

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Los disruptores endocrinos no parece que se asocien con el autismo o la discapacidad intelectual

Rodríguez-Salinas Pérez E¹, González Rodríguez P²

¹Pediatra. CS Colmenar Viejo Norte. Madrid. España.

²Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid. España.

Correspondencia: Enrique Rodríguez-Salinas Pérez, erodriguez-salinas@pap.es

Palabras clave en español: autismo; disruptores endocrinos; análisis bayesiano.

Palabras clave en inglés: autism spectrum disorder; endocrine disruptors; bayesian analysis.

Fecha de recepción: 11 de noviembre de 2019 • **Fecha de aceptación:** 20 de diciembre de 2019

Fecha de publicación del artículo: 15 de enero de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:3.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rodríguez-Salinas E, González Rodríguez MP. Los disruptores endocrinos no parece que se asocien con el autismo o la discapacidad intelectual. Evid Pediatr. 2020;16:3.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2020;16:3>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

Los disruptores endocrinos no parece que se asocien con el autismo o la discapacidad intelectual

Rodríguez-Salinas Pérez E¹, González Rodríguez P²

¹Pediatra. CS Colmenar Viejo Norte. Madrid. España.

²Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid. España.

Correspondencia: Enrique Rodríguez-Salinas Pérez, erodriguez-salinas@pap.es

Artículo original: Hamra GB, Lyall K, Windham GC, Calafat AM, Sjödin A, Volk H, *et al.* Prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals in relation to autism spectrum disorder and intellectual disability. *Epidemiology*. 2019;30:418-26.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los análisis no sugieren una relación entre el autismo o la discapacidad intelectual con ninguno de los 25 compuestos químicos analizados.

Comentario de los revisores: con este modelo probabilístico bayesiano, los autores reducen, por el momento, la alarma sobre la relación entre los principales disruptores endocrinos y los trastornos del espectro autista o discapacidad intelectual, al no demostrarse la asociación que mostraban estudios previos con análisis “frecuentistas”. Es un resultado importante dada la preocupación general sobre los efectos de estos contaminantes universales.

Palabras clave: autismo; disruptores endocrinos; análisis bayesiano.

Endocrine disrupting chemicals do not seem to be related with autism spectrum disorder or intellectual disability

Abstract

Authors' conclusions: our mixtures analysis does not suggest an independent relationship of autism spectrum disorder or intellectual disability with any of the 25 chemicals examined together in this mixtures analysis.

Reviewers' commentary: with this Bayesian probabilistic model, the authors clear up, at this moment, the uncertainty about the relationship between the main endocrine disruptors and autism spectrum disorders or intellectual disability, as the association shown in previous studies with “frequentist” analyzes is not demonstrated. It is an important result given the general concern about the effects of these universal pollutants.

Key words: autism spectrum disorder; endocrine disruptors; bayesian analysis.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: analizar la relación de los disruptores endocrinos con el trastorno de espectro autista (TEA) y la discapacidad intelectual (DI) utilizando una aproximación bayesiana.

Diseño: estudio de casos y controles.

Emplazamiento: comunitario, en el estado de California.

Población de estudio: se incluyeron las muestras de sangre de embarazadas entre la 15.^a y 20.^a semanas de gestación y

muestras de sangre del recién nacido, en el periodo 2000 a 2003. Esta población procede del estudio de marcadores precoces de autismo (estudio EMA), un estudio poblacional de casos y controles diseñado para conocer la relación de los factores genéticos, químicos y biológicos con el riesgo de TEA. Las madres dieron consentimiento informado para que las muestras se utilizaran para investigación.

Se incluyeron todos los niños diagnosticados de TEA tras valoración por expertos. Se excluyeron los niños en los que no estaban disponibles los datos de la exposición. De los 645 totales se incluyeron 491 casos de TEA y 155 de DI. Se seleccionaron

373 controles de la población general en los registros al nacer y se emparejaron con los casos de TEA, no con DI, en base a sexo, mes y año de nacimiento. Los niños tuvieron entre 4 y 9 años en el momento de la asignación de casos y controles.

Se restringió la muestra a los nacimientos en los que las mediciones de las exposiciones de interés estuviesen disponibles en las muestras maternas prenatales.

Evaluación del factor de riesgo: los disruptores endocrinos cuantificados en las muestras de sangre fueron: 37 bifenilos policlorados (PCB), 9 pesticidas organoclorados (OCP), 8 perfluoroalkil, 9 éteres difenil polibrominados (PBDE) y un bifenil polibrominado (PBB). De los 64 disruptores endocrinos se excluyeron del análisis aquellos en los que >40% de participantes tuviesen concentraciones menores de un valor denominado "límite de detección". Quedaron 25 biomarcadores.

Medición del resultado: para el análisis se utilizó una aproximación bayesiana mediante la que se estudia el efecto independiente de los 25 compuestos químicos en un modelo único no condicional de regresión logística. De esta manera se evalúa el cambio de riesgo de TEA por cada desviación estándar (DE) de aumento en la puntuación Z de las concentraciones medidas por cada uno de los 25 disruptores endocrinos. Los resultados se expresaron en *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (a partir de los límites de los intervalos de densidad de probabilidad posterior más altos). Se empleó un procedimiento de análisis bayesiano, que permitía analizar el efecto independiente de cada disruptor endocrino, pero asumiendo que el efecto pudiera ser similar y compartido entre todos ellos. Se realizó ajuste de los resultados por sexo, mes de nacimiento, edad materna, educación materna, raza/etnicidad y paridad. Todos los datos se obtuvieron del certificado de nacimiento.

Resultados principales: la distribución de las concentraciones de los biomarcadores fue variable. Las concentraciones más elevadas dentro de su grupo químico fueron para un OCP, el diclorodifenildicloroetileno (DDE), PBDE47, PCB28 y sulfonato de perfluorooctano. En el análisis de los 25 biomarcadores de disruptores endocrinos no se encontraron pruebas de que ninguno se asocie con TEA o con DI; todos los efectos estimados estuvieron cerca de una OR de 1.

Conclusión: los análisis realizados no sugieren que exista relación de alguno de los 25 biomarcadores examinados con el TEA o la DI.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Fuente de financiación: beca de National Institutes of Health.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: los disruptores endocrinos son sustancias exógenas que afectan al sistema endocrino causando efectos adversos al organismo o su progenie¹. Muchos de ellos, derivados de pesticidas, plásticos, cosméticos, etc., son producto de la actividad humana y se distribuyen ubicuamente, acumulándose con preferencia en tejidos ricos en lípidos como el sistema nervioso embrionario. Existe preocupación creciente sobre su posible influencia en trastornos del neurodesarrollo, como los del espectro autista^{2,3}. Ello justifica con creces el interés del presente estudio.

Validez o rigor científico: tanto casos como controles están claramente definidos, balanceados en cuanto a las principales variables de confusión y corresponden a la misma muestra empleada en otros estudios previos³⁻⁵. Se especifica meticulosamente el procedimiento de laboratorio para la determinación de las concentraciones de los disruptores endocrinos en las muestras almacenadas de gestantes y neonatos. No se explica, aunque parece probable, el enmascaramiento de los analistas de laboratorio respecto a la situación de caso o control.

El procesamiento de los datos mediante un enfoque bayesiano facilita el estudio del efecto de múltiples exposiciones correlacionadas en un único modelo de regresión, teniendo en cuenta el conocimiento previo e impresiones subjetivas. Se describe meticulosamente el establecimiento de las distribuciones de probabilidades *a priori* (*priors*) y los modelos jerárquicos empleados para ello. El método de análisis, centrado en el efecto cuantitativo de los niveles de disruptores endocrinos, no valora el potencial efecto de niveles superiores a un umbral, probablemente difícil de evaluar, al limitarse la muestra expuesta.

Importancia clínica: el principal resultado es la no asociación entre determinada exposición prenatal a 25 disruptores endocrinos y un mayor o menor riesgo de autismo o discapacidad intelectual. Es un resultado importante que permitiría reducir la alarma producida por estudios previos, incluso de los mismos autores con la misma muestra, ante una posible relación entre exposición a disruptores endocrinos y trastornos del neurodesarrollo²⁻⁵.

Resulta en cierta parte contradictoria la disparidad de resultados con estudios en que la única diferencia es el método de análisis estadístico³. Los autores aducen que los modelos aquí empleados soslayan las dificultades del análisis del efecto de una exposición múltiple correlacionada como la de los DE y que sus resultados serían, por tanto, más fiables.

Aplicabilidad en la práctica clínica: aunque el interés para la práctica clínica sea indirecto, de confirmarse la independencia entre nivel de exposición a DE y trastornos del neurodesarrollo, estos resultados supondrían un alivio en la necesidad de controlar lo que resulta sumamente difícil: los

niveles de residuos químicos de contaminantes cotidianos y universales y ayudaría en la distribución de recursos para la investigación y prevención. No obstante, parece necesario continuar con estudios que puedan afianzar estas tesis.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. En: World Health Organization [en línea] [consultado el 09/01/2020]. Disponible en: www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/
2. Schug TT, Blawas AM, Gray K, Heindel JJ, Lawler CP. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinology*. 2015;156:1941-51.
3. Lyall K, Croen LA, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, Kharrazi M, *et al.* Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: association with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environ Health Perspect*. 2017;125:474-80.
4. Lyall K, Croen LA, Weiss LA, Kharrazi M, Traglia M, Delorenze GN, *et al.* Prenatal serum concentrations of brominated flame retardants and autism spectrum disorder and intellectual disability in the early markers of autism study: a population-based case-control study in California. *Environ Health Perspect*. 2017;125:087023.
5. Lyall K, Yau VM, Hansen R, Kharrazi M, Yoshida CK, Calafat AM, *et al.* Prenatal maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances in association with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environ Health Perspect*. 2018;126:017001.