



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA PUBERTAD
PRECOZ EN CASTILLA Y LEÓN”**

Autora: Irati Vadillo Nacarino

Tutora: Gema Ruiz López del Prado

CURSO 2019/2020

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1: TIPOS DE PUBERTAD PRECOZ.	8
ILUSTRACIÓN 2: PORCENTAJE DE PP ENTRE 2004-2018 POR PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN.....	15
ILUSTRACIÓN 3: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN ÁVILA ENTRE 2004-2018.....	17
ILUSTRACIÓN 4: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN BURGOS ENTRE 2004-2018.	17
ILUSTRACIÓN 5: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN LEÓN ENTRE 2004-2018.....	18
ILUSTRACIÓN 6: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN EL BIERZO ENTRE 2004-2018.	18
ILUSTRACIÓN 7: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN PALENCIA ENTRE 2004-2018.	19
ILUSTRACIÓN 8: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN ZAMORA ENTRE 2004-2018.	19
ILUSTRACIÓN 9: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN SALAMANCA ENTRE 2004-2018.....	20
ILUSTRACIÓN 10: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN SEGOVIA ENTRE 2004-2018.....	20
ILUSTRACIÓN 11: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN SORIA ENTRE 2004-2018.....	21
ILUSTRACIÓN 12: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN VALLADOLID OESTE ENTRE 2004-2018.....	21
ILUSTRACIÓN 13: GRÁFICO CON NÚMERO DE CASOS ABSOLUTOS DE PP EN VALLADOLID ESTE ENTRE 2004-2018.....	22

ILUSTRACIÓN 14: GRÁFICA DE TENDENCIA GLOBAL DE CASOS DE PP POR PROVINCIAS ENTRE 2004-2018 EN CASTILLA Y LEÓN. 22

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: MEDIA Y PORCENTAJE DE PP ENTRE 2004-2018 DESGLOSADO POR PROVINCIAS DE CASTILLA Y LEÓN. 15

TABLA 2: NÚMERO ABSOLUTO Y PORCENTAJE TOTAL DE NIÑOS Y NIÑAS DIAGNOSTICADOS DE PP EN CASTILLA Y LEÓN ENTRE 2004 Y 2018. 16

ÍDE ABREVIATURAS

BPA: Bisfenol A

EDC: Endocrine Disrupting Chemicals

EE.UU.: Estados Unidos

IMC: Índice de masa corporal

PP: Pubertad precoz

PPC: Pubertad precoz central

PPP: Pubertad precoz periférica

PVC: Policloruro de vinilo

SEEP: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

SNC: Sistema nervioso central

PUBERE: Registro nacional de Pubertad Precoz Central

CONTENIDO

I.	RESUMEN.....	5
II.	ABSTRACT	6
III.	INTRODUCCIÓN.....	7
	a. Pubertad Precoz.....	7
	b. Disruptores endocrinos y pubertad precoz.....	10
IV.	OBJETIVOS	12
	a. General.....	12
	b. Específicos	12
V.	MATERIAL Y MÉTODO	13
	a. Descripción del estudio.....	13
	b. Recogida de datos	13
	c. Definición de caso de pubertad precoz (PP).....	13
	d. Análisis estadístico.....	13
	e. Autorizaciones y aspectos ético-legales.....	14
VI.	RESULTADOS.....	14
	a. Pacientes diagnosticados de PP (Pubertad Precoz) por gerencias de área de Castilla y León.	14
	b. Pacientes diagnosticados de PP por sexo en Castilla y León.	16
	c. Tendencia por provincia de pacientes diagnosticados de PP en CyL.	16
VII.	DISCUSIÓN.....	23
VIII.	CONCLUSIONES.....	28
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	29

I. RESUMEN

Introducción: En las últimas décadas se ha observado un incremento en el número total de casos de pubertad precoz (PP) a nivel mundial. Este hecho se ha relacionado con muchos factores desencadenantes como la obesidad, la raza, o los disruptores endocrinos, siendo estos últimos unas sustancias químicas capaces de provocar alteraciones en el sistema endocrino y cuya principal fuente de exposición en los humanos es la alimentación. Los estudios sobre la influencia de los nutrientes en el adelanto de la edad de inicio de la pubertad nos alertan de este cambio fisiológico. Sin embargo, desconocemos si estos cambios epidemiológicos también afectan a la población infantil de Castilla y León.

Objetivos: Analizar la evolución de la pubertad precoz y su distribución en relación a la localización geográfica y el sexo en la comunidad de Castilla y León entre 2004 y 2018.

Métodos: Estudio epidemiológico descriptivo transversal realizado en la Comunidad Autónoma de Castilla y León para analizar la evolución de la pubertad precoz entre los años 2004 y 2018. Los casos fueron obtenidos de la base de datos de MEDORA (Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria de Castilla y León) y se incluyeron los diagnósticos de PP de niñas y niños con edades de ≤ 8 y < 9 años respectivamente.

Resultados: Se registraron un total de 6.152 casos de PP entre 2004 y 2018 en la comunidad de Castilla y León, de los cuales el 92% fueron niñas y el 8% niños. Los valores más altos se registraron en Valladolid Oeste con un máximo de 195 casos registrados en el año 2017 y con una media de 83 casos por año, seguido de León (68,47 casos) y Burgos (65,81 casos). Los valores más bajos se vieron en Soria (17,30 casos) y Segovia (17,35 casos).

Conclusiones: Se observó un aumento del número total de casos de pubertad precoz en la comunidad de Castilla y León desde el 2004 hasta 2018, con claro predominio en el sexo femenino (relación 11:1). La mayor prevalencia se dio en Valladolid Oeste seguida de León. Se deberían desarrollar nuevos estudios sobre el papel de los disruptores endocrinos en la alteración hormonal a través de su presencia en la alimentación.

Palabras clave: Pubertad Precoz, disruptores endocrinos.

II. ABSTRACT

Introduction: Recent decades have seen an increase in the total number of cases of precocious puberty (PP) worldwide. This fact has been related to many triggers such as obesity, race, or endocrine disruptors, the latter being chemicals capable of causing alterations in the endocrine system and whose main source of exposure in humans is food. Studies about the influence of nutrients in early onset of puberty alert us to this physiological change. However, we do not know if these changes also affect the child population of Castilla Y León.

Objective: To analyze the evolution of precocious puberty and its distribution in relation to geographical location and sex in the community of Castilla y León between 2004 and 2018.

Methods: Cross-sectional descriptive epidemiological study carried out in the Autonomous Community of Castilla y León to analyse the evolution of early puberty between 2004 and 2018. The cases were obtained from MEDORA (Electronic Primary Care Medical Record of Castilla y León) and included the PP diagnoses of girls and boys aged ≤ 8 and < 9 years respectively.

Results: A total of 6.152 cases of PP were registered between 2004 and 2018 in the community of Castilla y León, of which 92% were girls and 8% boys. The highest values were recorded in West Valladolid with a maximum of 195 cases recorded in 2017 and an average of 83 cases per year, followed by León (68,47 cases) and Burgos (65,81 cases). The lowest values were seen in Soria (17,30 cases) and Segovia (17,35 cases).

Conclusions: An increase in the total number of cases of precocious puberty was observed in the community of Castilla y León from 2004 to 2018, with the clear predominance of females (ratio 11:1). The highest prevalence was in West Valladolid followed by León. New studies should be developed on the role of endocrine disruptors in hormonal alteration through their presence in food.

Key Words: Precocious Puberty, Endocrine Disruptors.

III. INTRODUCCIÓN

a. Pubertad Precoz

La pubertad es el proceso biológico en el que se da el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la maduración de los órganos sexuales, por lo que al final de esta etapa se alcanza la capacidad reproductiva además del pico de masa ósea, grasa y muscular y la talla adulta. Es la fase de transición entre la infancia y la edad adulta. Este hecho está regulado por factores neuroendocrinos y hormonales que a su vez se encuentran modulados por factores genéticos y ambientales, como alimentación y ejercicio, estrés o factores sociales y psicológicos, ritmo circadiano y horas de luz, y disruptores endocrinos ambientales. La edad de inicio normal se encuentra entre los 8 y 13 años en niñas y los 9 y 14 años en niños con la aparición de la telarquía y el aumento del tamaño testicular respectivamente (1)(2).

El inicio temprano de la pubertad se denomina pubertad precoz, y se considera como tal con la aparición del desarrollo mamario antes de los 8 años en niñas, y el aumento del volumen testicular igual o superior a los 4 ml en los niños antes de los 9 años y, se debe dar acompañado de una aceleración del crecimiento y la edad ósea. Además, para su correcto diagnóstico este proceso debe ser progresivo y basarse en valores hormonales y hallazgos radiológicos, no solo clínicos y puntuales, dado que puede ser confundida con otras variantes de lo que se encuentra dentro del desarrollo puberal normal o dentro de formas de desarrollo puberal temprano (1)(2).

Podemos distinguir dos tipos de pubertad precoz, central o dependiente de gonadotropinas (PPC) y periférica o independiente de gonadotropinas (PPP) (1).

La pubertad precoz central se da como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, que se puede producir por anomalías en el sistema nervioso central (SNC) por lesiones congénitas (malformaciones) o adquiridas (tumores, parálisis cerebral, etc.), o sin lesiones en el SNC, por razones secundarias a otras alteraciones hormonales o por causas idiopáticas, siendo esta última la más común (1)(2).

En la pubertad precoz periférica no encontramos la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal entre las causas, si no que el motivo de esta alteración es una secreción de esteroides gonadales independientes de las gonadotropinas que ocurre como consecuencia de trastornos genéticos (hiperplasia suprarrenal congénita,

síndrome de McCune-Albright, etc.), tumores o de factores reversibles (quistes ováricos, hipotiroidismo primario, esteroides sexuales congénitos, etc.) (1).

La forma más frecuente de pubertad precoz es la central, de las niñas, menos del 10% padece pubertad precoz periférica (1).

CLASIFICACIÓN DEL ADELANTO PUBERAL
1. PUBERTAD PRECOZ
1.1. Dependiente de gonadotropinas o central <ul style="list-style-type: none">• Idiopática, familiares.• Anomalías de SNC<ul style="list-style-type: none">○ Congénitas: hidrocefalia, hamartomas, displasia septóptica, mielomeningocele, quistes supraselares.○ Adquiridas: infecciones, granulomas, TCE, radiación, HTIC.○ Tumores: astrocitoma, craneofaringioma, ependimoma, gliomas, neurofibromatosis.• Secundarias a otras alteraciones hormonales: exposición crónica a esteroides sexuales (como en la hiperplasia suprarrenal congénita).
1.2. Independiente de gonadotropinas o periférica <ul style="list-style-type: none">• Trastornos genéticos:<ul style="list-style-type: none">○ Hiperplasia suprarrenal congénita.○ Pubertad precoz familiar independiente de gonadotropinas en varón (testotoxicosis).○ Síndrome de McCune-Albright.• Tumores<ul style="list-style-type: none">○ Secretores de esteroides sexuales (adenoma, carcinoma adrenal...)○ Secretores de gonadotropinas (hepatoblastoma, coriocarcinoma...)○ Ováricos (carcinoma, cistoadenoma, gonadoblastoma, de células granulosas...)○ Testiculares (células de Leydig).• Formas reversibles: hipotiroidismo primario, hiperplasia suprarrenal congénita, esteroides sexuales exógenos, iatrogénicas, quistes ováricos.
2. OTRAS FORMAS DE DESARROLLO PUBERAL TEMPRANO
<ul style="list-style-type: none">• Telarquia precoz• Menarquia precoz• Adrenarquia precoz• Desarrollo sexual inapropiado para el sexo
TCE: traumatismo craneoencefálico; HTIC: hipertensión intracraneal; SNC: sistema nervioso central

Ilustración 1. Tipos de pubertad precoz. Adaptación de Temboursy Molina MC. Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009.

A lo largo de los años, y desde el siglo pasado la edad de la pubertad ha ido disminuyendo en todo el mundo. En la década de los noventa y en los años posteriores, varios estudios de los Estados Unidos informaron sobre una disminución en la edad de inicio de desarrollo de los senos en niñas en comparación con mediados del siglo XX

que se hacía persistente, y con los datos recogidos durante el siglo, en 2007 expertos sugirieron una tendencia anticipada hacia el desarrollo mamario durante la segunda mitad del mismo (3). En 2010 un estudio realizado en EE.UU. concluyó que en sus resultados se mostraba como la edad de inicio puberal había disminuido en comparación con hace 10 y 30 años (4).

Desde hace tiempo se sugiere que la incidencia de la pubertad precoz es cada vez mayor, a nivel mundial este hecho se muestra en diferentes estudios, uno de ellos realizado en niños coreanos en el que se evaluó la incidencia y la prevalencia anual de la PPC entre el 2004 y 2010, mostró un aumento en la incidencia anual de la misma con respecto a los últimos 7 años con resultados estadísticamente significativos, siendo este aumento mayor en niñas que en niños (5). Otro estudio realizado en Corea desde el año 2008 hasta el 2014 reveló también un aumento de la incidencia y las tasas de prevalencia de la PPC tanto en niños como en niñas durante el periodo de estudio (6).

A nivel europeo existen también otros estudios que apoyan los resultados anteriores, aunque los resultados no son muy concluyentes ni significativos o están sesgados (3). En general, en Europa los estudios registrados sobre pubertad precoz son escasos. El primero estudio publicado sobre su incidencia y prevalencia a nivel nacional fue en 2005 en Dinamarca. Este estudio se basó en datos obtenidos de los registros nacionales desde 1993 hasta 2001 y se estimó que el 0,2% de las niñas y menos del 0,05% de los niños daneses desarrollaron alguna forma puberal precoz, y que la incidencia de la misma por año transcurrido fue constante durante el periodo de estudio, aunque se debe tener en cuenta que dentro de aceleración puberal se incluyeron la pubertad precoz central, adrenarquia prematura, telarquia prematura y pubertad temprana (7).

Sin embargo, la disminución en la edad de inicio puberal que vemos con los estudios en EE.UU. se mantiene y extiende en Europa como podemos ver en un estudio realizado en Copenhague, en el que se compararon dos cohortes de niñas, la primera fue estudiada entre los años 1991-1993 y la segunda corte desde el 2006 al 2008 (8). En 2018 otro estudio publicado en Dinamarca y realizado del 2012 al 2017 mostró que la menarquia se adelantó 3,6 meses en comparación de madre a hijas (9).

En España, se creó en el año 2008 el Registro Español de Pubertad Precoz y con él se diseñó PUBERE, un programa informático respaldado por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) con el que se conocieron los primeros datos epidemiológicos sobre pubertad precoz central en España (10). Más tarde, en

2010, se publicó el primer estudio en España al respecto. Este se realizó con los datos registrados desde 1997 hasta 2009 y en él se verificó que la pubertad precoz central es una enfermedad rara cuya incidencia y prevalencia es baja, y que el sexo femenino posee un riesgo 11 veces mayor que el masculino. La incidencia global en España en los años de estudio se evidenció en 5,66 casos por millón de personas y año a riesgo, con una incidencia anual entre 0,02 y 1,07 nuevos casos por 100.000. A su vez, en este mismo estudio se sugirió que los niños adoptados, tienen 25 veces más posibilidades de desarrollar PPC que la población nativa (11). Otros estudios realizados en países europeos como son Italia, Francia y Suecia, respaldan esta última idea (12) (13).

La variación en la edad de inicio de la pubertad que podemos observar en los diferentes países a lo largo de los años ha llevado a que a día de hoy la edad de referencia para considerar dicho adelanto como pubertad precoz sea diferente en EE.UU. y en Europa. De este modo, a pesar de que en los Estados Unidos se han adelantado los límites de edad en los últimos años, en Europa se siguen con los estándares tradicionales. Sin embargo, existen estudios que siguen poniendo en duda estos límites (14) (15).

b. Disruptores endocrinos y pubertad precoz

Desde hace varias décadas se ha visto como diversas sustancias químicas que se encuentran en el medio ambiente influyen en los seres humanos a nivel biológico y más concretamente a nivel del sistema endocrino, dando lugar a alteraciones hormonales que derivan en efectos adversos para la salud. A estos compuestos se les dio el nombre de “disruptores endocrinos” también nombrados como EDC por su denominación en Inglés (Endocrine Disrupting Chemicals) (16).

Estos compuestos, capaces de imitar la acción de hormonas endógenas y como consecuencia de inhibir la acción de estas, son capaces de provocar una alteración en la estructura y función del sistema endocrino dando lugar a algunos tipos de neoplasias, ciertos tipos de toxicidad, malformaciones, una disminución de la respuesta inmune y disfunciones del aparato reproductor. De hecho, se ha visto que los efectos más graves se dan en la descendencia de mujeres expuestas durante el embarazo y la lactancia a estas sustancias, incluso a dosis bajas (17).

Los disruptores endocrinos son un problema global de salud pública, tanto ambiental como humana. Hasta el momento se conocen alrededor de 85.000 sustancias químicas de etiología diversa con capacidad disruptora endocrina, entre los que se

encuentran los pesticidas, fungicidas, productos químicos de uso industrial, plastificantes, nonilfenoles, metales, agentes farmacéuticos y fitoestrógenos. (18). Por lo que, debido a su naturaleza, se pueden encontrar en muchos productos de uso cotidiano como botellas de plásticos, latas de metal, productos de limpieza, cosmética o juguetes. También, se sabe que algunos de ellos se acumulan en el tejido adiposo y en otros órganos por largos periodos de tiempo.

Las formas de exposición y vías de entrada de estos compuestos son muy diversas, pueden incorporarse a los seres humanos por vía dérmica, respiratoria, digestiva (alimentos y agua), y en caso de que una mujer tenga EDC acumulados en su cuerpo o esté siendo expuesta a ellos, podría transferirlos al feto a través de la placenta, o en diferente caso, al niño a través de la lactancia materna.

En lo que se refiere a las vías de exposición, una de ellas es la exposición ambiental por contacto con aire, agua y suelos que han sido contaminados por actividades industriales y rurales. Los hogares también son una potencial fuente de exposición, debido a la presencia de estructuras recubiertas con repelentes e insecticidas o lubricantes o pinturas entre otros. La presencia de productos elaborados con PVC, como moquetas o tuberías, o de productos de uso común como productos de limpieza y de higiene personal o cosméticos y cremas también son fuentes de exposición en el hogar. Hay que destacar que los bebés y niños tienen aún más predisposición a ser expuesto al llevarse comúnmente a la boca juguetes que contienen plastificantes. Otra forma de exposición podría ser la laboral, el contacto con estos productos se ve reflejado en trabajadores de sectores como la agricultura, la industria farmacéutica o en la industria del plástico. Por último, la forma de exposición más común y la principal a estas sustancias sería a través de la alimentación, por su acumulación en la cadena alimentaria (19).

Con todo esto, podemos afirmar que la exposición a estas sustancias es casi omnipresente, y por ende, es muy difícil evitarlos. Si se le suma que estas sustancias pueden ser bioacumulables en algunos casos y transmitidas por la placenta y la lactancia materna, sabiendo sus consecuencias son un importante factor de riesgo a controlar para la salud.

Entre las diferentes y múltiples sustancias que actúan como disruptores endocrinos y relacionadas con la alimentación encontramos el bisfenol A (BPA). Se trata de un plastificante que se usa para dar forma y aportar flexibilidad a los productos plásticos, que puede filtrarse desde estos a la cadena alimenticia, sobre todo cuando se

utiliza para almacenar alimentos y bebidas calientes. Y aunque en este caso, este es excretado por orina en un plazo de 24 horas y por ello no se acumula en los tejidos, como bien es sabido que otros EDC hacen, es continuamente utilizados y hay una amplia exposición al mismos (18).

Unos de los efectos más estudiados del bisfenol A es su papel en la pubertad precoz, sin embargo, los resultados entre los diferentes estudios existentes dan lugar a controversia y a conclusiones confusas. Pero a pesar de no saber con exactitud las causas del inicio precoz de la pubertad, descartando las de etiología orgánica, y teniendo en cuenta que la edad de inicio de la pubertad depende tanto de factores genéticos como ambientales como son la nutrición y el origen étnico, se ha mostrado un aumento de la misma a lo largo de los años a nivel mundial (20) (8).

En este estudio se pretenden analizar los datos sobre pubertad precoz en la comunidad autónoma de Castilla y León, analizando su evolución durante un periodo de tiempo que permita conocer si la situación en España es equiparable a la de Europa o Estados Unidos.

IV. OBJETIVOS

a. General

- i. Analizar desde el punto de vista epidemiológico los casos de pubertad precoz en Castilla y León desde 2004 hasta 2018.

b. Específicos

- ii. Conocer la frecuencia media de pubertad precoz en Castilla y León y comparar con datos a nivel nacional.
- iii. Análisis de la tendencia de esta patología en Castilla y León en función de la provincia y del sexo.
- iv. Analizar la distribución geográfica de los casos en Castilla y León.
- v. Generar nuevas hipótesis de relación causal entre la PP y los disruptores endocrinos.

V. MATERIAL Y MÉTODO

a. Descripción del estudio

Estudio epidemiológico descriptivo transversal realizado en la Comunidad Autónoma de Castilla y León para analizar la evolución de la Pubertad Precoz entre los años 2004 y 2018.

b. Recogida de datos

Los datos para el presente estudio fueron recogidos de la base de datos de procesos clínicos de MEDORA, historia clínica electrónica de Atención Primaria de Castilla y León. Previamente se solicitó autorización por escrito vía email a la Dirección General de Sistemas de Información y Resultados en Salud de la Gerencia Regional de Salud para realizar dicha consulta.

c. Definición de caso de pubertad precoz (PP)

Pacientes diagnosticados de pubertad precoz (niñas \leq de 8 años y niños $<$ de 9 años) en MEDORA entre los años 2004 y 2018, desglosado por Gerencias de Área, sexo y año y que coincidan con los siguientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9):

- a. Diagnósticos incluidos:
 - vi. 259.1 Desarrollo sexual y pubertad precoces, no clasificados bajo otro concepto según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9).
- b. Diagnósticos excluidos:
 - vii. 255.2 Trastornos adrenogenitales
 - viii. 256.0 Hiperestrogenismo
 - ix. 256.1 Otras hiperfunciones ováricas

d. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan según su distribución de frecuencias. Mediante el test *Chi*-cuadrado de Pearson se ha analizado la asociación de las variables cuantitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 es mayor de un 20%, se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test Razón de

verosimilitud para variables con más de dos categorías. Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

e. Autorizaciones y aspectos ético-legales.

La información requerida fue proporcionada por parte del Servicio de Sistemas de Información al investigador principal de forma numérica (exclusivamente número de casos, nunca datos identificativos de los pacientes), para cumplir lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, asegurando el anonimato y confidencialidad de los datos a analizar. Conforme a este Reglamento, el tratamiento de los datos se realizó con fines estadísticos (artículo 9.2.j). Este artículo establece que en estos casos el tratamiento debe ser proporcional al objetivo perseguido, respetar en lo esencial el derecho a la protección de datos y establecer medidas adecuadas y específicas para proteger los intereses y derechos fundamentales del interesado.

VI. RESULTADOS

a. Pacientes diagnosticados de PP (Pubertad Precoz) por gerencias de área de Castilla y León.

En la tabla 1 se muestra la media del número de casos de pubertad precoz desglosado por las gerencias de área de las provincias de Castilla y León entre el 2004 y el 2018, y el porcentaje global.

Teniendo en cuenta la media de casos, la gerencia con mayor número de casos anuales es Valladolid Oeste y después León, Burgos y Valladolid Este. Con el menor número de casos totales se encuentra Soria.

Teniendo en cuenta los porcentajes, en Castilla y León la mayor prevalencia se da en Burgos y después Valladolid Oeste. Segovia es la gerencia con menor prevalencia.

MEDIA Y PORCENTAJE GLOBAL de PP entre 2004-2018		p-Valor
Ávila	30,64 (4.26%)	p < 0,001
Burgos	65,81 (17,66%)	
León	68,47 (12,93%)	
Ponferrada	23,67 (3.53%)	
Palencia	41,32 (9,04%)	
Salamanca	47,08 (11.23%)	
Segovia	17,35 (2.93%)	
Soria	17,30 (3.94%)	
Valladolid Oeste	83,00 (15,68%)	
Valladolid Este	62,90 (12.50%)	
Zamora	31,05 (6.79%)	

Tabla 1: Media anual y porcentaje de PP entre 2004-2018 desglosado por gerencias de Castilla y León.

A continuación, se representan los valores de los porcentajes globales de PP por gerencias de Castilla y León en un diagrama de barras.

Se puede observar que las gerencias con los valores más altos registrados y por encima del 10% son Valladolid Este, Valladolid Oeste, Salamanca, León y Burgos.

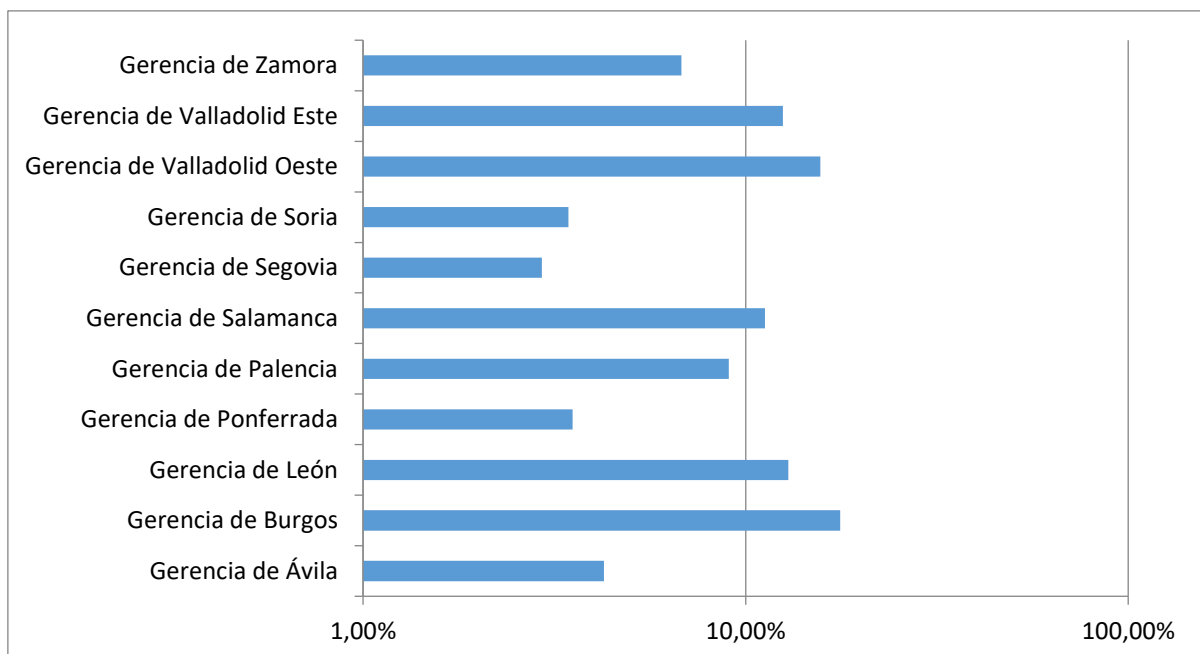


Ilustración 2: Porcentaje de PP entre 2004-2018 por gerencias de área de provincias de Castilla y León

b. Pacientes diagnosticados de PP por sexo en Castilla y León.

El número total de niños y niñas con los criterios diagnósticos de PP incluidos en el estudio fue de 6.152, de los cuales más del 90% corresponden al sexo femenino.

En la tabla 3 quedan representados los valores absolutos y el porcentaje total de niños y niñas diagnosticados de pubertad precoz en Castilla y León agrupados por edad y sexo.

El número total de casos de PP es mucho mayor en las niñas que en los niños, siendo la relación 11:1. Por otra parte, la edad de mayor prevalencia es la inferior a los 8 años en ambos sexos.

		edad <8	edad 8	Total
<i>pubertad precoz niñas</i>	n	4097	1566	5663
	%	92,5%	90,8%	
<i>pubertad precoz niños</i>	n	32	157	489
	%	7,5%	9,2%	
Total	n	4429	1723	6152

Tabla 2: Número absoluto y porcentaje total de niños y niñas diagnosticados de PP en Castilla y León entre 2004 y 2018.

c. Tendencia por provincia de pacientes diagnosticados de PP en Castilla y León.

Los datos sobre PP en referencia a las gerencias de área de Castilla y León se muestran a continuación en forma de gráficas.

En Ávila, se vio un aumento del número de casos de PP entre 2004 y el 2012, y durante esta etapa el mayor número de casos se observó en 2010 y en 2012. Después y hasta el 2017 disminuyen y estabilizan los casos totales y finalmente desde el 2017 hasta 2018 se produce un descenso de los mismos.

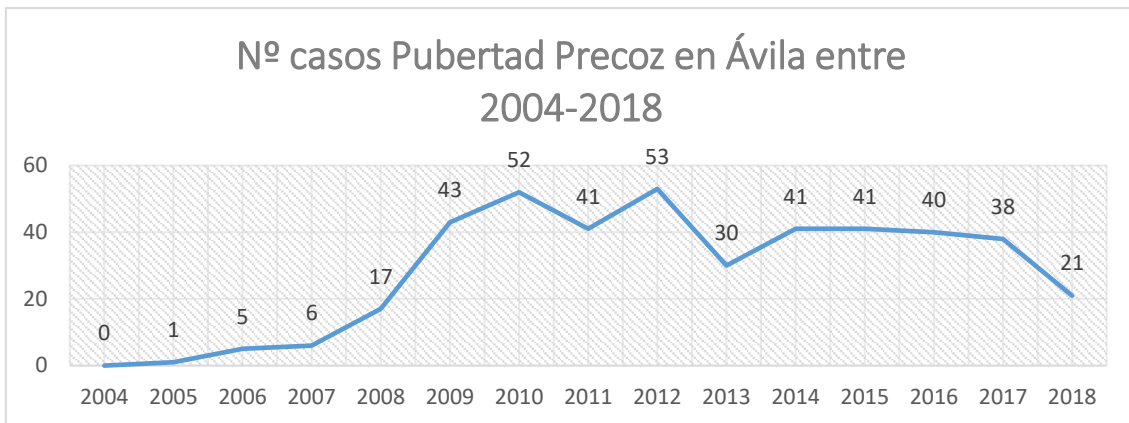


Ilustración 3: Gráfico con número de casos absolutos de PP en Ávila entre 2004-2018.

En Burgos, se apreció un aumento progresivo de la PP a lo largo de los años hasta el 2017. Los valores más altos se dan en el 2014. En el 2018 el número de casos disminuye en mayor medida que en el caso de Ávila.

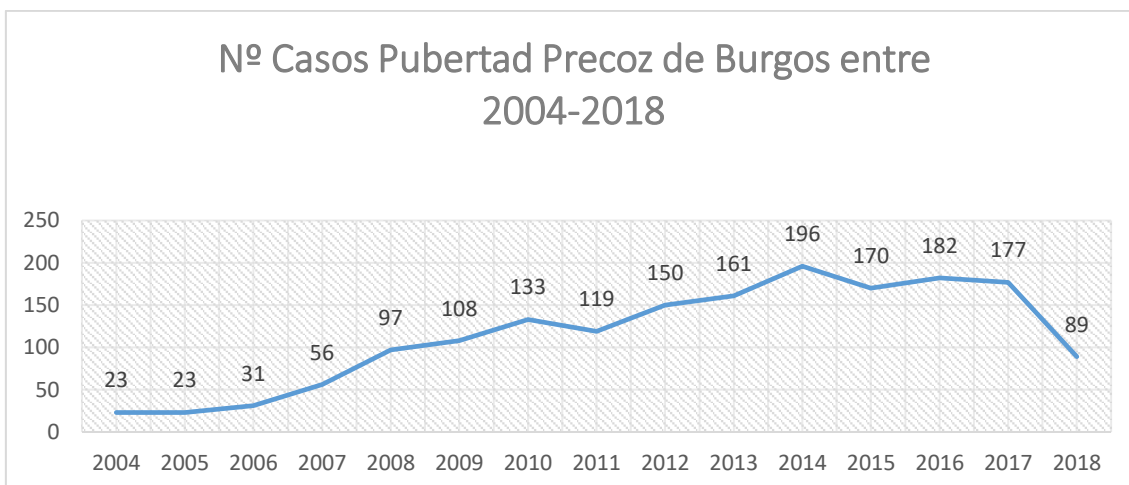


Ilustración 4: Gráfico con número de casos absolutos de PP en Burgos entre 2004-2018.

En León se puede observar una gráfica bastante parecida a la de Burgos, hubo un aumento progresivo del número total de casos de PP y un descenso de estos valores en el 2018. En pico más alto se da en el 2014.

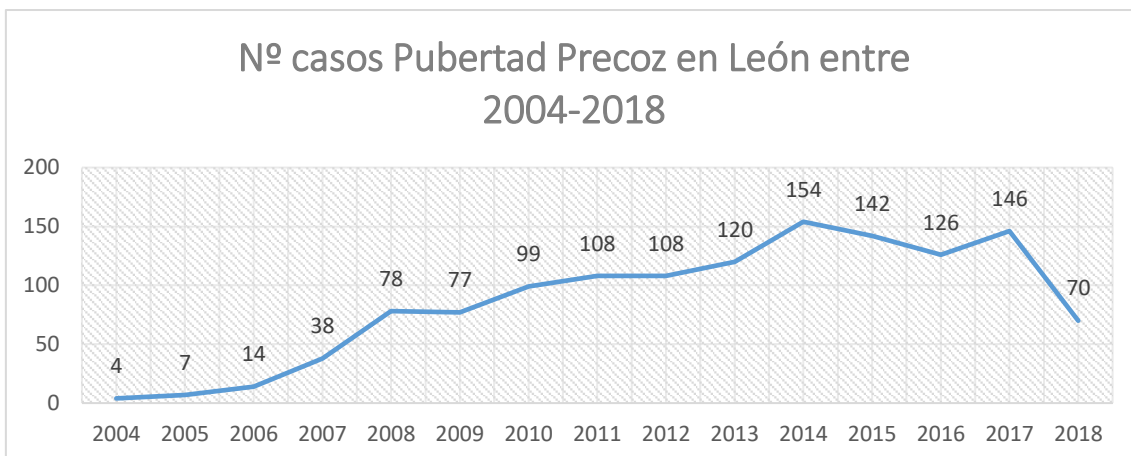


Ilustración 5: Gráfico con número de casos absolutos de PP en León entre 2004-2018.

En el Bierzo se aprecia una tendencia ascendente progresiva desde el 2004 hasta el 2012, donde se dieron el mayor número de casos. Después, hasta el 2014 los valores se mantienen estables, y desde este momento se produce un descenso de los mismos hasta el 2018.

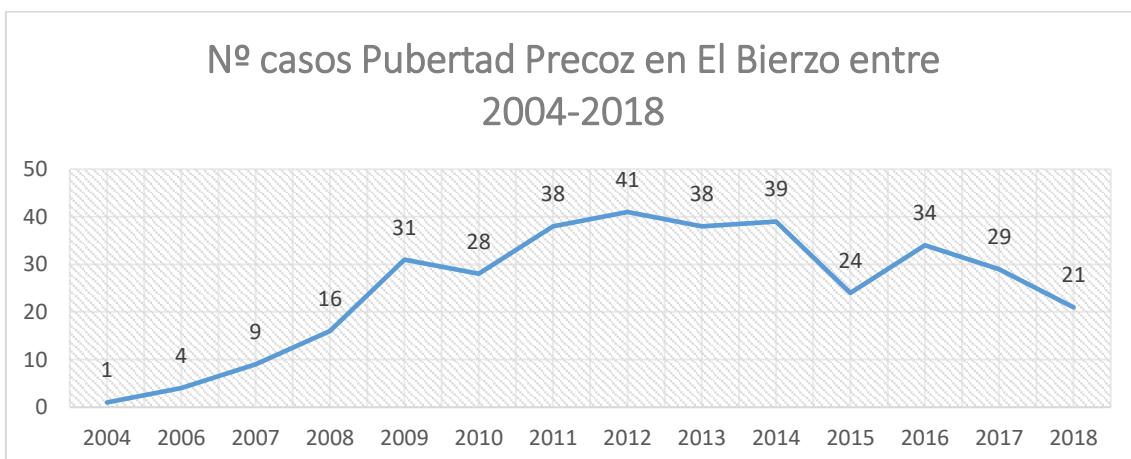


Ilustración 6: Gráfico con número de casos absolutos de PP en El Bierzo entre 2004-2018.

En Palencia se observa un aumento progresivo del número de casos desde el 2004 hasta el 2016. Desde ese momento caen los valores dándose la mitad casos que en el 2016. El primer pico se da en el 2010 y en pico más alto se ve en el 2016.

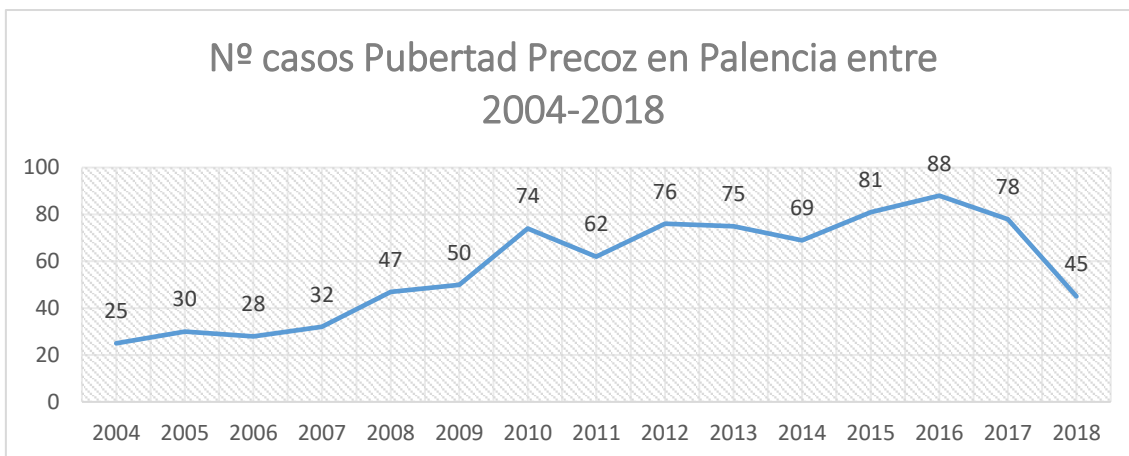


Ilustración 7: Gráfico con número de casos absolutos de PP en Palencia entre 2004-2018.

En Zamora, se produce un aumento progresivo desde el 2005 hasta el 2012. Después, se produce un ligero descenso hasta el 2015 que se vuelve a retomar produciendo el pico más alto en el 2017. En el 2018 vuelven a caer los valores hasta mitad del más alto.

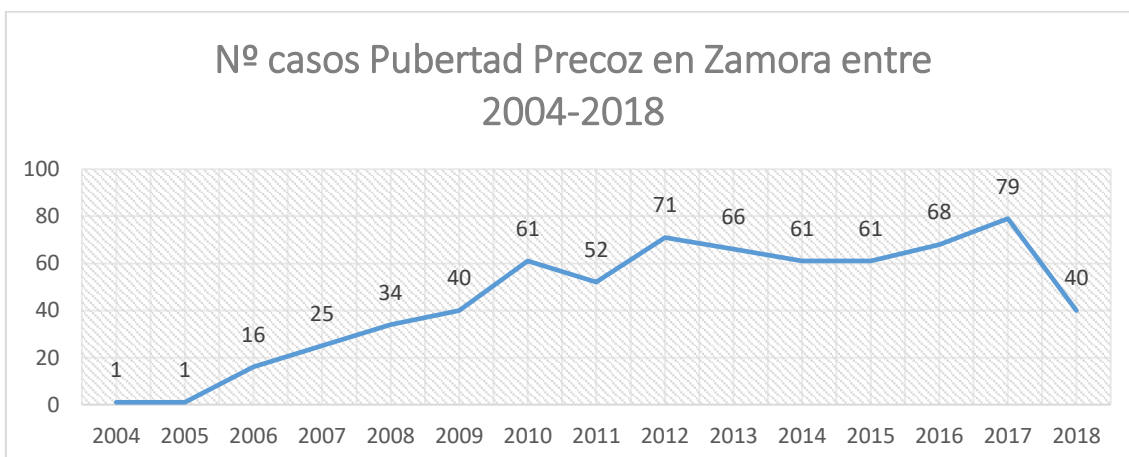


Ilustración 8: Gráfico con número de casos absolutos de PP en Zamora entre 2004-2018.

En Salamanca, aumentaron progresivamente los casos de PP desde el 2004 hasta el 2015 donde se registró el pico más alto. En 2017 se produce el segundo pico más alto, y después en 2018 disminuyen los casos totales.

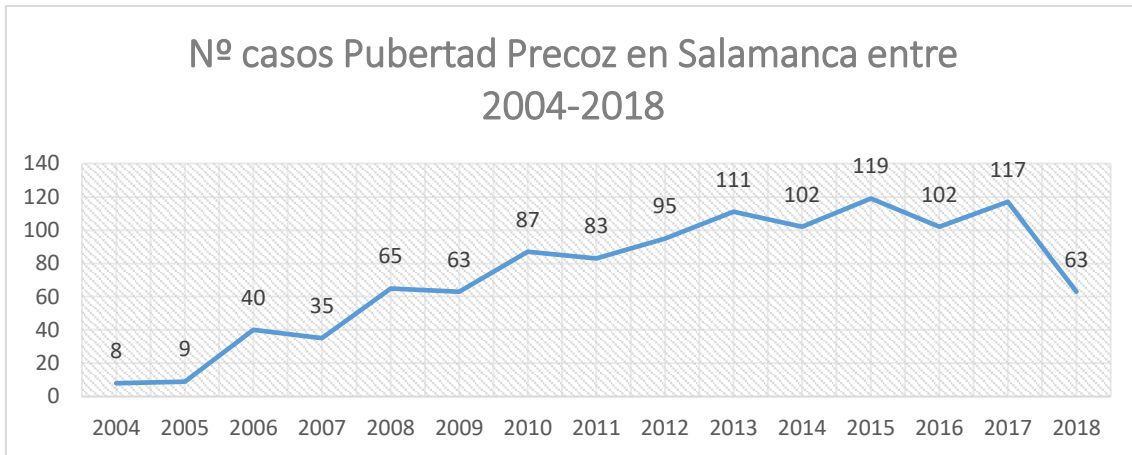


Ilustración 9: Gráfico con número de casos absolutos de PP en Salamanca entre 2004-2018.

El número total de casos en Segovia aumentó desde 2004 hasta 2009 de manera más lenta y progresiva. En 2010 la incidencia registrada fue mucho mayor que en los años anteriores. En el 2011 queda registrado el valor más alto de casos de PP. Desde este año la tendencia de la gráfica va en descenso hasta el 2018.

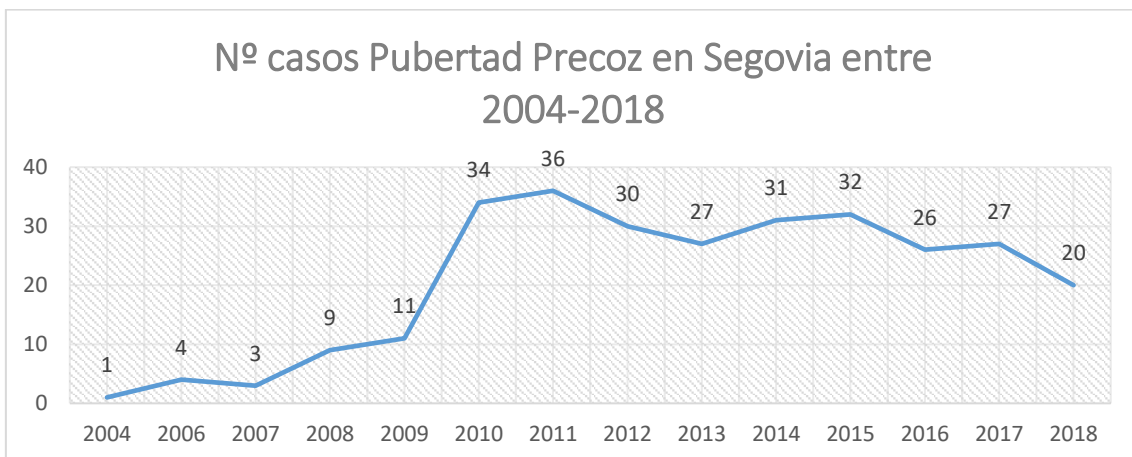


Ilustración 10: Gráfico con número de casos absolutos de PP en Segovia entre 2004-2018.

En Soria, el mayor número de casos se da en 2011 y 2014. Se aprecia desde el 2004 una tendencia ascendente hasta 2014. A partir de ese mismo año los valores van cayendo lentamente hasta 2017 y bruscamente en 2018.

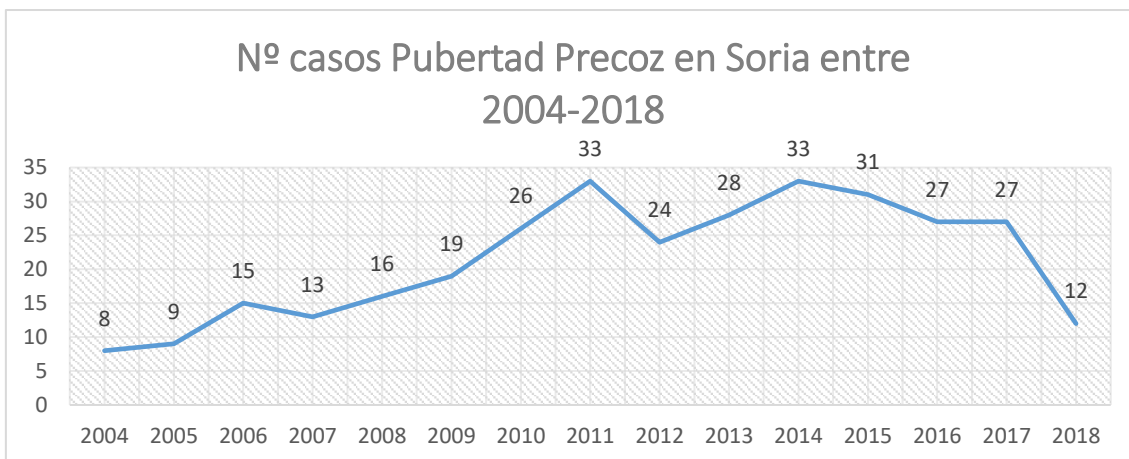


Ilustración 11: Gráfico con número de casos absolutos de PP en Soria entre 2004-2018.

En el área Oeste de Valladolid la tendencia de la gráfica es ascendente. Este aumento se da de manera progresiva hasta el 2017 donde se registró el valor más alto. Desde este momento y hasta el 2018 el número de casos cae bruscamente.

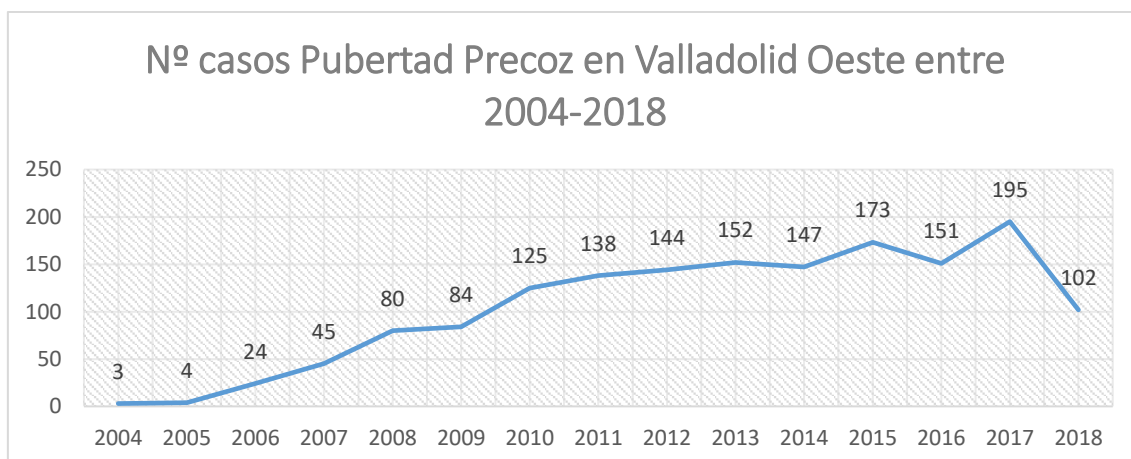


Ilustración 12: Gráfico con número de casos absolutos de PP en Valladolid Oeste entre 2004-2018.

En cuanto al área Este de Valladolid, se apreció cómo la prevalencia por año aumentó progresivamente hasta el 2014. En este año se da el mayor número de casos. Después, los valores van disminuyendo en los dos siguientes años y vuelven a aumentar en 2017. En 2018 se observó una disminución de los valores.

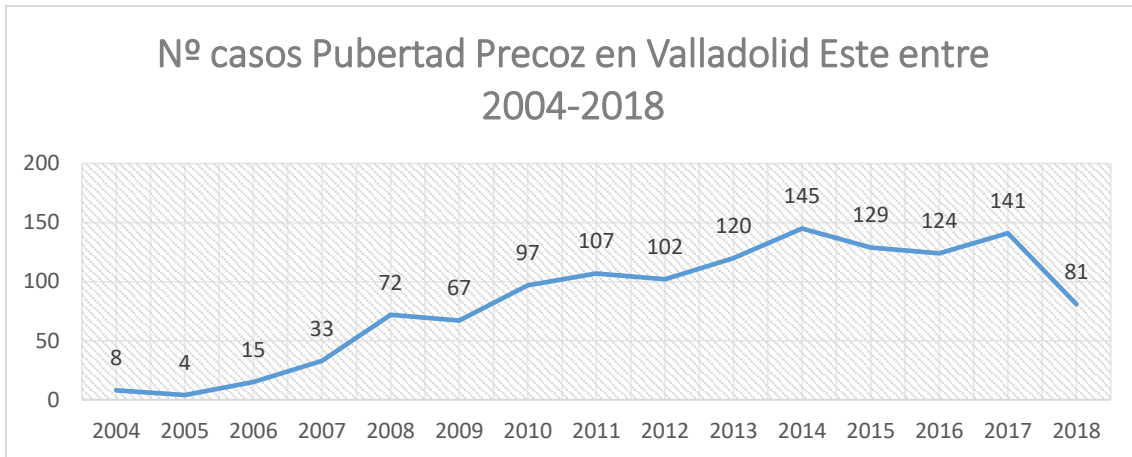


Ilustración 13: Gráfico con número de casos absolutos de PP en Valladolid Este entre 2004-2018.

En la ilustración 14 se muestran todas las tendencias del número de casos de pubertad precoz en las distintas gerencias de Castilla y León. Se muestra una tendencia ascendente en todas ellas desde el 2004 hasta los últimos años analizados, y una clara, marcada y brusca caída de dichos valores en el 2018.

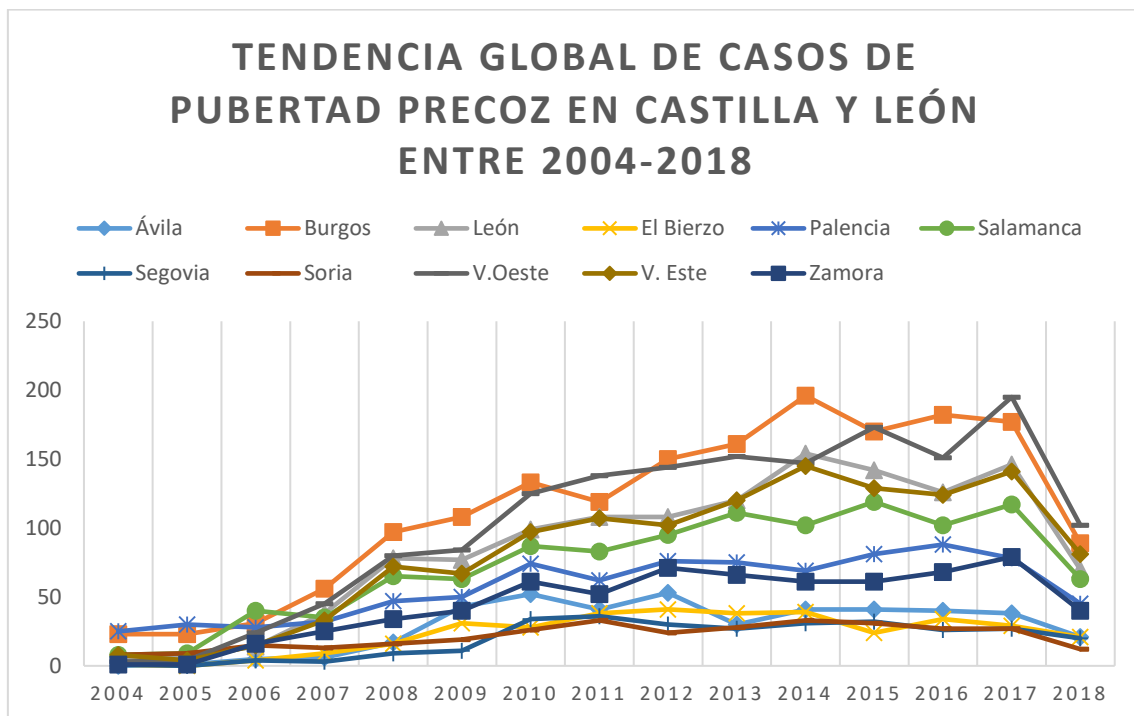


Ilustración 14: Gráfica de tendencia global de casos de PP por provincias entre 2004-2018 en Castilla y León.

VII. DISCUSIÓN

Tras el periodo de estudio, se vio que el número de casos de pubertad precoz en la comunidad de Castilla y León aumentó desde el 2004 hasta el 2016-2017. En algunas de las gerencias, los valores se estabilizan a mediados del periodo de estudio y en el año 2018 los valores de todas disminuyen en mayor o menor medida, aunque en ninguna se llegan a los valores de inicio. Al final del periodo de estudio las gerencias con mayor media anual de casos fueron en primer lugar Valladolid Oeste seguido de León y Burgos. Por otra parte, las edades en las que se ven mayor número de casos en ambos sexos son las que se encuentran por debajo de los 8 años, y el sexo con mayor prevalencia mostrada fue el femenino.

Revisando la bibliografía existente, se ve que en un estudio realizado en niñas y niños coreanos entre 2004 y 2010 se concluyó que la pubertad precoz central (PPC) aumentó en el periodo de estudio (5). Dichos resultados obtenidos son semejantes a los del presente estudio dado que, entre el 2004 y el 2010, y los años posteriores los valores de PP en Castilla y León aumentaron gradualmente. Además, en el estudio coreano, se vio también que la prevalencia de niñas y niños fue de 55.9/100,000 y 1.7/100,000 respectivamente (5). Los límites de edad que se tuvieron en cuenta se ciñen a los que la definición de pubertad precoz estipula. Otro estudio realizado en Corea confirmó también que durante el periodo de estudio tanto la incidencia como la prevalencia de la PPC aumentaron, y que el número total de casos fue elevado. Sin embargo, en dicho estudio, los límites de edad que se estipularon difieren de los marcados en la definición. Para las niñas se contemplaron los valores a la edad de 8 años y en los niños a la edad de 9, lo que podría dar lugar a una sobreestimación respecto al número de casos en los resultados (8).

También a nivel mundial, en 2010 se publicó un estudio longitudinal observacional sobre de la población de EE.UU. que analizaba el desarrollo puberal anualmente y semestralmente en niñas registradas con edades entre 6 y 8 años. Al final del estudio, la proporción de niñas que mostraron telarquia a las edades de 7 y 8 años fue superior a la informada por otros estudios de niñas nacidas de 10 a 30 años antes (4). Y ya en 1997 un estudio publicado también en EE. UU., obtuvo unos resultados que sugerían que las edades estipuladas para considerar el desarrollo puberal se estaban quedando obsoletas, y que estos valores estaban disminuyendo (21). Este hecho muestra un aumento secular del desarrollo más temprano de la pubertad, lo cual podría

relacionarse con la tendencia incremental en el número de casos de PP que se muestra en el presente estudio y en los anteriormente comentados.

Ese mismo estudio (21) que incluyó niñas de raza caucásica y afroamericana mostró que, para todos los tipos de desarrollo puberal, telarquia, menarquia y pubarquia, las afroamericanas mostraban signos de inicio a edades más tempranas que las caucásicas. A la edad de 9 años, el 60% de las niñas afroamericanas presentaban inicio del crecimiento mamario y de vello puberal, lo cual el 50% de las caucásicas no mostró hasta las edades de 10 y 11 años respectivamente, y a la edad de 12 años, aproximadamente el 60% de las afroamericanas en comparación al 40% de las caucásicas, habían desarrollado la menarquia. Todos estos hechos se observaron de nuevo en el estudio realizado en EE.UU. en 2010, concluyendo que junto a las características raciales y étnicas se mostraban cambios en el tiempo de desarrollo puberal (4).

Los estudios europeos sobre la incidencia y prevalencia de PP resultan ser más limitados, el primer estudio realizado con datos obtenidos de registros nacionales que se podría comparar con el presente estudio se llevó a cabo en Dinamarca con valores registrados entre 1993 y 2001, sin embargo, se incluyeron en el estudio a niñas menores de 9 años y niños menores de 10, lo cual no se adecúa con la definición de PP, además también se incluyeron los casos de adrenarquia prematura, telarquia prematura y pubertad temprana, por lo que los resultados no son equiparables a los del actual estudio (7).

En España, los datos sobre prevalencia e incidencia de PP en la población española eran muy escasos, por ese motivo se llevó a cabo el primer estudio observacional a nivel nacional sobre Pubertad Precoz. Los datos se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística e incluían a niñas y niños de nacionalidad española menores de 8 y 9 años respectivamente entre 1997 y 2009. Al final del estudio la prevalencia estimada de PPC fue de 19/100,000. Fueron un total de 250 niños los diagnosticados, de los cuales la inmensa mayoría resultaron ser niñas con un total de 226 casos en contraposición con los 24 casos masculinos. Por lo que la relación de casos de PP entre niños y niñas resultó 1:9 (11).

Analizando estos últimos resultados y comparándolos con los obtenidos en nuestro estudio, desde el 2009, fecha en que finalizó el anterior estudio (11), en la comunidad de Castilla y León el número de casos sigue aumentando hasta el 2016-2017, y la relación estimada de casos entre niños y niñas también ha aumentado siendo

de 1:11. Este aumento podría explicarse por el incremento del número de casos total desde el 2009 que, muestra de manera más acentuada esta diferencia entre sexos, o es posible que el número de casos en niñas haya aumentado *per se*.

En un estudio publicado este mismo año que analizaba las implicaciones para la salud de una pubertad más temprana en la adolescencia y en la edad adulta, se mostró que este hecho se relacionaba con mayor riesgo de mala salud psicosocial, conductual y física durante la adolescencia, como comportamientos depresivos, sobre todo en el sexo femenino, más horas frente a la pantalla, alteración del sueño y un IMC elevado durante la adolescencia que también se extendía a la edad adulta (22). Sin embargo, este último punto es difícil de evaluar dado que el IMC elevado podría ser un factor de riesgo de la PP, por lo que más que una consecuencia de la misma, podría ser una causa que no es corregida en el tiempo (23)(24).

Siguiendo con este último punto, diversos estudios han sugerido y respaldan que el porcentaje de masa grasa podría influir en la precocidad del desarrollo puberal. Un estudio americano que analizó el desarrollo de la telarquia, menarquia y pubarquia en niños y niñas con índices de masa corporal (IMC) normales y elevados, observó que la adiposidad estaba asociada con el desarrollo puberal temprano en niñas. En niños, sin embargo, no se encontró ninguna relación entre dichas variables. No obstante, se debería tener en cuenta que la telarquia en niñas con un IMC elevado podría ser confundida con el aumento de las mamas por la acumulación de tejido adiposo. Por último, en el estudio también relacionó el peso excesivo con un adelanto en el inicio de la pubarquia y la menarquia en comparación con las niñas con un IMC normal, sin embargo, a pesar de ello, no podría considerarse de igual manera como una pubertad precoz, dado que las edades a las que ocurre se encuentran dentro de los límites normales de inicio puberal en niñas (>8 años) (25).

Por otra parte, una revisión retrospectiva concluyó en 2005 que el aumento de peso durante la infancia podría contribuir al desarrollo de la pubertad precoz, sin embargo, el mecanismo desencadenante podría ser el hiperinsulinismo que podría existir detrás de una obesidad (26). Otro estudio, esta vez realizado en China con datos recogidos en el 2014 de niños de 6 a 12 años, encontró una asociación positiva entre la pubertad precoz, obesidad y obesidad central. El desarrollo de los senos en las niñas con obesidad tampoco fue evaluado de la manera más precisa posible (27).

En 2008 se publicó en EE.UU. un artículo en el que se revisaba la evidencia científica sobre la pubertad precoz y la obesidad hasta el momento (25). Algunos de los

estudios revisados encontraban asociación positiva entre un elevado IMC o porcentaje de grasa, con un desarrollo puberal más temprano. Sin embargo, varios de los estudios revisados habían sido publicados 15 o 30 años antes y los valores estudiados han cambiado, tanto la pubertad se ha adelantado, como la obesidad ha aumentado en la sociedad y sobre todo en la población infantil (28)(29), por lo que se deberían tener en cuenta los estudios más recientes para obtener resultados más fiables y extrapolables a la población de hoy en día. No obstante, en un estudio realizado en adolescentes noruegos se encontró una asociación entre un adelanto en la menarquia y la existencia de sobrepeso en la adolescencia tardía, pero dicha asociación solo se encontraba en niñas que antes del inicio del estudio ya presentaban una adiposidad central alta (30), como ya habíamos visto con los estudios mencionados anteriormente.

Con todo lo revisado anteriormente, se observa que diversos estudios relacionan un IMC o porcentaje de grasa elevados en la infancia con un desarrollo puberal anterior a los niños con un peso para la talla adecuados. Sin embargo, ninguno de los revisados lo relaciona con una pubertad precoz verdadera como la definición marca, solo con un adelanto de la pubertad dentro de los límites de la normalidad.

En cuanto a las causas de la PPC la más común es la idiopática, es por ello que muchos investigadores se centran en encontrar las causas que podrían ser factor de riesgo o desencadenante para la PP. Durante las últimas décadas se ha estudiado el papel de los disruptores endocrinos en la salud, y en la pubertad precoz y los resultados obtenidos han sido muy dispares. Existen diversos estudios que encuentran asociación positiva entre los disruptores endocrinos, como es el Bisfenol-A (BPA) y el desarrollo puberal precoz, un estudio llevado a cabo en niñas de Shanghai encontró que los niveles más altos de BPA en orina se relacionaban con mayor probabilidad de desarrollar PPC de causa idiopática (32). Otro estudio realizado en niñas turcas que también analizó los niveles de BPA en orina observó diferencias significativas en cuanto a concentraciones de BPA en orina de sujetos con PPC idiopática y de controles sanos, por lo que se sugirió también una asociación positiva entre BPA y PP (33). Estudios en niñas tailandesas respaldan estos resultados y además se sugirió una asociación entre BPA, obesidad y PP (34), Esta asociación podría ser debida a que las concentraciones de BPA en el cuerpo favorecen el desarrollo de la obesidad que a su vez también podría estar relacionada con el adelanto puberal como se ha visto en estudios anteriores. Existen también otros estudios que encuentran asociaciones positivas entre concentraciones de BPA y obesidad en niños en edad escolar y adolescentes (35)(36), asimismo, en 2012 se publicó un estudio que afirmaba que las concentraciones de BPA

podrían acelerar la adipogénesis en humanos y por tanto ser un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad (37).

Recientemente, en 2017 fue publicada una revisión de la literatura médica respecto al bisfenol A y su relación con la PP. En esta revisión sistemática se consideraron 19 artículos, de los cuales tan solo 7 encontraron relación positiva aparente, algunos de estos han sido analizados en el presente estudio. Igualmente, en la revisión se concluyó que existía relación entre el BPA y mujeres con pubertad precoz o telarquia prematura, pero no en pacientes sanos y que los estudios en varones son limitados y no aportan conclusiones claras (38).

Por último, un estudio que evaluó las relaciones cuantitativas entre las exposiciones de los niños en edad preescolar al BPA encontró que la ingestión dietética suponía el 95% de las cantidades excretadas en orina del mismo (39).

Debido a las consecuencias para la salud que presenta este material, en los últimos años la reglamentación respecto al mismo ha ido cambiando y marcando cantidades inferiores permitidas de este material en los diferentes productos para los que se empleaba, así como la eliminación al completo del mismo en otros muchos (40).

En nuestro estudio, se ha observado que los casos de PP tuvieron una tendencia ascendente hasta 2017 y posteriormente decae, pero no han llegado a reducirse a los niveles de 2004. Consideramos que nuestro estudio puede ayudar a generar hipótesis sobre la existencia de una relación entre el descenso de los casos de PP y la disminución del uso de este material en productos de la vida cotidiana en especial en los destinados a artículos relacionados con la alimentación, y fomentar las líneas de investigación sobre el adelanto de la edad puberal.

Los estudios relacionados con PP son limitados, y los existentes desactualizados, creemos que se deberían llevar a cabo nuevos estudios para llegar a conclusiones fiables, dado que la PP es un trastorno que arrastra consecuencias para la población que la padece.

En cuanto a las limitaciones, para el presente estudio se incluyeron las niñas y niños de 8 años con diagnóstico de PP dado que de este modo se podía ver la comparación entre niños y niñas de manera más clara y realizar un análisis global de la tendencia de crecimiento de esta patología, que era el objetivo del estudio.

VIII. CONCLUSIONES

1. Desde 2004 hasta 2018 se ha observado un incremento del número total de casos de pubertad precoz en Castilla y León, con claro predominio de esta patología en el sexo femenino (relación 11:1).
2. La tendencia global en los casos de pubertad precoz en Castilla y León ha ido en aumento con un pico máximo entre 2014-2015 y un cierto descenso a partir de 2017.
3. Por gerencias de área, la que mayor número de casos ha registrado en este periodo ha sido Valladolid Oeste, seguida de León y Burgos.
4. Las gerencias de área más pequeñas como Soria, Palencia, Segovia, El Bierzo o Ávila presentan una tendencia fluctuante de casos de pubertad precoz, con incremento de los casos entre 2011-2012.
5. El análisis de los datos de este estudio nos debería alertar de los cambios en el estilo de vida de la población castellanoleonesa y fomentar los estudios que analicen la etiología de estos cambios.
6. La tendencia observada debería servir para investigar de forma más minuciosa las causas del incremento de pubertad precoz en nuestra región, así como desarrollar nuevos estudios sobre disruptores endocrinos y su influencia en la alteración hormonal a través de su presencia en la alimentación.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Tembours Molina MC. Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11(16):127-142.
2. Arcari A, Freire A, Ballerini M et al. Desarrollo sexual precoz en niñas. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2018;60(270):xx-xx
3. Fudvoye J, Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Parent A-S. Endocrine disrupters and possible contribution to pubertal changes. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;33(3):101300.
4. Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, et al. Pubertal Assessment Method and Baseline Characteristics in a Mixed Longitudinal Study of Girls. Pediatrics. 2010;126(3):e583-e590.
5. Kim SH, Huh K, Won S, Lee K-W, Park M-J. A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. PLOS ONE. 2015;10(11):e0141844.
6. Kim YJ, Kwon A, Jung MK, Kim KE, Suh J, Chae HW, et al. Incidence and Prevalence of Central Precocious Puberty in Korea: An Epidemiologic Study Based on a National Database. The Journal of Pediatrics. 2019;208:221-228.
7. Grete Teilmann, Carsten B. Pedersen, Tina Kold Jensen, Niels E. Skakkebaek and Anders Juul. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries. Pediatrics. 2005;116(6):1323-1328.
8. Lise Aksglaede, Kaspar Sørensen, Jørgen H. Petersen, Niels E. Skakkebaek and Anders Juul. Recent Decline in Age at Breast Development: The Copenhagen Puberty Study. Pediatrics. 2009;123(5):e932-e939
9. Brix, N, Ernst, A, Lauridsen, LLB, et al. Timing of puberty in boys and girls: A population-based study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2019;33:70-78.
10. L. Soriano-Guillén y J. Argente b,. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. An Pediatr. 2011;74(5):336.e1-336.e13
11. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central Precocious Puberty in Children Living in Spain: Incidence,

- Prevalence, and Influence of Adoption and Immigration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4305-4313.
12. Viridis R, Street ME, Zampolli M, Radetti G, Pezzini B, Benelli M, et al. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child* 1998;78:152–154.
 13. Baron S, Battin J, David A, Limal JM. Puberté précoce chez des enfants adoptés de pays étrangers. *Archives de Pédiatrie*. 2000;7(8):809-816.
 14. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews*. 2003;24(5):668-693.
 15. Papadimitriou A, Pantiotou S, Douros K, Papadimitriou DT, Nicolaidou P, Fretzayas A. Timing of Pubertal Onset in Girls: Evidence for Non-Gaussian Distribution. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11):4422-4425.
 16. Argemi F, Cianni N, Porta A. Disrupción endocrina: perspectivas ambientales y salud pública. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2005; 39(3):291-300.
 17. Salazar, W., & Martínez, J.. El Bisfenol A (BPA), análisis de sus efectos en el ser humano. *Revista Matices Tecnológicos*. 2016;(8):29-35.
 18. Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S. et al. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord* (2019).
 19. Azaretzkya, M., Ponzob, O., Vialec, M.L., Fernandez, G., Sedlinskye, C.. Disruptores endocrinos: Guía de reconocimiento, acciones y recomendaciones para el manejo médico. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2018; 55(2): 89-98
 20. Erdem Durmaz,, Ali Aşçı, Pınar Erkekoğlu, Sema Akçurün, Belma Koçer Gümüşel, and İffet Bircan. Urinary Bisphenol A Levels in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014; 6(1): 16–21.
 21. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen

- in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. abril de 1997;99(4):505-512.
22. Hoyt LT, Niu L, Pachucki MC, Chaku N. Timing of puberty in boys and girls: Implications for population health. *SSM Popul Health*. 2020;100549
 23. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(5):289-294.
 24. Nieuwenhuis D, Pujol-Gualdo N, Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obesity Reviews*. 2020: 1-10.
 25. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, Pubarche, and Menarche Attainment in Children With Normal and Elevated Body Mass Index. *Pediatrics*. 2009;123(1):84-88.
 26. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Archives of Disease in Childhood*. 1 de marzo de 2005;90(3):258-261.
 27. Chen C, Zhang Y, Sun W, Chen Y, Jiang Y, Song Y, et al. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. *BMJ Open* 2017;7:e014004.
 28. Kaplowitz PB. Link Between Body Fat and the Timing of Puberty. *Pediatrics*. 2008;121(3):S208-S217.
 29. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and Trends in Overweight Among US Children and Adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288(14):1728-1732.
 30. Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López de Lara D, López-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr*. 2011;74(3):193.e1-193.e16.
 31. Bratberg GH, Nilsen TI, Holmen TL, Vatten LJ. Early sexual maturation, central adiposity and subsequent overweight in late adolescence. A four-year follow-up of 1605 adolescent Norwegian boys and girls: the Young HUNT study. *BMC Public Health*. 2007;7:54.

32. Chen Y, Wang Y, Ding G, Tian Y, Zhou Z, Wang X, et al. Association between bisphenol a exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school-aged girls in Shanghai, China. *Environment International*. 2018;115:410-416.
33. Durmaz E, Aşçı A, Erkekoğlu P, Akçürin S, Koçer Gümüşel B, Bircan İ. Urinary Bisphenol A Levels in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(1):16-21.
34. Supornsilchai V, Jantararat C, Nosoognoen W, Pornkunwilai S, Wacharasindhu S, Soder O. Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016;29(11):1233-1239.
35. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*. 2012;308(11):1113-1121.
36. Li D-K, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H, Liu X, et al. Urine Bisphenol-A Level in Relation to Obesity and Overweight in School-Age Children. *PLoS One*. 2013;8(6):e65399.
37. Wang J, Sun B, Hou M, Pan X, Li X. The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children. *Int J Obes*. 2013;37(7):999-1005.
38. Leonardi A, Cofini M, Rigante D, Lucchetti L, Cipolla C, Penta L, et al. The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(9):1044.
39. Morgan MK, Jones PA, Calafat AM, Ye X, Croghan CW, Chuang JC, et al. Assessing the quantitative relationships between preschool children's exposures to bisphenol A by route and urinary biomonitoring. *Environ Sci Technol*. 2011;45(12):5309-5316.
40. REGLAMENTO (UE) 2018/ 213 DE LA COMISIÓN - de 12 de febrero de 2018 - sobre el uso de bisfenol A en los barnices y revestimientos destinados a entrar en contacto con los alimentos y por el que se modifica el Reglamento (UE) n.o 10/ 2011 por lo que respecta al uso de dicha sustancia en materiales plásticos en contacto con los alimentos. :7.