metabolic alterations and fat mass accumulation in childhood.

Conclusions: Exposure to endocrine disruptors is massive and is closely related to markers of metabolic status implicated in obesity, such as IMT, waist circumference or percentage of fat mass.

Keywords: endocrine disruptor, obesity, childhood, exposure.

INTRODUCCIÓN

La exposición a sustancias químicas durante la infancia es un tema de creciente preocupación en la salud pública y la investigación científica. Los disruptores endocrinos (DE) son aquellas sustancias activas o mezcla de sustancias capaces de interferir en la acción hormonal normal de un organismo. La Organización Mundial de la Salud define DE como aquella “sustancia exógena que altera la funcionalidad habitual del sistema endocrino, causando efectos adversos sobre la salud del organismo o su descendencia”. (1)

En los niños, un grupo particularmente vulnerable debido a que es una etapa crítica de desarrollo físico y neurocognitivo, la exposición a estos compuestos puede derivar en consecuencias a largo plazo, como problemas reproductivos, trastornos metabólicos y alteraciones en el comportamiento. (2)

Diversos estudios epidemiológicos en humanos sugieren que los DE podrían ser responsables de algunos cambios de salud experimentados en las últimas décadas. De hecho, el reglamento REACH (Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas) identifica los DE como sustancias potencialmente preocupantes agrupadas junto con sustancias químicas carcinógenas, mutágenas y tóxicas. (3)

Los niños pueden estar expuestos a DE a través de múltiples vías, incluyendo la alimentación, el agua, los productos de cuidado personal y el entorno doméstico.

En primera instancia, se consideraba que los DE actuaban a través de los receptores de hormonas nucleares, como los receptores estrogénicos, androgénicos, de progesterona o tiroideos. Sin embargo, las investigaciones actuales revelan que no sólo actúan a través de receptores hormonales de tipo nuclear, sino también a través de receptores de neurotransmisores, receptores huérfanos, vías enzimáticas relacionadas con la génesis y metabolismo de esteroides y otros muchos procesos que confluyen en el sistema endocrino y reproductor. (2)

Estas sustancias se pueden clasificar en:

- **Bisfenoles:**

- El Bisfenol A (BPA), cuya exposición es conocida y generalizada. Se encuentra en plásticos de policarbonato y resinas epóxicas, otorgándoles a los mismos flexibilidad y durabilidad. En 2006, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria lanzó la primera evaluación de los riesgos del BPA, surgiendo desde entonces evaluaciones sobre la ingesta diaria tolerable y prohibiciones(4), pues tiene efecto antiandrogénico, repercute en los ejes tiroideo y suprarrenal, aumenta la actividad de la aromatasa y por tanto la síntesis estrogénica y, además, aumenta la unión a proteínas transportadoras sexuales.
- Los Bisfenoles S y F se utilizan como alternativa al BPA por presentar un mejor perfil de seguridad. Sin embargo, no están exentos de efectos nocivos, sospechando que son también los causantes de efectos adversos similares a los del BPA. (5)
- Los **parabenos** (metil, etil, propil y butilparabeno): destacan por su eficacia en la prevención del crecimiento microbiano, utilizados ampliamente como conservantes de productos de cosmética, medicamentos y alimentos. (5) La acumulación de estos compuestos en la placenta y tejidos humanos se ha relacionado con malformaciones genitales tras el nacimiento, como la criptorquidia o hipospadias, así como con alteraciones del material genético del espermatozoide (6,7)
- Las **benzofenonas**: se encuentran en lociones de protección solar, productos de limpieza, maquillaje y zapatos, encargándose de absorber la radiación UV y proteger los productos de los efectos nocivos del sol.(6) Estudios in vivo establecen una relación entre la concentración de estos compuestos en la orina materna y las medidas antropométricas de los bebés al nacer, presentando las niñas más expuestas un peso más bajo al nacer y los niños un aumento del peso y de la circunferencia cefálica al nacimiento. (8)

La identificación de estos agentes, así como la evaluación de sus efectos en la salud infantil, es esencial para establecer políticas de prevención y protección. Por lo que la investigación continúa siendo clave para entender los mecanismos de acción y las implicaciones a largo plazo de esta exposición.

Con el siguiente estudio de investigación, pretendemos evaluar la exposición a DE en población pediátrica, así como sus consecuencias sobre la salud metabólica.

OBJETIVOS

El principal objetivo de nuestro estudio de investigación es conocer la prevalencia de exposición a DE de la población pediátrica del Hospital Universitario de San Juan de Alicante. Como objetivo secundario, pretendemos analizar la relación existente entre esta exposición y los marcadores analíticos de estado metabólico.

Así mismo, nos planteamos conocer cuáles son los principales DE a los que están expuestos y cuál es su relación con la composición corporal.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La presencia de DE en orina está relacionada con marcadores analíticos de riesgo metabólico y con alteraciones en los parámetros de composición corporal en población pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles, observacional, prospectivo, de tipo transversal.

ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

El departamento de salud de San Juan de Alicante atiende a un total de 248.523 habitantes, de los cuales 117.551 (el 47,9%) son hombres y 130.972 (el 52,9%) son mujeres. De ellos, aproximadamente 45.000 son niños y adolescentes(9).

Se realizó un estudio de investigación que incluyó a un total de 72 niños del área de salud de San Juan de Alicante, con 36 niños y 36 niñas de entre 5 y 15 años. El criterio de inclusión fue ser niño o niña menor de 15 años atendido en las consultas de pediatría del Hospital Universitario San Juan de Alicante, desear participar de manera voluntaria en el estudio y firmar el correspondiente consentimiento informado.

Como criterio de exclusión, se tuvo en cuenta la presencia de enfermedades infecciosas o inflamatorias y los trastornos intestinales o renales.

Se definió como caso al niño o niña con un IMC > percentil 95 en las gráficas de referencia según edad y sexo. Se trataba de pacientes remitidos a la consulta de endocrinología infantil por sobrepeso. En el momento del reclutamiento, no habían iniciado ningún tratamiento dietético ni farmacológico.

Los controles se reclutaron de entre la población pediátrica con normopeso (IMC en percentil 5 a 85) que acudía al laboratorio de pediatría a realizar analítica preoperatoria para intervención de amigdalectomía y que se encontraba asintomático desde el punto de vista infeccioso y sin recibir tratamiento farmacológico (9).

Se analizaron las variables mencionadas a continuación.

VARIABLES ANALIZADAS

Variables demográficas:

- Fecha de nacimiento
- Edad (meses)
- Género (masculino/femenino)

- Medición de adherencia a dieta mediterránea (escala KidMed(10))
- Antecedentes familiares de diabetes (sí o no)
- Test de actividad física (Krece Plus(11))

Variables antropométricas y clínicas:

- Peso (kg)
- Talla (cm)
- Perímetro de cintura (cm y desviación estándar)
- Índice cintura/talla (cm)
- Índice de masa corporal (kg/m^2 y desviación estándar)
- Índice de masa triponderal (kg/m^3)
- Presión arterial sistólica (mmHg y percentil)
- Presión arterial diastólica (mmHg y percentil)

Variables analíticas:

- TSH (mcU/ml)
- Colesterol total (mg/dl)
- Colesterol HDL (mg/dl)
- Colesterol LDL (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl)
- Glucosa (mg/dl)
- Insulina (mcU/dl)
- Índice HOMA de insulinoresistencia (%)
- Hemoglobina glicosilada (%)
- GOT (U/l)
- GPT (U/l)
- GGT (U/l)
- Ácido úrico (mg/dl)

- Cortisol (mcg/dL)

Variables de composición corporal:

- Masa grasa (kg)
- Masa magra (kg)
- Masa libre de grasa (kg)
- Masa muscular esquelética (kg)
- Porcentaje de grasa corporal (%)
- Agua extracelular/Agua corporal total (L)
- Área de grasa visceral (cm²)

Niveles de DE en orina:

- Bisfenol A (ng/mL)
- Bisfenol S (ng/mL)
- Bisfenol F (ng/mL)
- Metilparabeno (ng/mL)
- Etilparabeno (ng/mL)
- Propilparabeno (ng/mL)
- Butilparabeno (ng/mL)
- Benzofenona-1 (ng/mL)
- Benzofenona-3 (ng/mL)
- 4-hidroxi benzofenona (ng/mL)

Las variables mencionadas se recogieron en un único momento, coincidente con el momento de consulta con el servicio de pediatría, sin ayuno previo.

El peso se registró sin ropa ni zapatos con una báscula DC-430 (Tanita®: Middlesex, Reino Unido) (error $\pm 0,1$ kg) y altura con un estadiómetro 213, (Seca®: Birmingham, Reino Unido) (error $\pm 0,5$ cm). Para medir la circunferencia de la cintura se utilizó una cinta métrica no elástica. Se consideró obesidad un IMC superior al percentil 95 en las gráficas de referencia según edad y sexo.(12)

El análisis de composición corporal se llevó a cabo mediante el uso del dispositivo de bioimpedancia eléctrica InBody S10 (InBody Co., Ltd., Corea del Sur), que emplea un sistema de 8 electrodos para medir la impedancia de diferentes segmentos del cuerpo.

La evaluación de exposición a disruptores endocrinos obesógenos se realizó mediante detección por espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) para determinar concentraciones urinarias de fenoles. Las muestras de orina se recogieron sin ayuno, en la primera visita, siempre entre las 9 y las 11 h. La orina se recogió en tubos de polipropileno de 10 ml y se almacenó inmediatamente a -80 °C.

Para su análisis, las muestras se sometieron a diversos procesos (descongelación, centrifugación, disolución en soluciones enzimáticas y acuosas de NaCl, mezcla con disolvente dispersante y disolvente de extracción, evaporación con nitrógeno y disolución con acetonitrilo/agua), hasta la obtención del extracto listo para su análisis por espectrometría. Se determinó el límite de detección como la cantidad mínima detectable de analito, siendo este de 0,1 ng/mL.

A su vez, se evaluó la calidad nutricional de la ingesta, con la escala KidMed de adherencia a la dieta mediterránea.

Para estimar la cantidad de actividad física, se utilizó el test Krece Plus que recoge información sobre las horas semanales dedicadas a actividades deportivas fuera del horario escolar y las horas diarias de exposición a dispositivos electrónicos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De las historias revisadas, las variables seleccionadas se analizaron posteriormente en busca de una asociación entre los valores recogidos y el estado metabólico de la población a estudio.

Los datos se incluyeron en una base de datos, respetando la legislación vigente de protección y confidencialidad tal y como se contempla en la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos

Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

La base de datos recogió exactamente las variables comentadas con anterioridad, asegurándose la calidad de los datos mediante los métodos pertinentes para la recogida de muestras.

El estudio recibió la aprobación del comité de ética de la investigación del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, con el código de comité 21/041, y la aprobación del Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche, con el código 240601131240, y código de autorización COIR (TFG.GME.ADPNR.ARS.250107).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se planteó un análisis descriptivo para variables cuantitativas: media y desviación típica, mediana y rango intercuartílico y mínimo y máximo (contraste de hipótesis mediante prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, realizando en este último caso comparaciones post-hoc dos a dos con la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, corrigiendo el p-valor con el método de Benjamini-Hochberg). En el caso de variables cualitativas: frecuencia y proporciones (contraste de hipótesis mediante prueba χ^2 , empleando simulación del valor-p con 2000 réplicas); fijando en cualquier caso $\alpha=0.05$.

Se planteó un análisis descriptivo según la categorización del IMC de los participantes en casos y controles, añadiendo también regresiones univariantes.

Todos los análisis fueron llevados a cabo en el entorno estadístico R (R Core Team, 2023).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Se incluyeron en el estudio un total de 72 pacientes (50% mujeres) con edades comprendidas entre 5 y 15 años. La edad media fue de 10.7 años (5.4-15.7 años), agrupándose la mayoría en la franja de edades entre 10-15 años (Figura 1).

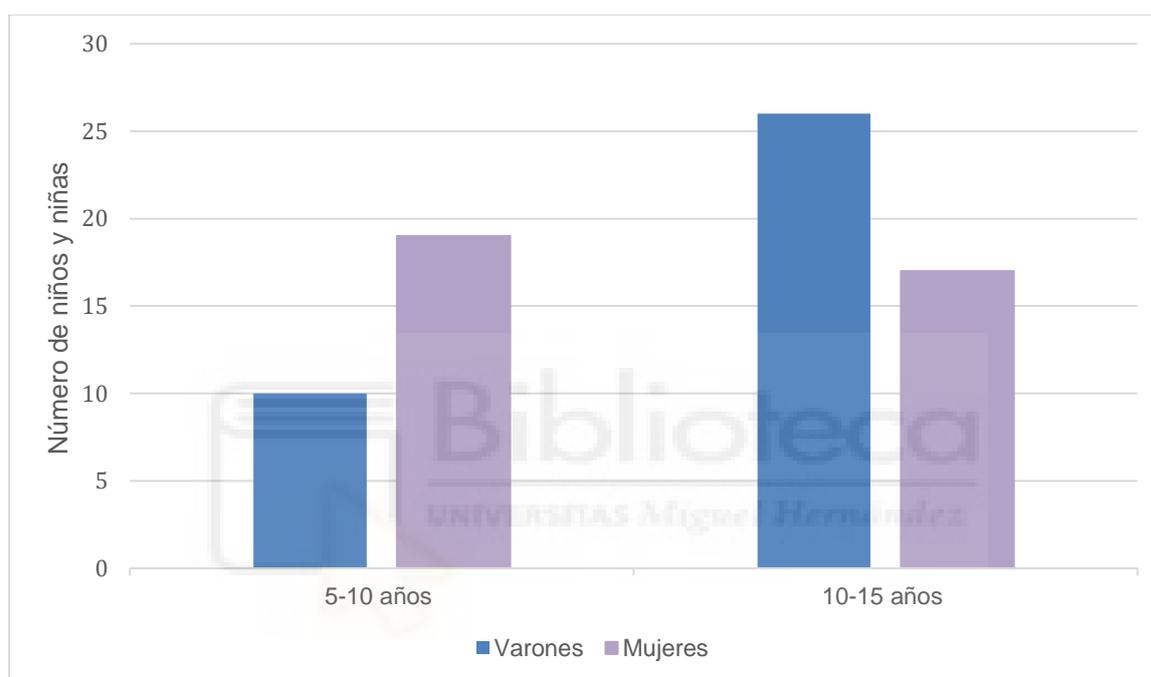


Figura 1. Distribución de los participantes por grupos de edad y sexo.

De los 72 participantes, 19 fueron controles normopeso y 53, casos con obesidad.

En los casos, encontramos un total de 25 niñas y 28 niños, con una edad media (\pm DE) de $10,9\pm 2,9$ años. El IMC medio del grupo fue de $29,4 \text{ kg/m}^2$ ($29,3 \text{ kg/m}^2$ en niñas y $29,5 \text{ kg/m}^2$ en niños) y el IMT promedio fue de $19,5 \text{ kg/m}^3$ ($19,9 \text{ kg/m}^3$ en niñas y $19,2 \text{ kg/m}^3$ en niños). La circunferencia media de la cintura fue de $92,8\pm 4,5$ cm ($89,1$ cm en niñas y $96,2$ cm en niños).

La puntuación del grupo en la escala de adherencia a la dieta mediterránea de KidMed fue de 4,5 puntos, implicando este valor una calidad dietética intermedia. (10)

En la escala Krece Plus del nivel de actividad física, los niños obtuvieron una puntuación de 4 y las niñas de 3,8 puntos, ambos valores considerados como de bajo nivel de actividad física(11).

En lo que respecta a los controles, se incluyeron un total de 11 niñas y 8 niños, con una edad media de $10,3 \pm 3,9$ años. El IMC medio del grupo fue de $18,7 \text{ kg/m}^2$ ($17,9 \text{ kg/m}^2$ en niñas y $19,8 \text{ kg/m}^2$ en niños) y el IMT promedio fue de $13,1 \text{ kg/m}^3$ ($13,1 \text{ kg/m}^3$ en niñas y $13,1 \text{ kg/m}^3$ en niños) La circunferencia media de la cintura fue de $65,9 \pm 0,6$ cm ($63,4$ cm en niñas y $69,4$ cm en niños).

En este grupo, la puntuación media en la escala de adherencia a la dieta mediterránea KidMed fue de 5,3 puntos, siendo este valor superior al obtenido en el grupo de casos, pero suponiendo también una calidad dietética intermedia.

En cuanto a la actividad física, la puntuación media en la Krece Plus fue de 6,7 puntos en niñas (nivel intermedio de actividad física) y 5,5 puntos en niños (nivel bajo de actividad)(11).

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL

A continuación, se recogen los datos analíticos y de composición corporal medios de nuestra muestra, siendo los valores analíticos y antropométricos sugerentes de una peor condición metabólica en los casos (niveles de HDL inferiores; insulina, índice de insulinoresistencia y masa grasa superiores).

Variables analíticas y de composición corporal	Total (n=72)	Casos (N=53)	Controles (n=19)
Colesterol HDL (mg/dl)	46,3 ±9,2	44,3 ±8,2	53,6 ±9,2
Insulina (mcU/dL)	12,6 ±8,6	13,9±8,8	8,1 ±6,1
HOMA (%)	2,8±1,9	3,1 ±2,0	1,8 ±1,5
Masa grasa (kg)	22,2 ±11,1	27,0 ±11,0	8,3 ±7,3
Grasa corporal (%)	33,63±12,1	39,1±7,7	17,9 ±7,9
Masa libre de grasa (kg)	40,1 ±15,1	42,1 ±14,2	36,4 ±16,7
Área de grasa visceral (m ²)	95,2 ±57,2	117,1 ±47,6	31,8 ±28,0

Tabla 1: Características analíticas y antropométricas de los casos y controles.

HOMA:índice de insulinoresistencia (%).

CONCENTRACIÓN DE DISRUPTORES ENDOCRINOS

El análisis de DE en orina objetivó la presencia de dichas sustancias en el 100% de los participantes a concentraciones variables como se detalla en la Tabla 3. Se detectó un mínimo de tres disruptores endocrinos obesógenos en el 100% de las muestras analizadas.

Analito (ng/ml)	TD (%)	Total (N= 72)		Controles (N = 19)		Casos (N = 53)		OR	Valor p
		Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango		
BPA	100	2.77	0.10 - 95.38	1.36	0.10 - 4.26	3.27	0.10 - 95.38	1.07	0.7
BPS	87.5	0.92	0.00 - 11.08	0.91	0.00 - 7.69	0.92	0.00 - 11.08	1.00	>0.9
BPF	58.3	0.58	0.00 - 14.17	0.65	0.00 - 6.93	0.55	0.00 - 14.17	0.98	0.9
MPB	100	59.87	0.11 - 774.7	27.27	0.43 - 346.6	71.55	0.11 - 774.7	1.00	0.4
EPB	95.83	2.05	0.00 - 48.60	1.05	0.10 - 12.01	2.41	0.00 - 48.60	1.07	0.5
PPB	66.7	4.01	0.00 - 150.8	1.42	0.00 - 23.91	4.93	0.00 - 150.8	1.02	0.6
BP-1	93.1	1.89	0.00 - 16.16	2.47	0.00 - 16.16	1.68	0.00 - 13.24	0.92	0.3
BP-3	100	5.14	0.10 - 33.73	5.25	0.10 - 33.73	5.10	0.10 - 33.41	1.00	>0.9
4-OH-BP	86.1	0.80	0.00 - 20.50	1.86	0.00 - 20.50	0.42	0.00 - 1.51	0.49	0.059

Tabla 2: Niveles de fenoles detectados en orina en ng/ml. TD: tasa de detección. OR = Odds Ratio. BPA: bisfenol A. BPS: bisfenol S. BPF: bisfenol F. MPB: metilparabeno. EPB:

etilparabeno. PPB: propilparabeno. BP-1: benzofenona 1. BP-3: benzofenona 3. 4-OH-BP: 4-hidroxibenofenona.

La tasa de detección (TD) hace referencia al porcentaje de muestras en las que se detectó cada analito en la muestra. El BPA, MPB y BP-3 fueron detectados en el 100% de las muestras, siendo el MPB el que se detectó a una concentración mayor. El nivel medio de MPB en orina fue de 59,87 ng/mL. La segunda sustancia más detectada fue el EPB (95,8% de las muestras) con una concentración media de 2.05 ng/ml. En cuanto a la presencia mixta de disruptores, el número mínimo de disruptores presentes en un participante fue de 6 y el número máximo de 9.

La figura 2 muestra las diferencias de concentración de los disruptores en orina entre los casos (n=53) y los controles (n=19). Sustancias como el BPA, MPB, EPB y PPB se encontraron en concentraciones mayores en los casos respecto a los controles, siendo el resto de los analitos similares entre ambos grupos.

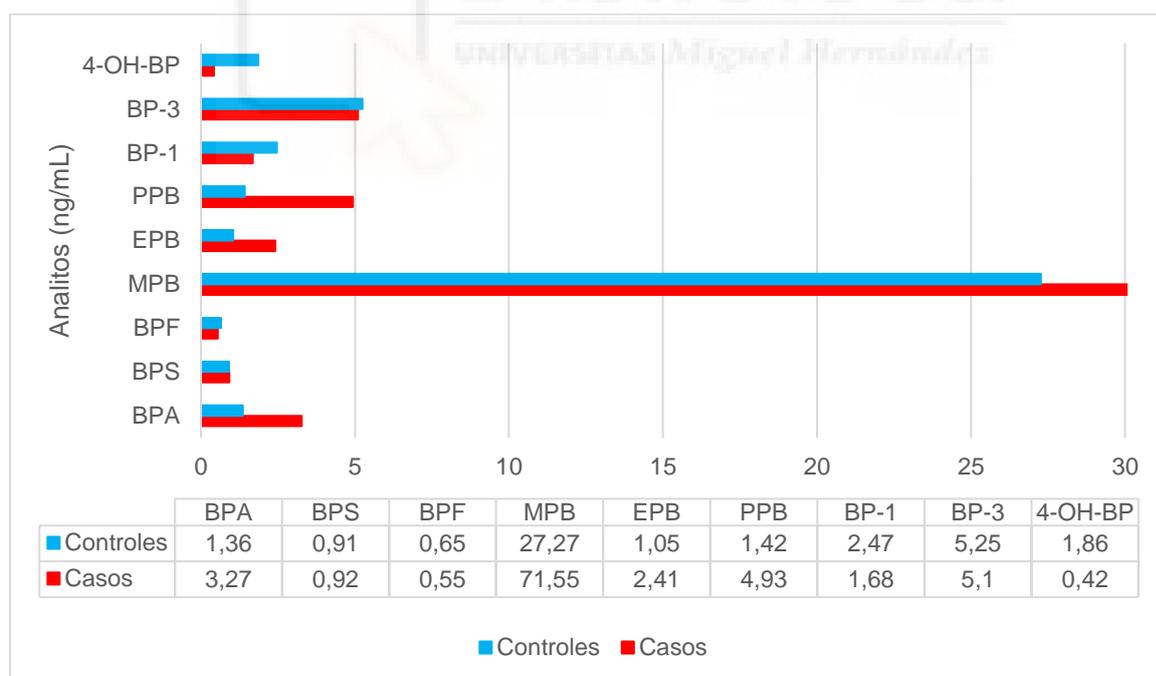


Figura 2: Concentración de fenoles en las muestras (ng/ml). BPA: bisfenol A. BPS: bisfenol S. BPF: bisfenol F. MPB: metilparabeno. EPB: etilparabeno. PPB: propilparabeno. BP-1: benzofenona 1. BP-3: benzofenona 3. 4-OH-BP: 4-hidroxibenofenona.

En la tabla 3, se encuentra recogida la correlación entre los parámetros antropométricos y los fenoles a los que está expuesta nuestra población.

	BPA	BPS	BPF	MPB	EPB	PPB	BP-1	BP-3	4-OH-BP
IMC (kg/cm ²)	-18.6799*	0.7507	-0.8319	-30.1459	-0.392	-4.0041	-3.6713*	-11.9589*	-0.1255
IMT (kg/cm ³)	22.7333*	-1.1554	1.1671	44.0535*	0.9991	6.6575*	4.9864*	17.824*	-0.1152
Perímetro de cintura (cm)	5.015*	-0.2312	0.1505	3.7536	-0.0212	1.487	1.0078*	3.583*	0.0073
Masa Grasa (%)	2.639*	-0.0956	0.1016	3.259	1.0791*	-0.3024	0.5084*	0.7097	0.0987

Tabla 3. Análisis de correlación entre parámetros antropométricos y detección de DE en orina.

En negrita y con asterisco, las asociaciones que resultaron significativas ($p < 0,05$); BPA: bisfenol A. BPS: bisfenol S. BPF: bisfenol F. MPB: metilparabeno. EPB: etilparabeno. PPB: propilparabeno. BP-1: benzofenona 1. BP-3: benzofenona 3. 4-OH-BP: 4-hidroxibenofenona.

El IMC presentó una asociación negativa con la exposición a los fenoles, resultando significativa la asociación entre esta medida y el BPA (-18,7), el BP-1 (-3,7) y el BP-3 (-11,9). Sin embargo, el índice de masa triponderal presentó una relación mayoritariamente positiva con la concentración de los analitos en orina, siendo significativa la asociación entre el IMT y el BPA (22,7), el MPB (44,1), el PPB (6,7), el BP-1 (5) y el BP-3 (17,8), relacionándose la exposición con el aumento de esta medida (Figura 3). Así mismo, también fueron significativas las relaciones entre el perímetro de cintura y los niveles de BPA, BP-1 y BP-3 (con valores de 5, 1 y 3,6, respectivamente), y entre el porcentaje de masa grasa y los niveles de BPA (2,6), EPB (1,1) y BP-1. (0,5). Esto evidencia, por tanto, que una exposición incrementada a determinados DEs implica un aumento del valor del IMT, el perímetro de la cintura y el porcentaje de masa grasa, junto con una disminución del IMC.

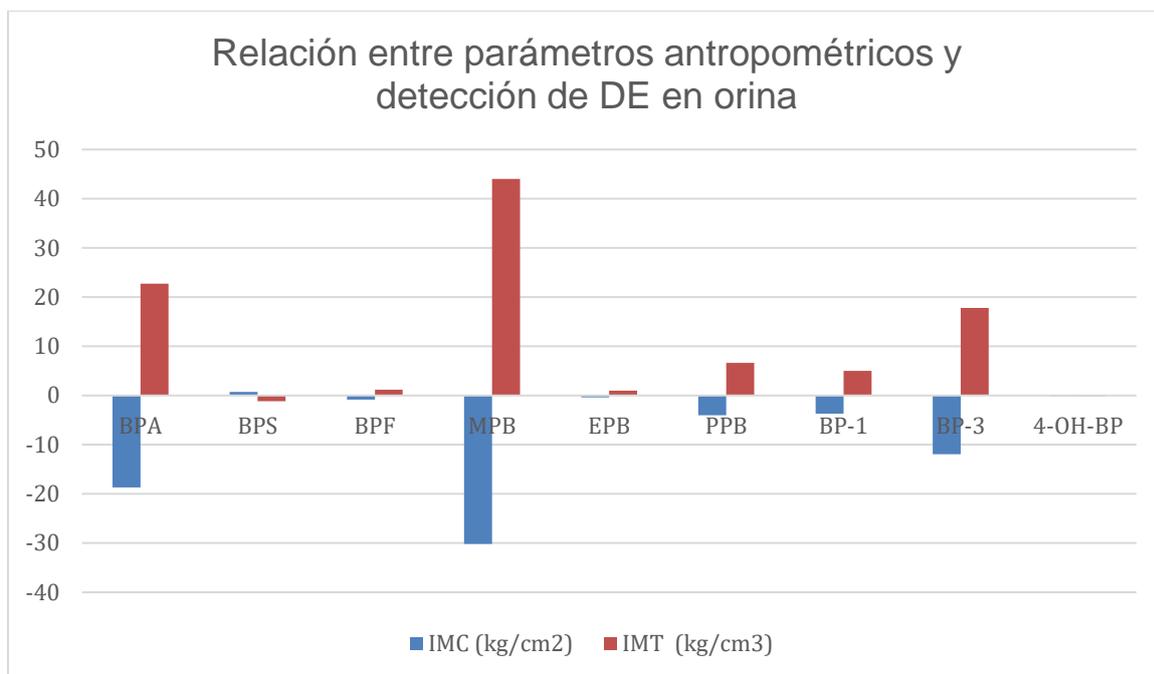


Figura 3: Relación entre DE en orina y parámetros antropométricos (IMC, IMT).

DISCUSIÓN

En este estudio sobre la exposición de la población pediátrica alicantina a DE, se ha objetivado una alta prevalencia de DE en orina y una relación entre el IMT, la masa grasa y el perímetro de la cintura con la exposición a fenoles.

Nuestra población de estudio se caracteriza por presentar características demográficas homogéneas. En primer lugar, la mayoría se encuentra en la misma franja de edad, entre los diez y los quince años, caracterizándose este periodo y los que acontecen por brindarnos una población en su mayoría prepuberal. Además, resulta equitativa la distribución por sexos, pues encontramos la misma proporción de niños y niñas.

Los pacientes con obesidad presentaron valores más elevados de IMT, porcentaje de masa grasa, circunferencia de cintura y peores indicadores metabólicos, como niveles más bajos de colesterol HDL y mayores valores de insulina y HOMA, lo que sugiere una condición metabólica desfavorable en este grupo. Estas observaciones refuerzan la relevancia de estas métricas como marcadores clave en la evaluación del riesgo metabólico asociado con la obesidad pediátrica.

En cuanto a la relación entre la exposición a DE y los parámetros antropométricos, la asociación es claramente positiva con el IMT, de modo que, a mayor DE detectado, mayor IMT. Esta asociación se ha detectado en al menos un fenol de cada categoría, BPA, MPB y BP3 y sugeriría un posible efecto obesógeno de dichas sustancias. Del mismo modo, la relación hallada entre porcentaje de masa grasa y el perímetro de la cintura con la exposición a BPA, BP1, BP3 y EPB, sugieren que la exposición a DE puede desempeñar un papel relevante en la alteración del metabolismo y la acumulación de grasa corporal en la infancia. Algunos estudios establecen relaciones claras entre la concentración de fenoles, la circunferencia de la cintura y el IMC, así como la presión arterial sistólica y diastólica, aumentando estas mediciones a medida que aumentaban las concentraciones. Así, la población infantil estudiada por Amin et. Al (2018) que estuvo expuesta a concentraciones superiores de BPA presentó un riesgo de padecer obesidad 12,4 veces mayor que el grupo control(13).

El hecho de que, en nuestro estudio, estos hallazgos hayan sido contrarios en el caso del IMC podría deberse a la falta de precisión de dicho parámetro para estimar grasa corporal(14). Kim et. Al (2022) estudiaron el impacto combinado de múltiples exposiciones en la población pediátrica, adolescente y adulta de Corea, sin encontrarse asociaciones estadísticamente significativas entre la exposición a estas sustancias químicas en los niños y las niñas y el IMC. Sin embargo, se observó una relación positiva y significativa conforme avanzaba la edad (adolescentes y población adulta), por lo que los análisis se relacionaron directamente con el IMC en estos grupos, pero no en la población infantil (15). Tampoco encontró el estudio CHAMACOS relaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones urinarias de fenoles (BPA principalmente) y el IMC en la población de menos de 9 años, convirtiéndose esta relación en significativa a partir de esta edad, asociándose entonces una mayor exposición a BPA con un IMC más elevado(16).

Por otro lado, el estudio publicado por Gálvez-Ontiveros et. al en 2023, estudió los niveles de bisfenoles en la orina, las uñas y la saliva de la población infantil y su asociación con el sobrepeso y la obesidad. Las uñas fueron la muestra biológica con mayor concentración de

fenoles, encontrándose las concentraciones más altas en los sujetos con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, en la orina, el grupo control (definido también por IMC) fue el que presentó mayores concentraciones de analitos, aunque sin diferencias significativas. Por tanto, los resultados de este estudio, similares a los nuestros, concluyen la concentración de fenoles en la orina se relacionaba de manera inversa con el IMC (17).

El IMT, sin embargo, ha demostrado ser más preciso para estimación del exceso de grasa en población pediátrica, correlacionándose positivamente con el incremento del perímetro abdominal, el aumento de los niveles de insulina y el índice HOMA insulinoresistencia, y la disminución de los niveles de colesterol HDL, implicando en última instancia una mejor distinción entre masa grasa y magra. (14)

Por otro lado, resulta llamativa la exposición mixta y universal a DE de nuestros participantes. Las vías de exposición de la población infantil a sustancias disruptoras endocrinas son múltiples, encontrándose las principales en las actividades domésticas: consumo de agua y alimentos, productos de cuidado personal e incluso a través de la ingestión e inhalación de polvo contaminado. La infancia y adolescencia se caracterizan por ser periodos críticos de vulnerabilidad, pues en estas etapas existe una exposición mayor en relación con el peso corporal de los sujetos, además de tener lugar un crecimiento y desarrollo rápido de órganos y sistemas. Esta condición confiere a nuestra población de estudio una especial susceptibilidad ante estas sustancias, pudiendo tener la exposición masiva a DEs consecuencias irreversibles (2).

Por tanto, los DEs son sustancias a las cuales estamos expuestos a través de varias vías, además de presentarse en nuestro medio de forma simultánea, pudiendo tener la exposición múltiple efectos aditivos, antagónicos o sinérgicos con las vías de señalización de nuestro sistema endocrino. Así, existen sustancias que pueden mimetizar, antagonizar o alterar el metabolismo hormonal, e incluso modular la cantidad y disponibilidad de receptores hormonales disponibles.

La repercusión de estos DE es múltiple. En lo referido a la fisiopatología del acúmulo de grasa, ésta se debe a que bisfenoles, parabenos y algunos pesticidas son capaces de aumentar la adipogénesis y acumulación lipídica mediante su unión y activación de receptores activados por el proliferador de peroxisomas alfa y gamma del preadipocito (PPAR)(15). Estudios in vitro han demostrado que los bisfenoles son capaces de interactuar con el receptor estrogénico de las células madre adiposas, además de aumentar la transcripción de genes cruciales en la adipogénesis (DLK, C/EBPalfa, PPAR γ y LPL), consiguiendo, en última instancia, una potenciación y mejoría de la vía hasta el adipocito maduro(17).

Así mismo, las benzofenonas, utilizadas en cosmética como filtros de radiación ultravioleta, han demostrado mediante estudios con células madre su capacidad para inducir la adipogénesis mediante la transcripción génica de biomarcadores relacionados con este proceso, adiponectina y otras proteínas relacionadas con la movilización de lípidos durante su síntesis, como la FABP4. Además, de forma similar a los otros compuestos, el estudio de Shin et. al demostró un aumento significativo no sólo de los biomarcadores mencionados anteriormente, sino también de los niveles del receptor hormonal PPAR γ , encargado de regular la adipogénesis(18).

Entre las limitaciones de nuestro estudio, se encuentra el tamaño muestral pequeño que puede limitar las posibilidades de establecer relaciones estadísticamente significativas entre la concentración de DEs y los marcadores del estado metabólico en nuestra población. Por otro lado, los fenoles analizados se caracterizan por tener una vida media corta(16), por lo que las muestras recogidas no son representativas de una exposición a largo plazo, pese a que asumimos la elevada probabilidad de que la población infantil, dadas sus características de dependencia, esté expuesta a unas condiciones similares en los próximos años. Además, al utilizar sólo orina, obviamos las concentraciones de estas sustancias en otras muestras para investigación(17).

No obstante, cabe destacar que se trata de un estudio en población infantil, siendo de los pocos que valoran la exposición combinada a múltiples DE y permitiendo una evaluación más realista de las consecuencias en la salud de esta población.

Además, incorpora datos de un amplio rango de edades, estando representadas las distintas etapas del desarrollo pediátrico. Dadas las condiciones de vulnerabilidad de este grupo y la exposición masiva a productos con estos compuestos, analizar la repercusión en este rango de edades es una de las fortalezas de nuestro estudio, pues son múltiples los productos a los cuales se expone de forma indirecta la población pediátrica (bisfenoles en los envases de productos alimentarios, superficies e incluso en el polvo, parabenos en productos cosméticos y farmacéuticos, benzofenonas en perfumes, productos de cuidado personal y cremas de protección solar, entre otros), (16,18,19)

En conjunto, nuestros hallazgos subrayan la necesidad de intervenciones dirigidas tanto a la promoción de hábitos saludables, como la dieta mediterránea y la actividad física, como a la reducción de la exposición a sustancias químicas ambientales asociadas con el desarrollo de obesidad. Asimismo, el estudio destaca la importancia de incorporar la medición de DE como parte de las evaluaciones de riesgo en población pediátrica, particularmente en aquellos con obesidad o riesgo metabólico elevado.

CONCLUSIONES

1. Los productos de uso cotidiano contienen DEs que pueden alterar significativamente la salud metabólica de la población.
2. Nuestra población de estudio experimenta una exposición masiva a DEs, siendo el MPB la sustancia que más se detecta y en mayor concentración.
3. Los niños con obesidad presentan mayores niveles de exposición a DEs en comparación con los controles normopeso.

4. El IMT se relaciona de manera directa con la exposición a DEs, aumentando este parámetro a medida que aumentaban las concentraciones de analitos en orina.
5. El IMC se relaciona de manera inversa con la exposición a DEs, disminuyendo sus valores con la exposición.
6. Los estudios demuestran que la infancia es un periodo especialmente vulnerable a la exposición a estas sustancias debido a las características anatómicas y fisiológicas del crecimiento.
7. La exposición a DE se relaciona con el acúmulo de grasa probablemente por activación de vías íntimamente relacionadas con la adipogénesis y acumulación lipídica e interfiere en el equilibrio hormonal.
8. La literatura disponible refleja discrepancias en las asociaciones entre DEs y medidas antropométricas, por lo que se requieren estudios con mayor tamaño muestral en las diferentes etapas de la infancia.
9. Es fundamental implementar y fortalecer medidas de control para reducir la exposición universal a DEs obesógenos, especialmente en grupos vulnerables como la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disruptor endocrino. Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria [Internet]. [cited 2024 Dec 15]. Available from: <https://acsa.gencat.cat/es/detall/article/Disruptor-endocrino>
2. Fossa AJ, Manz KE, Papandonatos GD, Chen A, La Guardia MJ, Lanphear BP, et al. A randomized controlled trial of a housing intervention to reduce endocrine disrupting chemical exposures in children. *Environ Int.* 2024 Sep 1;191:108994.
3. Chitakwa N, Alqudaimi M, Sultan M, Wu D. Plastic-related endocrine disrupting chemicals significantly related to the increased risk of estrogen-dependent diseases in women. *Environ Res.* 2024 Jul 1;252:118966.
4. El bisfenol A en los alimentos constituye un riesgo para la salud | EFSA [Internet]. [cited 2024 Dec 15]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/es/news/bisphenol-food-health-risk>
5. Servicio de Comunicación, Marketing y Atención al Estudiantado » Los bisfenoles utilizados en la fabricación de productos como alternativas 'seguras' al BPA suponen un riesgo para la salud, según un estudio de la UMH [Internet]. [cited 2024 Dec 15]. Available from: <https://comunicacion.umh.es/2024/09/09/los-bisfenoles-utilizados-en-la-fabricacion-de-productos-como-alternativas-seguras-al-bpa-suponen-un-riesgo-para-la-salud-segun-un-estudio-de-la-umh/>
6. Darbre PD. Human exposure and uptake into human tissues. *Personal Care Products and Human Health.* 2023 Jan 1;139–90.
7. 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. *Reproductive Toxicology.* 2016 Jan 1;59:89–95.
8. Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Søbørg T, Frederiksen H, Schlumpf M, et al. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Androl* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2024 Dec

- 15];35(3):424–36. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2605.2012.01280.x>
9. Demografía y población - Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana - Generalitat Valenciana [Internet]. [cited 2025 Jan 11]. Available from:
<https://pegv.gva.es/es/temas/demografiaypoblacion>
 10. www.nutricionprecision.com. Cuestionario de adhesión a la Dieta Mediterránea en niños y adolescentes. [cited 2024 Dec 16]; Available from:
<https://www.nutricionprecision.com/kidmed-2019-actualizacion-del-cuestionario-kidmed-36.html>
 11. (PDF) Crecimiento y desarrollo: actividad física. Estimación del nivel de actividad física mediante el Test Corto Krece Plus. Resultados en la población española [Internet]. [cited 2024 Dec 16]. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/285845116_Crecimiento_y_desarrollo_actividad_fisica_Estimacion_del_nivel_de_actividad_fisica_mediante_el_Test_Corto_Krece_Plus_Resultados_en_la_poblacion_espanola
 12. Carrascosa A, Mesa J. Estudio Longitudinal de Crecimiento Barcelona 1995-2017. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Dec 12];65(6):311–3. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-estudio-longitudinal-crecimiento-barcelona-1995-2017-S2530016418301058>
 13. Amin MM, Ebrahim K, Hashemi M, Shoshtari-Yeganeh B, Rafiei N, Mansourian M, et al. Association of exposure to Bisphenol A with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2024 Dec 20];29(1):94–106. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09603123.2018.1515896>
 14. Palomo Atance E, Caballero Mora FJ, Espadas Maciá D, Marbán Calzón M, Sevilla Ramos P, García Villaescusa L, et al. Índice de masa triponderal y marcadores de riesgo metabólico en niños y adolescentes con obesidad. *Med Clin (Barc)* [Internet].

- 2023 May 12 [cited 2024 Dec 20];160(9):379–84. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-indice-masa-triponderal-marcadores-riesgo-S0025775322006224>
15. Kim B, Park B, Kim CH, Kim S, Park B. Association between endocrine-disrupting chemical mixture and metabolic indices among children, adolescents, and adults: A population-based study in Korea. *Environmental Pollution*. 2022 Dec 15;315:120399.
 16. Perng W, Cantoral A, Soria-Contreras DC, Betanzos-Robledo L, Kordas K, Liu Y, et al. Exposure to obesogenic endocrine disrupting chemicals and obesity among youth of Latino or Hispanic origin in the United States and Latin America: A lifecourse perspective. *Obesity Reviews* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Dec 19];22(S3):e13245. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13245>
 17. Gálvez-Ontiveros Y, Moscoso-Ruiz I, Almazán Fernández de Bobadilla V, Monteagudo C, Giménez-Martínez R, Rodrigo L, et al. Levels of Bisphenol A and its analogs in nails, saliva, and urine of children: a case control study. *Front Nutr*. 2023 Aug 14;10:1226820.
 18. Shin JC, Lee E, An S, Jin SH, Ha J, Choi WJ, et al. Benzophenone-3 and benzophenone-8 exhibit obesogenic activity via peroxisome proliferator-activated receptor γ pathway. *Toxicology in Vitro*. 2020 Sep 1;67:104886.
 19. Xu X, Wu H, Terry PD, Zhao L, Chen J. Impact of Paraben Exposure on Adiposity-Related Measures: An Updated Literature Review of Population-Based Studies. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jan 2];19(23):16268. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9740922/>

ANEXOS

1. Escala de adherencia a la dieta mediterránea de KidMed

Toma una fruta diaria.	+1
Toma más de una fruta diaria.	+1
Toma verduras frescas o cocinadas regularmente todos los días.	+1
Toma verduras frescas o cocinadas más de una vez al día.	+1
Toma pescado \geq 2-3 veces por semana.	+1
Consume en restaurantes de comida rápida \geq 1 vez por semana.	-1
Toma legumbres más de 1 vez por semana.	+1
Consume pasta o arroz integral casi a diario (\geq 5 veces a la semana).	+1
Desayuna un cereal o derivado integrales.	+1
Toma frutos secos \geq 2 veces por semana.	+1
Consume aceite de oliva.	+1
No desayuna a diario.	-1
Desayuna un producto lácteo.	+1
Desayuna bollería industrial.	-1
Toma 2 yogures y/o queso a diario.	+1
Toma dulces y golosinas varias veces al día.	-1

Tabla 4. Escala de KidMed. Interpretación: Rango puntuación: 0-12. Puntuación \geq 8: Calidad dietética óptima. Puntuación 4-7: Calidad dietética intermedia, necesita implementar mejoras. Puntuación \leq 3: Calidad dietética muy baja.

2. Escala Krece Plus del nivel de actividad física

¿Cuántas horas ves la televisión o juegas a videojuegos diariamente?	Puntuación
0 horas	5
1 hora	4
2 horas	3
3 horas	2
4 o más horas	1
¿Cuántas horas dedicas a actividades deportivas a la semana?	Puntuación
0 horas	0
1 hora	1
2 horas	2
3 horas	3
4 o más horas	4

Tabla 5: Escala Krece Plus del nivel de actividad física. Valoración del test en niños: bueno (9-10 puntos), regular (6-8 puntos) y malo (≤ 5 puntos). Valoración del test en niñas: bueno (8-10 puntos), regular (5-7 puntos) y mal nivel de actividad física (≤ 4 puntos).