



## Sumario

Diciembre 2020, VOLUMEN 11 (2)

### Editorial

- Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: 'nuevos retos en una etapa compleja' ..... 1  
*Spanish Society of Pediatric Endocrinology: 'new challenges for complex times'*

### Originales

- Resistencia a insulina en pequeños para la edad gestacional tratados con hormona de crecimiento. Estudio observacional ..... 4  
*Insulin resistance in children born small for gestational age treated with growth hormone. An observational study*
- ¿Qué ha cambiado en los últimos 19 años en nuestra población de niños diabéticos tipo 1 al debut? 15  
*What has changed in the onset of type 1 diabetes over the last 19 years, in our children*
- Adaptación cultural al español del cuestionario 'Hypoglycemia Fear Survey for Parents (HFS-P)' ..... 24  
*Cultural adaptation into Spanish of the Hypoglycemia Fear Survey for Parents (HFS-P) questionnaire*

### Revisiones

- Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos 33  
*A review on endocrine disruptors and their possible impact on human health*

### Casos Clínicos

- Hipoplasia genital femenina: ¿una entidad nosológica infradiagnosticada? ..... 54  
*Female genital hypoplasia: an undiagnosed nosologic entity?*
- Osteogenesis imperfecta tipo V: Características clínicas, radiológicas y respuesta al tratamiento con bifosfonatos. A propósito de 3 casos ..... 58  
*Osteogenesis imperfecta type V: Clinical and radiological characteristics and response to bisphosphonate treatment. Regarding these 3 cases*

### Carta al director

- Beneficio teórico de la melatonina en el tratamiento de la COVID-19 ..... 67  
*Theoretical benefit of melatonin in the treatment of COVID-19*

### Convocatoria de premios FSEEP

- Premios 'Revista Española de Endocrinología Pediátrica'. Bases participación 2021 ..... 71  
*'Revista Española Endocrinología Pediátrica' Awards. 2021 Application*

### Premios

- Premio 2020 al mejor artículo Original de la Revista ..... 72  
*2020 Journal Award-winning Best Original article*
- Premio 2020 al mejor Caso Clínico de la Revista ..... 74  
*2020 Journal Award-winning Best Case Report*

### Fe de erratas

- Fe de errores para "Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento" ..... 76  
*Erratum for "GH therapy in Noonan syndrome: bibliographical review and guidelines"*



## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidencia

Itxaso Rica Echevarría

### Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

### Tesorería

Francisco Javier Arroyo Díez

### Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Roque Cardona Hernández

José M<sup>a</sup> Gómez-Vida

### SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7<sup>a</sup> Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

**NOTA:** Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Lidia Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Crecimiento y Adolescencia

Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela

### Directores asociados

Laura Audí Parera

Unidad de Investigación en Endocrinología e

Investigación Pediátricas (*retired*).

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron

Universidad Autónoma de Barcelona

Diego De Sotto Esteban

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica

Hospital Son Espases. Palma de Mallorca

Concepción Fernández-Ramos

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario de Basurto. Vizcaya

José M<sup>a</sup> Gómez-Vida

Servicio de Pediatría

Complejo Hospitalario de Granada

Alfonso Lechuga Sancho

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Leandro Soriano Guillén

Servicio de Pediatría

Hospital Fundación Jiménez Díaz

Universidad Autónoma de Madrid

Revista Española  
Endocrinología Pediátrica.



**PULSO**  
ediciones

Rambla del Cellar, 117-119  
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona  
Telf.: +34 935 896 264

Paseo Club Deportivo, 1  
Edificio 15-A, 1<sup>a</sup> planta  
28223 Pozuelo de Alarcón · Madrid  
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383  
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,  
México D.F. (México)  
Telf.: + -52 55 5980 9735

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

### Publicación en línea [Internet]

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

### Normas de publicación

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

### Contacto

[soporte.revista@seep.es](mailto:soporte.revista@seep.es)

# sumario



Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

Volumen 11  
Número 2

## EDITORIAL

- Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: 'nuevos retos en una etapa compleja' ..... 1  
*Spanish Society of Pediatric Endocrinology: 'new challenges for complex times'*  
Itxaso Rica Echevarría

## ORIGINALES

- Resistencia a insulina en pequeños para la edad gestacional tratados con hormona de crecimiento.  
Estudio observacional..... 4  
*Insulin resistance in children born small for gestational age treated with growth hormone.*  
*An observational study*  
Juan P. López Siguero, María J. Martínez-Aedo, José A. Bermúdez de La Vega, Jordi Bosch,  
Alfonso M. Lechuga-Sancho, Ana Fernandez-González, Triana Villalobos
- ¿Qué ha cambiado en los últimos 19 años en nuestra población de niños diabéticos tipo 1 al debut? ..... 15  
*What has changed in the onset of type 1 diabetes over the last 19 years, in our children*  
Andrea Bernal González, Ignacio Díez López, Ainhoa Sarasua Miranda, María Isabel Lorente Blázquez
- Adaptación cultural al español del cuestionario 'Hypoglycemia Fear Survey for Parents (HFS-P)' ..... 24  
*Cultural adaptation into Spanish of the Hypoglycemia Fear Survey for Parents (HFS-P) questionnaire*  
Johan Gregorio Reyes Quesada, Juana Rosa Espino Sánchez, Teresa Hernández Expósito, María  
Cristina Ontoria Betancort, María Mercedes Novo Muñoz, José Ángel Rodríguez Gómez

## REVISIONES

- Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos..... 33  
*A review on endocrine disruptors and their possible impact on human health*  
Manuel Pombo Arias, Lidia Castro-Feijóo, Jesús Barreiro Conde, Paloma Cabanas Rodríguez

## CASOS CLÍNICOS

- Hipoplasia genital femenina: ¿una entidad nosológica infradiagnosticada? ..... 54  
*Female genital hypoplasia: an undiagnosed nosologic entity?*  
Amaia Vela Desojo, Nancy Potillo Nájera, Gema Grau Bolado, Amaia Rodríguez Estévez,  
Itxaso Rica Echevarría
- Osteogenesis imperfecta tipo V: Características clínicas, radiológicas y respuesta al  
tratamiento con bifosfonatos. A propósito de 3 casos ..... 58  
*Osteogenesis imperfecta type V: Clinical and radiological characteristics and response to  
bisphosphonate treatment. Regarding these 3 cases*  
Belen Sagastizabal Cardelús, Nuria López Barrena, Miguel Ángel Molina Gutiérrez, Ana María  
Bueno Sánchez, Andrés Alcaraz Romero, Víctor Luis Ruiz-Pérez, María Pilar Gutiérrez-Díez

## CARTA AL DIRECTOR

- Beneficio teórico de la melatonina en el tratamiento de la COVID-19 ..... 67  
*Theoretical benefit of melatonin in the treatment of COVID-19*  
Raúl Montero-Yéboles, Beatriz Ruiz-Sáez, Laura Díaz-Rueda, María José Lorenzo-Montero,  
Juan Luis Pérez-Navero

## CONVOCATORIA DE PREMIOS FSEEP

- Premios 'Revista Española de Endocrinología Pediátrica'. Bases participación 2021 ..... 71  
*'Revista Española Endocrinología Pediátrica' Awards. 2021 Application*

## PREMIOS

- Premio 2020 al mejor artículo Original de la Revista ..... 72  
*2020 Journal Award-winning Best Original article*  
Lidia Castro-Feijóo, Laura Audí Parera, Diego de Sotto Esteban, Concepción Fernández-Ramos,  
José M<sup>a</sup> Gómez-Vida, Alfonso Lechuga-Sancho, Leandro Soriano Guillén
- Premio 2020 al mejor Caso Clínico de la Revista ..... 74  
*2020 Journal Award-winning Best Case Report*  
Lidia Castro-Feijóo, Laura Audí Parera, Diego De Sotto Esteban, Concepción Fernández-Ramos,  
José M<sup>a</sup> Gómez-Vida, Alfonso Lechuga-Sancho, Leandro Soriano Guillén

## FE DE ERRATAS

- Fe de errores para "Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan:  
revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento" ..... 76  
*Erratum for "GH therapy in Noonan syndrome: bibliographical review and guidelines"*  
Atilano Carcavilla Urquí, Larisa Suárez-Ortega, Marta Ramón-Krauel, Begoña Ezquieta Zubizaray,  
José Ignacio Labarta Aizpún, Sofía Quinteiro González, Amparo Rodríguez Sánchez, Juan Pedro López Siguero,  
Isolina Riaño Galán, Isabel González Casado

# Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: 'nuevos retos en una etapa compleja'

Spanish Society of Pediatric Endocrinology: 'new challenges for complex times'

Itxaso Rica Echevarría

*Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya.  
Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)*

El día 10 de diciembre de 1977 se creó la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) como una "Sección Especializada" en el marco de la Asociación Española de Pediatría (AEP). El 13 de octubre de 1978, coincidiendo con la XIV Reunión Anual de la AEP, se aprobó el primer reglamento interno de la SEEP y posteriormente fue acreditada por la AEP en 1985. En su fundación contaba con 40 miembros numerarios, y su objetivo era promover y estimular el desarrollo de la Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia en España. Objetivo que sigue vigente, aunque desde entonces han pasado 43 años. En este tiempo España ha cambiado, se ha modernizado, forma parte de Europa y de un mundo globalizado. De forma paralela, la SEEP se ha desarrollado, ha crecido, se ha afianzado su campo de conocimiento y ha ampliado su ámbito de estudio, hechos que han favorecido la mejora continua de la asistencia a los pacientes pediátricos afectados de patologías endocrinológicas.

Actualmente la SEEP es una sociedad adulta. Está constituida por 240 miembros regidos por unos estatutos y un código de ética. Contamos con 9 grupos de trabajo que impulsan el avance en diferentes campos dentro de la endocrinología pediátrica: tiroi-

des, diabetes, suprarrenal, obesidad, bioética, desarrollo sexual diferente, pubertad, pequeño para edad gestacional y metabolismo fosfocálcico. Fruto del trabajo de todos los miembros, presentes y ausentes, se han celebrado 42 congresos anuales, 26 cursos de postgrado, 24 jornadas de diabetes y 10 cursos de avances en endocrinología pediátrica. La SEEP, está conectada funcionalmente con otras sociedades científicas españolas, destacando la AEP (Asociación Española de Pediatría), SED (Sociedad Española de Diabetes), SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) y SEEDO (Sociedad Española de Obesidad), y con las Sociedades internacionales de Endocrinología y Diabetes pediátrica y del adolescente, ESPE (*European Society for Pediatric Endocrinology*), SLEP (Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica) e ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*). La web de la SEEP es una de nuestras caras de apertura al mundo. Está en una continua renovación necesaria para adaptarla a los rápidos cambios tecnológicos y legislativos que se están produciendo, con el objetivo de conseguir una página moderna, ágil, intuitiva y atractiva. Por último, la revista de la SEEP tiene ya 10 años de andadura y actualmente persigue conseguir su indexación, un objetivo ambicioso para lo que necesita de una participación activa de todos los miembros de la SEEP.

---

## Correspondencia:

Itxaso Rica Echevarría  
Presidenta de la Sociedad Española de  
Endocrinología Pediátrica  
E-mail: seep@seep.es

Desde la creación de la SEEP se han sucedido 12 juntas directivas que han desempeñado un trabajo importante impulsando, coordinando y modulando su curso. Estamos ante una Sociedad consolidada con un gran trabajo hecho y con muy buenos resul-

tados. Esto supone un reto. La función de la nueva junta directiva es facilitar el mantenimiento y si es posible la mejora, de todo lo alcanzado hasta ahora, y profundizar en algunos aspectos nuevos que nos parecen de interés.

Uno de los proyectos que vamos a promover es actualizar los estatutos y el código ético de la SEEP, ambos desarrollados bajo la presidencia del profesor Jesús Argente. Los estatutos actuales se registraron en el año 2004, fruto de un profundo trabajo de la junta directiva, que recuerdo, porque yo entonces ocupaba el puesto de vocal. Han pasado más de 15 años y es tiempo de hacer una lectura crítica constructiva de los mismos con el espíritu de modernizarlos e incorporar los aspectos que consideremos de interés actual para la Sociedad. Como consta en los estatutos vigentes, pueden ser modificados por iniciativa de la junta directiva que nombrará al efecto una comisión especial temporal para que estudie y redacte el proyecto de modificación. Una vez finalizado el proyecto, deberá ser aprobado por la junta y posteriormente ratificado por la asamblea general, convocada con carácter extraordinario para este propósito.

El código de ética de la SEEP fue desarrollado por el grupo de bioética de la Sociedad y publicado en el año 2008. Con un planteamiento similar, es adecuado revisarlo y modificarlo en los aspectos que se consideren oportunos para adaptarlo a nuestro tiempo. La implicación de las nuevas tecnologías en el ámbito sanitario ha supuesto una modificación en la manera de recoger los datos de carácter personal. Las historias clínicas en formato electrónico, los nuevos sistemas de comunicación, el uso de las redes sociales para difundir el conocimiento y las nuevas normativas que afectan al desarrollo de registros y bases de datos, son temas que merecen una reflexión.

En otro orden de cosas, el reconocimiento oficial de las especialidades pediátricas en España, ha sido un deseo de muchos de nosotros desde hace años, y ahora puede ser una realidad. En el año 2015, bajo la presidencia del profesor Luis Castaño se creó un grupo de trabajo en el que participé, para diseñar un documento que reflejara el área de conocimiento que conforma la Endocrinología Pediátrica, las competencias que debería de adquirir un endocrinólogo pediátrico para formarse con los correspondientes itinerarios formativos y una propuesta de centros capacitados para desarrollarla. Redactamos el documento sobre la base del Syllabus en Endocrinología Pediátrica Europeo, desarrollado por la ESPE, que había sido actualizado en 2013.

El documento final fue entregado en el Ministerio de Sanidad. En ese momento la gestión quedó paralizada. Recientemente el nuevo gobierno ha desarro-

llado un borrador de Real Decreto para regular la Formación Transversal en las Especialidades en ciencias de la salud, las áreas de capacitación específica y el procedimiento de la creación de títulos de especialistas. En octubre se hizo una consulta pública sobre el mismo. La AEP ha adquirido un relevante papel impulsando con fuerza el reconocimiento de las especialidades pediátricas como queda reflejado en su respuesta dada a la consulta popular. El proyecto prevé modificar la formación sanitaria especializada. Los objetivos propuestos por la AEP incluyen: impulsar la Pediatría como especialidad troncal independiente, garantizar y mantener la continuidad del eficiente modelo asistencial pediátrico español, reconocer oficialmente y acreditar, con título, las subespecialidades pediátricas y revisar y homogeneizar el programa formativo de los MIR de la especialidad "Pediatría y sus ACEs", mediante una aproximación progresiva al modelo europeo donde la formación de especialistas pediátricos es de 5 años.

A finales de octubre hemos entregado a la AEP un nuevo documento para defender la ACE de Endocrinología Pediátrica, sobre la versión inicial del 2015, adaptándolo a una estructura concreta diseñada y requerida por la AEP. Hemos descrito la alta complejidad que conlleva el trabajo en Endocrinología Pediátrica a día de hoy, con la incorporación de los avances tecnológicos en el tratamiento de los pacientes y de los resultados de las nuevas herramientas de estudio en genética molecular, en definitiva, una detallada descripción de los elementos diferenciales de la especialidad de Endocrinología Pediátrica, que requiere de una formación muy específica. Seguiremos trabajando en este proyecto, y si de verdad ha llegado el momento de reconocer oficialmente las especialidades pediátricas, nuestra responsabilidad es que estemos situados en una buena posición para conseguirlo lo antes posible.

Para finalizar, debo referirme a la gestión que de forma obligada hemos tenido que hacer desde la junta de la repercusión de la pandemia por la Covid-19 en todas nuestras actividades. Desde marzo de 2020 hemos vivido algo que nunca habíamos imaginado: el azote de una pandemia que ha generado muchos fallecimientos, gran sufrimiento, incertidumbre y miedo. Nos ha puesto de manifiesto que somos vulnerables. Nos ha obligado a parar a nivel personal y profesional, hemos perdido libertades y seguimos en un "impasse" de inseguridad, con la esperanza puesta en que la llegada de las vacunas, suponga el inicio de la vuelta a la normalidad. Llegará, quiero pensar, pero esta vivencia no va a pasar sin dejar una profunda huella en nuestro país, en Europa y a nivel mundial.

En este contexto, tenemos que hacer un trabajo de reflexión, a nivel individual pero también como So-

ciudad. En España, la pandemia nos ha obligado a hacer una rápida adaptación al uso de recursos tecnológicos para facilitar la comunicación, que de otra manera hubiéramos incorporado con más lentitud. Este hecho se ha puesto de manifiesto en un importante incremento del teletrabajo, un nuevo enfoque de consulta telemática, que ya supone una proporción considerable de la asistencia que hacemos, y una nueva dimensión en la transmisión del conocimiento. Hemos incorporado el uso de plataformas digitales de comunicación (*GoToMeeting*, *Skype*, *Zoom*, etc.) a nuestro trabajo diario. Desde la SEEP, tendremos que reflexionar en la desescalada a la normalidad, haciendo un análisis de todo lo vivido e incorporando lo que nos parezca beneficioso mantener, para nuestro funcionamiento futuro.

Para concluir, existe un proyecto para desarrollar en los próximos 4 años. Contamos con el trabajo y la colaboración de todos vosotros, como no podía ser de otra manera. Los logros que alcancemos, finalmente, serán en beneficio de nuestra Sociedad y de la asistencia a niños y adolescentes afectados de enfermedades endocrinológicas, que es el objetivo último de nuestra profesión.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



# Resistencia a insulina en pequeños para la edad gestacional tratados con hormona de crecimiento. Estudio observacional

Insulin resistance in children born small for gestational age treated with growth hormone. An observational study

Juan P. López Siguero<sup>1</sup>, Maria J. Martínez-Aedo<sup>1</sup>, José A. Bermúdez de la Vega<sup>2</sup>, Jordi Bosch<sup>3</sup>, Alfonso M. Lechuga-Sancho<sup>4</sup>, Ana Fernandez-González<sup>5</sup>, Triana Villalobos<sup>5</sup>. (Grupo colaborativo PEG)

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Carlos Haya. Universidad de Málaga. Málaga

<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla

<sup>3</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

<sup>4</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

<sup>5</sup> Merck, España. Madrid

## Resumen

**Antecedentes.** En niños pequeños para su edad gestacional (PEG), se ha investigado la relación entre el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) y la resistencia a insulina [RI] a corto plazo, siendo necesario un período mayor. **Objetivos.** Evaluación del efecto a largo plazo (10 años) de la GH administrada a niños PEG sobre la RI y la seguridad durante el tratamiento. **Métodos.** Estudio multicéntrico observacional en niños PEG tratados con GH en España, según estadio Tanner y edad al inicio del tratamiento (dos grupos:  $\leq 6$  años y  $> 6$  años). Las variables analizadas (mediciones anuales) incluyeron parámetros auxológicos (velocidad de crecimiento [VC]), metabólicos (IGF-1, RI [HOMA-IR]) y de seguridad. Datos recogidos prospectivamente, desde aprobación del estudio (2007), y retrospectivamente desde el inicio GH (2005-2007). **Resultados.** Análisis intermedio (seguimiento a 6 años) de 389 pacientes PEG (369 Tanner I) de 27 centros. Edad media (DE) al inicio GH: 7,2 (3,1) años. IGF-1 (SDS) y HOMA-IR tendieron a aumentar hasta el

año 6, con diferencias significativas en el primer año y permaneciendo posteriormente estables (manteniéndose en rangos normales). La talla (SDS) aumentó significativamente (basal: -3,0; año 6: -1,5), con VC máxima en el primer año (8,60 cm/año, mayor en el grupo  $\leq 6$  años). Se comunicaron 21 acontecimientos adversos, 2 graves: diabetes mellitus 2 y osteonecrosis. **Conclusiones.** En niños PEG, el tratamiento con GH aumenta significativamente el índice HOMA-IR en el primer año, permaneciendo posteriormente estable, y siempre dentro de la normalidad. Los datos a 6 años sugieren que este tratamiento a largo plazo no induce RI, es bien tolerado, seguro y efectivo.

**Palabras clave:** HOMA-IR, Hormona de crecimiento, Pequeño para la edad gestacional, Resistencia a insulina, Sensibilidad a insulina

## Abstract

**Background.** In children born small for gestational age (SGA), the relationship between growth hormone (GH) treatment and insulin resistance [IR] has been investigated for a short-term period, being necessary a longer observation. **Objectives.** Evaluate the long-term (10 years) effect of the GH administered to SGA-children on IR and the safety during treatment. **Methods.** Multicenter observational study in SGA children receiving GH treatment in Spain (stratified by Tanner stage and age at GH onset [two

Correspondencia:  
Triana Villalobos  
Merck, España  
María de Molina, 40, 28006, Madrid  
E-mail: triana.villalobos@merckgroup.com

groups:  $\leq 6$  years;  $> 6$  years]). Analyzed variables (yearly) included auxologic (growth velocity [GV]), metabolic (IGF-1, homeostatic model assessment-IR [HOMA-IR]), and safety ones. Data were collected prospectively since study approval (2007) and retrospectively from GH treatment onset (2005-2007). **Results.** Interim analysis (6 years' follow-up) of 389 SGA children (369 Tanner I) from 27 centers. Mean age (SD) at GH treatment onset: 7.2 (3.1) years. IGF-1 (SDS) and HOMA-IR tended to increase until the sixth year with significant differences at the first year, and remaining stable thereafter (within normal ranges). Height (SDS) increased significantly (basal: -3.0; sixth year: -1.5); being the maximum GV at the first year (8.60 cm/year, with higher values in the  $\leq 6$  years group). Twenty-one adverse events were reported, two of them serious: type 2 diabetes, and osteonecrosis. **Conclusions.** The HOMA-IR increased significantly in SGA children during the first year of GH treatment, remaining stable later on, within normal ranges in any case. Our sixth-year data suggest that long-term GH treatment does not promote IR, is well tolerated, safe, and effective..

**Key words:** *HOMA-IR, Growth hormone, Small for gestational age, Insulin resistance, Insulin sensitivity*

## Introducción

En la población global, el 3-10% de los nacidos vivos son pequeños para la edad gestacional (PEG) <sup>(1)</sup>: nacido (a término y prematuro) con peso y/o longitud  $\leq -2$  desviaciones estándar (DE) de la media de su edad gestacional según población de referencia <sup>(2)</sup>. Generalmente presentan un crecimiento recuperador a los 2 años, aunque el 10-15% no lo consigue nunca <sup>(3,4)</sup>. No alcanzar un crecimiento recuperador en niños PEG se asocia con talla baja infantil y adulta <sup>(5)</sup>, niveles bajos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I) y un funcionamiento anómalo del eje hormona crecimiento (GH)/IGF-1 <sup>(6)</sup>.

Existe una fuerte asociación entre nacer PEG y un riesgo aumentado en adultos de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, dislipemia, enfermedades cardiovasculares y disminución de la sensibilidad a insulina (SI) <sup>(1,3,7)</sup>. Comparando con niños con peso y/o talla adecuada a su edad gestacional, los PEG presentan SI reducida <sup>(6)</sup> y desregulación de la vía IGF-I/insulina en el tejido adiposo, implicada en regulación metabólica y en SI <sup>(8)</sup>.

El tratamiento con GH humana recombinante (rh-GH), indicado para pacientes PEG sin recuperación de talla posnatal a partir de los 4 años <sup>(4)</sup>, suele aumentar la velocidad de crecimiento mejorando la talla adulta <sup>(9)</sup>. La GH disminuye la sensibilidad a la

insulina, generando resistencia insulínica (RI) <sup>(10)</sup>, que en niños PEG es reversible y desaparece tras suspender GH <sup>(11,12)</sup>. El efecto de la GH sobre la SI también se relaciona con el riesgo de DM2 (niños y adolescentes) <sup>(13)</sup>. Estos hallazgos, de principios de la década del 2000, deben considerarse con cautela ya que las poblaciones analizadas son pequeñas y sin seguimiento hasta la talla adulta.

Pese a la aprobación de rh-GH en niños PEG en 2003 (EMA) <sup>(12)</sup>, aún es necesaria la obtención de datos a largo plazo para caracterizar los posibles trastornos asociados a rh-GH y determinar su reversibilidad.

En España se ha observado una cierta RI en niños PEG tratados con GH <sup>(14)</sup> pero es necesaria una evaluación más prolongada. Éste es el primer estudio, en España, que propone un seguimiento a largo plazo, con una media de 10 años, en una población importante, para determinar si rh-GH en niños PEG implica RI o afecta a otros parámetros metabólicos que anticipen DM2. El objetivo principal fue determinar la evolución a largo plazo de la RI (HOMA-IR) potencialmente asociada al riesgo de DM2, junto a otros factores de síndrome metabólico. Los objetivos secundarios incluían efectos en parámetros auxológicos/metabólicos para establecer posibles factores predictivos y evaluar el perfil de seguridad del tratamiento. Los resultados corresponden a un análisis intermedio (18-nov-2014) con datos disponibles en diciembre de 2013.

## Métodos

Análisis intermedio del estudio observacional multicéntrico en niños PEG recibiendo rh-GH (somatropina, indicación aprobada en UE en septiembre de 2005), en centros españoles. El estudio se desarrolló según la Declaración de Helsinki y fue aprobado (2007) por un comité ético (Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de pacientes ( $\geq 12$  años) o padres/representantes legales. Periodo de reclutamiento: febrero-2007-noviembre-2012. Recogida de datos (historias clínicas) prospectiva y retrospectiva, si inicio de rh-GH previo a la autorización del estudio (2005-2007).

Criterios de inclusión: diagnóstico de PEG sin recuperación del crecimiento a  $\geq 4$  años (velocidad de crecimiento [VC]  $\leq 0$  DE durante el año anterior); talla actual  $< -2,5$  DE y talla ajustada a los padres  $< -1$  DE; recibiendo rh-GH (0,035mg/Kg/día). Criterios de exclusión: epífisis cerrada, hipersensibilidad conocida a rh-GH, neoplasia activa, síndromes genéticos o que produzcan malformaciones y evidencia de progresión o recidiva de una lesión intracraneal subyacente.



El tamaño muestral ( $n = 450$ ) se determinó en base al estudio de seguridad SALTO, requerido por las autoridades italianas tras la aprobación europea de la indicación, con seguimiento a 10 años<sup>(15)</sup> de unos 200 pacientes procedentes del estudio SEPAGE (NCT01082354-finalizado) y del presente estudio.

La población con intención de tratar (ITT) (análisis de seguridad) incluye a los pacientes que recibieron  $\geq 1$  dosis de rh-GH, y la evaluable (objetivo principal y secundarios) a aquellos con seguimiento  $\geq 1$  año tras iniciar rh-GH.

La población se estratificó según el estadio de Tanner (I o >I) y la edad al inicio del tratamiento ( $\leq 6$  años [inicio temprano] o  $>6$  años [inicio tardío]). Se establecieron los 6 años para tener 3 años de normalización del crecimiento pre-puberal. En los análisis según inicio del tratamiento se excluyeron a los pacientes con estadio Tanner  $>I$  ( $n=20$ ), para asegurar la situación pre-puberal inicial.

Las variables fueron medidas  $\geq 1$  vez/año siguiendo los procedimientos normalizados de cada centro. Se recogieron los valores de referencia y el método de medición de cada laboratorio, con el fin de estandarizar todas las mediciones y poder hacer análisis comparativos entre ellas. La determinación de IGFBP-3 se realizó por quimioluminiscencia. Variables auxológicas: VC (cm/año), peso (kg) y talla (cm), calculando el SDS (*Standard Deviation Score*) con valores de referencia correspondientes a edad cronológica (EC) y sexo<sup>(16)</sup>. Variables metabólicas: IGF-I (ng/mL) plasmático (SDS; valores de referencia de Elmlinger et al.<sup>(17)</sup> e IGFBP-3 (ng/mL)<sup>(18)</sup>; edad ósea (EO; Atlas de Greulich y Pyle<sup>(19)</sup>) y estadios de Tanner. La RI se calculó mediante HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) (unidades de masa): insulínemia (ayunas) (mU/L)  $\times$  glicemia (ayunas) (mmol/L)/22,5. Como posible factor predictivo de RI, se evaluó el SDS del índice de masa corporal (IMC).

Las variables de seguridad incluyeron acontecimientos adversos (AA, con terminología de la jerarquía MedDRA [ver en <https://www.meddra.org>]), examen físico, signos vitales y analíticas (orina y sangre).

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (%), y las continuas como media, DE e intervalos de confianza del 95% (IC95%). Si el IC no incluía el valor del efecto nulo, se asumió que era estadísticamente significativo. Se realizó un análisis de correlación múltiple para determinar la asociación entre los cambios en HOMA-IR, estableciéndose la significación estadística para  $p \leq 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el software SAS 9.2.

## Resultados

De la población ITT (410 pacientes), 389 pacientes fueron evaluables (Tabla 1). La edad al inicio del tratamiento fue  $7,2 \pm 2,8$  años. En el análisis intermedio 34 (8,7%) pacientes habían completado el tratamiento (Figura 1) y 28 (7,2%) lo habían suspendido, principalmente por falta de eficacia (criterio del investigador).

HOMA-IR tendió a aumentar en todos los grupos desde visita basal hasta visita 6 (sexto año de tratamiento) (Tabla 2; Figura 2), presentando la mayor diferencia entre visitas basal y 1 (primer año de tratamiento):  $0,6 \pm 1,5$ . HOMA-IR tuvo valores inferiores en el grupo  $\leq 6$  años frente al grupo  $>6$  años hasta visita 5. En visita 6, HOMA-IR fue similar en ambos grupos de edad (rangos normales).

La VC (SDS) fue  $>0$  en la mayoría de visitas, con valor máximo en visita 1, y siendo superiores los valores del grupo  $\leq 6$  años, excepto en visita 6 (único caso VC  $<0$ ) (Tabla 2). En general, de visita 1 a 4, la VC (cm/año) disminuyó progresivamente estabilizándose después (Tabla 2). La talla (SDS) aumentó gradual y significativamente durante todas las visitas en la población evaluable, siendo el cambio mayor en visita 1. La diferencia fue menor desde las visitas 4 y 5 en los grupos  $>6$  años y  $\leq 6$  años respectivamente (Tabla 2). El IMC (SDS) permaneció estable durante el seguimiento (Tabla 2), con la variación mayor entre visitas basal y 1.

El peso (SDS), siempre  $<0$ , aumentó hasta visitas 3 y 4 en los grupos  $>6$  años y  $\leq 6$  años respectivamente, estabilizándose después. El aumento más destacado ocurrió entre visitas basal y 1 (Tabla 2).

La razón EO/EC aumentó significativamente desde visita basal a visita 6 (normalización) (Tabla 2). IGF-I (SDS) tendió a aumentar, permaneciendo dentro del rango de normalidad, siendo más claramente en el grupo  $\leq 6$  años (Tabla 2) y con la mayor diferencia entre visitas basal y 1. IGFBP-3 (ng/mL) (Tabla 2) aumentó durante casi todo el tratamiento, siendo el incremento más acusado en el grupo  $\leq 6$  años.

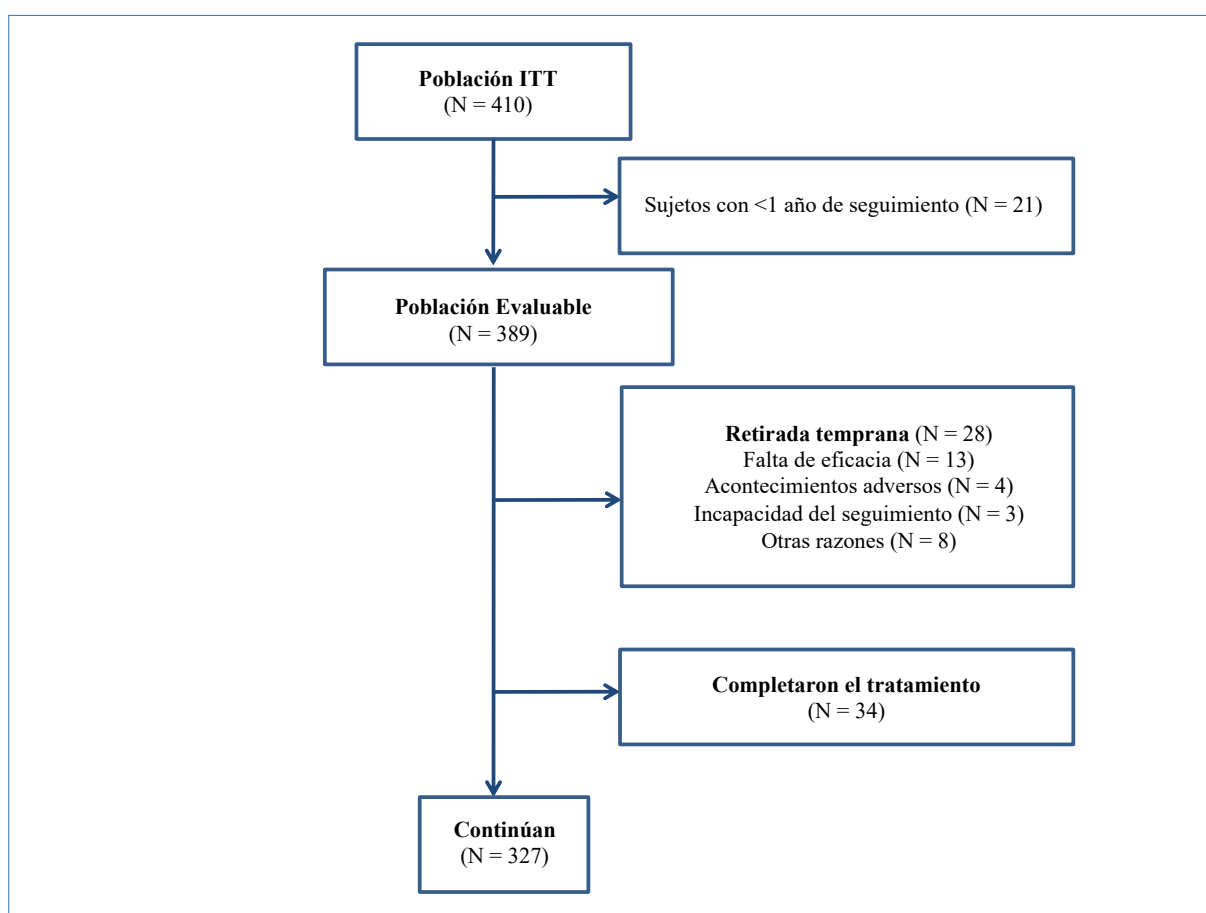
El análisis de correlación múltiple mostró que HOMA-IR aumentó de forma proporcional con la edad al inicio del tratamiento y el IMC, e inversamente con los valores basales de HOMA-IR y de peso (Tabla 3). Estas cuatro variables explicaron el 16,1% del cambio de HOMA-IR.

Población ITT: 410 pacientes. Se comunicaron 21 AAs (13 pacientes; 3,2%), 11 posible/probablemente relacionados con el tratamiento (Tabla 4), incluyendo los 2 AAs graves (DM2 y osteonecrosis), que revirtieron al retirar el tratamiento. Los AAs más fre-

**Tabla 1.** Características basales de la población evaluable.

Pacientes (PEG): N	389
Varón; N (%)	189 (50,9)
Edad a la inclusión en el estudio: media años $\pm$ DE	7,8 $\pm$ 3,1
Edad al inicio del tratamiento: media años $\pm$ DE	7,2 $\pm$ 2,8
Edad gestacional al nacer: media semanas $\pm$ DE	37,7 $\pm$ 3,1
Longitud al nacer: media cm $\pm$ DE	43,7 $\pm$ 3,9
Longitud al nacer: media SDS $\pm$ DE	-2,94 $\pm$ 0,42
Peso al nacer: media kg $\pm$ DE	2,2 $\pm$ 0,6
Peso al nacer: media SDS $\pm$ DE	-2,01 $\pm$ 0,38
Con historia clínica relevante: N (%)	50 (12,9)
En curso <sup>a</sup>	38 (76,0)
Leve-moderada <sup>b</sup>	35 (92,1)
Grave <sup>b</sup>	2 (5,3)
Tanner basal I: N (%)	369 (94,8)
Inicio temprano ( $\leq 6$ años)	180 (48,8)
Inicio tardío ( $> 6$ años)	189 (51,2)

DE: desviación estándar; N: número de ocurrencias; PEG: pequeño para la edad gestacional. a Calculado sobre el número de pacientes con historia clínica relevante en la situación basal (N = 50). b Calculado sobre el número de pacientes con historia clínica relevante en curso (N = 38).



**Figura 1.** Distribución de los pacientes incluidos en el estudio. ITT: Intención de tratar.

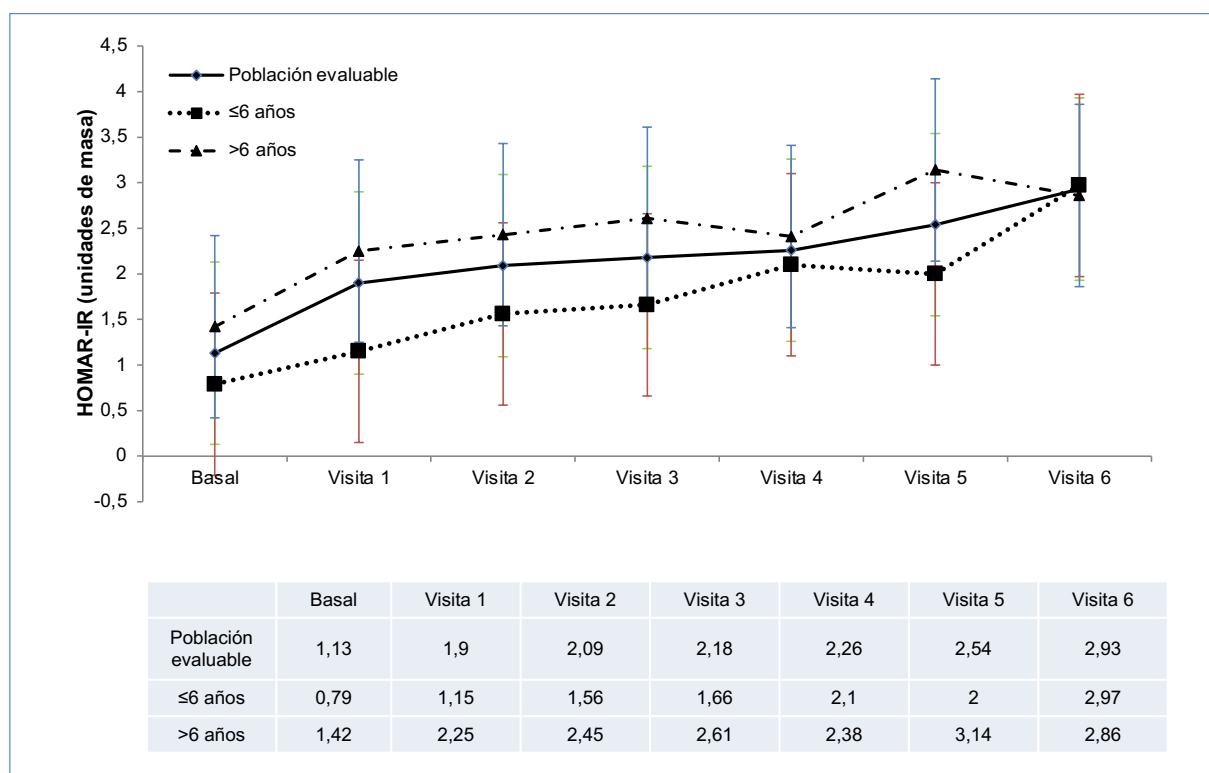
Tabla 2. Evolución anual de HOMA-IR, variables auxológicas y metabólicas hasta el sexto año de tratamiento.

N (N pérdidas) Media $\pm$ DE (IC 95%)			Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6
HOMA-IR (unidades de masa)	Población evaluable	<b>280</b> (109) 1,13 $\pm$ 1,00 (1,01; 1,25)	<b>286</b> (103) 1,90 $\pm$ 2,57 (1,60; 2,20)	<b>224</b> (165) 2,09 $\pm$ 1,64 (1,88; 2,31)	<b>165</b> (224) 2,18 $\pm$ 1,41 (1,97; 2,40)	<b>114</b> (275) 2,26 $\pm$ 1,20 (2,03; 2,48)	<b>61</b> (328) 2,54 $\pm$ 2,58 (1,88; 3,20)	<b>31</b> (358) 2,93 $\pm$ 1,79 (2,28; 3,59)
	$\leq 6$ años	<b>140</b> (40) 0,79 $\pm$ 0,73 (0,67; 0,91)	<b>131</b> (49) 1,15 $\pm$ 0,80 (1,01; 1,29)	<b>101</b> (79) 1,56 $\pm$ 1,37 (1,29; 1,83)	<b>74</b> (106) 1,66 $\pm$ 0,91 (1,45; 1,87)	<b>51</b> (129) 2,10 $\pm$ 1,39 (1,71; 2,49)	<b>32</b> (148) 2,00 $\pm$ 1,04 (1,62; 2,37)	<b>21</b> (159) 2,97 $\pm$ 1,95 (2,08; 3,85)
	$> 6$ años	<b>128</b> (61) 1,42 $\pm$ 1,14 (1,22; 1,62)	<b>139</b> (50) 2,25 $\pm$ 1,76 (1,96; 2,55)	<b>111</b> (78) 2,45 $\pm$ 1,61 (2,14; 2,75)	<b>85</b> (104) 2,61 $\pm$ 1,64 (2,26; 2,96)	<b>61</b> (128) 2,38 $\pm$ 1,04 (2,12; 2,65)	<b>29</b> (160) 3,14 $\pm$ 3,52 (1,80; 4,48)	<b>10</b> (179) 2,86 $\pm$ 1,50 (1,79; 3,94)
VC (cm/año)	Población evaluable		<b>367</b> (22) 8,60 $\pm$ 2,33 (8,36; 8,84)	<b>291</b> (97) 6,85 $\pm$ 1,41 (6,69; 7,01)	<b>217</b> (93) 6,46 $\pm$ 1,61 (6,24; 6,67)	<b>144</b> (89) 5,86 $\pm$ 1,74 (5,58; 6,15)	<b>77</b> (79) 5,80 $\pm$ 1,93 (5,36; 6,24)	<b>41</b> (45) 5,89 $\pm$ 1,99 (5,26; 6,51)
	$\leq 6$ años	-	<b>170</b> (10) 8,89 $\pm$ 1,92 (8,60; 9,18)	<b>131</b> (48) 7,04 $\pm$ 1,28 (6,82; 7,26)	<b>96</b> (46) 6,51 $\pm$ 0,90 (6,32; 6,69)	<b>67</b> (38) 6,03 $\pm$ 1,22 (5,74; 6,33)	<b>41</b> (32) 6,20 $\pm$ 1,67 (5,67; 6,73)	<b>29</b> (19) 5,68 $\pm$ 3,10 (4,50; 6,86)
	$> 6$ años	-	<b>178</b> (11) 8,19 $\pm$ 2,17 (7,87; 8,51)	<b>146</b> (43) 6,81 $\pm$ 1,41 (6,58; 7,04)	<b>113</b> (41) 6,60 $\pm$ 1,88 (6,25; 6,95)	<b>71</b> (47) 6,07 $\pm$ 1,73 (5,66; 6,48)	<b>36</b> (41) 5,35 $\pm$ 2,13 (4,63; 6,07)	<b>12</b> (26) 5,50 $\pm$ 2,27 (4,06; 6,94)
SDS VC	Población evaluable	-	<b>367</b> (22) 2,76 $\pm$ 2,39 (2,51; 3,01)	<b>291</b> (98) 1,13 $\pm$ 1,39 (0,97; 1,29)	<b>217</b> (172) 0,87 $\pm$ 1,19 (0,71; 1,03)	<b>144</b> (245) 0,54 $\pm$ 1,41 (0,31; 0,78)	<b>77</b> (312) 0,54 $\pm$ 1,60 (0,18; 0,91)	<b>41</b> (348) 0,10 $\pm$ 1,32 (-0,31; 0,52)
	$\leq 6$ años	-	<b>170</b> (10) 2,82 $\pm$ 2,29 (2,47; 3,16)	<b>131</b> (48) 1,14 $\pm$ 1,57 (0,87; 1,41)	<b>96</b> (46) 0,95 $\pm$ 1,15 (0,71; 1,18)	<b>67</b> (38) 0,57 $\pm$ 1,55 (0,19; 0,94)	<b>41</b> (32) 0,86 $\pm$ 1,92 (0,25; 1,46)	<b>29</b> (19) -0,26 $\pm$ 2,92 (-1,37; 0,85)
	$> 6$ años	-	<b>178</b> (11) 2,65 $\pm$ 2,38 (2,29; 3,00)	<b>146</b> (43) 1,07 $\pm$ 1,19 (0,87; 1,26)	<b>113</b> (41) 0,81 $\pm$ 1,24 (0,58; 1,04)	<b>71</b> (47) 0,54 $\pm$ 1,32 (0,23; 0,85)	<b>36</b> (41) 0,19 $\pm$ 1,04 (-0,17; 0,54)	<b>12</b> (26) 0,01 $\pm$ 1,29 (-0,80; 0,83)
SDS IMC	Población evaluable	<b>389</b> (0) -0,68 $\pm$ 0,79 (-0,76; -0,60)	<b>384</b> (5) -0,75 $\pm$ 0,70 (-0,82; -0,68)	<b>304</b> (85) -0,79 $\pm$ 0,74 (-0,87; -0,70)	<b>226</b> (163) -0,74 $\pm$ 0,70 (-0,84; -0,65)	<b>151</b> (238) -0,73 $\pm$ 0,70 (-0,85; -0,62)	<b>85</b> (304) -0,78 $\pm$ 0,69 (-0,93; -0,64)	<b>43</b> (346) -0,76 $\pm$ 0,65 (-0,96; -0,56)
SDS Talla	Población evaluable	<b>389</b> (0) -3,00 $\pm$ 0,61 (-3,06; -2,93)	<b>384</b> (5) -2,34 $\pm$ 0,71 (-2,41; -2,27)	<b>305</b> (84) -2,03 $\pm$ 0,72 (-2,11; -1,95)	<b>227</b> (162) -1,79 $\pm$ 0,72 (-1,88; -1,69)	<b>151</b> (238) -1,65 $\pm$ 0,81 (-1,78; -1,52)	<b>85</b> (304) -1,52 $\pm$ 0,90 (-1,72; -1,33)	<b>43</b> (346) -1,47 $\pm$ 0,85 (-1,73; -1,21)
	$\leq 6$ años	<b>180</b> (0) -3,16 $\pm$ 0,63 (-3,26; -3,07)	<b>177</b> (3) -2,44 $\pm$ 0,68 (-2,55; -2,34)	<b>139</b> (40) -2,12 $\pm$ 0,73 (-2,25; -2,00)	<b>103</b> (39) -1,90 $\pm$ 0,73 (-2,05; -1,76)	<b>69</b> (36) -1,71 $\pm$ 0,76 (-1,89; -1,52)	<b>48</b> (25) -1,51 $\pm$ 0,93 (-1,79; -1,24)	<b>30</b> (18) -1,50 $\pm$ 0,88 (-1,83; -1,18)
	$> 6$ años	<b>189</b> (0) -2,89 $\pm$ 0,51 (-2,96; -2,81)	<b>188</b> (1) -2,31 $\pm$ 0,69 (-2,41; -2,21)	<b>152</b> (37) -2,02 $\pm$ 0,67 (-2,13; -1,91)	<b>115</b> (39) -1,72 $\pm$ 0,70 (-1,85; -1,59)	<b>77</b> (41) -1,63 $\pm$ 0,84 (-1,82; -1,44)	<b>37</b> (40) -1,54 $\pm$ 0,88 (-1,83; -1,24)	<b>13</b> (25) -1,53 $\pm$ 0,78 (-2,00; -1,06)
SDS Peso	Población evaluable	<b>389</b> (0) -1,71 $\pm$ 0,55 (-1,77; -1,66)	<b>384</b> (5) -1,46 $\pm$ 0,55 (-1,52; -1,41)	<b>304</b> (85) -1,36 $\pm$ 0,60 (-1,43; -1,29)	<b>226</b> (163) -1,24 $\pm$ 0,58 (-1,31; -1,16)	<b>151</b> (238) -1,17 $\pm$ 0,59 (-1,26; -1,07)	<b>85</b> (304) -1,15 $\pm$ 0,64 (-1,29; -1,01)	<b>43</b> (346) -1,13 $\pm$ 0,62 (-1,32; -0,94)
	$\leq 6$ años	<b>180</b> (0) -1,87 $\pm$ 0,56 (-1,96; -1,79)	<b>177</b> (3) -1,51 $\pm$ 0,56 (-1,60; -1,43)	<b>138</b> (42) -1,37 $\pm$ 0,59 (-1,47; -1,27)	<b>103</b> (77) -1,26 $\pm$ 0,52 (-1,37; -1,16)	<b>69</b> (111) -1,17 $\pm$ 0,54 (-1,31; -1,04)	<b>48</b> (132) -1,16 $\pm$ 0,56 (-1,32; -1,00)	<b>30</b> (150) -1,14 $\pm$ 0,65 (-1,38; -0,90)
	$> 6$ años	<b>189</b> (0) -1,59 $\pm$ 0,50 (-1,66; -1,52)	<b>188</b> (1) -1,43 $\pm$ 0,53 (-1,51; -1,36)	<b>152</b> (37) -1,36 $\pm$ 0,62 (-1,47; -1,28)	<b>114</b> (75) -1,22 $\pm$ 0,62 (-1,33; -1,10)	<b>77</b> (112) -1,18 $\pm$ 0,60 (-1,32; -1,05)	<b>37</b> (152) -1,14 $\pm$ 0,75 (-1,39; -0,89)	<b>13</b> (176) -1,19 $\pm$ 0,56 (-1,53; -0,85)
SDS ratio EO/EC		<b>385</b> (4) 0,71 $\pm$ 0,17 (0,69; 0,73)	<b>362</b> (22) 0,79 $\pm$ 0,15 (0,77; 0,80)	<b>284</b> (22) 0,85 $\pm$ 0,14 (0,83; 0,87)	<b>215</b> (15) 0,89 $\pm$ 0,13 (0,87; 0,91)	<b>139</b> (11) 0,91 $\pm$ 0,12 (0,89; 0,93)	<b>81</b> (3) 0,96 $\pm$ 0,11 (0,93; 0,98)	<b>39</b> (3) 0,97 $\pm$ 0,11 (0,93; 1,01)

	Población evaluable	369 (20) -0,32 ± 1,04 (-0,42; -0,21)	356 (33) 1,00 ± 1,20 (0,87; 1,12)	273 (116) 1,24 ± 1,22 (1,09; 1,38)	214 (175) 1,39 ± 1,41 (1,20; 1,58)	138 (251) 1,19 ± 1,47 (0,94; 1,44)	75 (314) 1,34 ± 1,44 (1,01; 1,67)	39 (350) 1,57 ± 1,73 (1,01; 2,13)
SDS IGF-I	≤6 años	169 (11) -0,28 ± 1,24 (-0,47; -0,09)	165 (15) 1,02 ± 1,09 (0,86; 1,19)	120 (60) 1,41 ± 1,32 (1,17; 1,65)	102 (78) 1,85 ± 1,41 (1,57; 2,12)	64 (116) 1,90 ± 1,61 (1,50; 2,30)	43 (137) 1,84 ± 1,58 (1,36; 2,33)	28 (152) 1,93 ± 1,89 (1,20; 2,66)
	>6 años	182 (7) -0,12 ± 2,76 (-0,52; 0,29)	174 (15) 0,99 ± 1,29 (0,80; 1,19)	140 (49) 1,14 ± 1,14 (0,95; 1,33)	104 (85) 0,99 ± 1,33 (0,73; 1,25)	70 (119) 0,60 ± 1,02 (0,36; 0,84)	32 (157) 0,67 ± 0,88 (0,35; 0,99)	11 (178) 0,67 ± 0,74 (0,17; 1,16)
IGFBP-3 (ng/mL)	≤6 años	103 (75) 3,15 ± 1,20 (2,91; 3,38)	95 (80) 3,94 ± 1,13 (3,71; 4,17)	66 (65) 4,20 ± 1,14 (3,92; 4,48)	52 (51) 4,78 ± 1,28 (4,43; 5,14)	31 (38) 4,86 ± 1,31 (4,38; 5,34)	24 (21) 5,42 ± 1,17 (4,93; 5,91)	19 (10) 5,81 ± 1,23 (5,22; 6,40)
	>6 años	116 (70) 3,55 ± 1,01 (3,37; 3,74)	105 (77) 4,52 ± 1,17 (4,29; 4,75)	82 (67) 4,88 ± 1,22 (4,61; 5,15)	62 (46) 4,99 ± 1,18 (4,69; 5,29)	44 (29) 5,11 ± 1,26 (4,72; 5,49)	22 (14) 5,07 ± 1,41 (4,44; 5,69)	9 (2) 5,76 ± 0,65 (5,26; 6,26)

Población evaluable distribuida según la edad al inicio del tratamiento (≤6 años y >6 años) y en estadio Tanner I (n=369); Se excluyeron del análisis 20 pacientes con Tanner >1. Los cambios significativos se identifican si el IC 95% no contiene el 0 (valor de no cambio).

N: número de ocurrencias; DE: Desviación estándar; EC: Edad cronológica; EO: Edad ósea; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; IC: Intervalo de confianza; IGF-I: *Insulin-like Growth Factor-I*; IMC: Índice de masa corporal; SDS: *Standard deviation score*; VC: Velocidad de crecimiento.



**Figura 2.** Evolución anual de los valores del HOMA-IR. Población evaluable (pacientes con >1 año de seguimiento; Tanner I y >I), y niños con Tanner I (inicio tratamiento temprano [≤6 años] o tardío [>6 años]). HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*.

cuentas fueron: analíticos (n=5; IGF elevado) y trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo (n=5). En 4 casos se abandonó prematuramente el estudio por AAs (Figura 1).

## Discusión

Aunque los datos publicados relacionan el tratamiento con rh-GH, en niños PEG, con RI y riesgo de

Tabla 3. Factores que influyen el cambio en HOMA-IR. Modelo de regresión lineal múltiple.

Parámetro	Estimación	Error estándar	t	Pr > t
Intercepto	-36,688	43,284	-0,85	0,3978
HOMA-IR	-0,3703	0,1200	-3,09	0,0024
Edad al inicio del tratamiento	0,5753	0,1830	3,14	0,0019
Peso basal	-0,1947	0,0862	-2,26	0,0251
Talla basal	-0,0144	0,0446	-0,32	0,7476
IMC basal	0,3704	0,1321	2,80	0,0056
R-cuadrado	0,1609			

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; IMC: Índice de masa corporal; Pr >|t|: p-valor; t: t de Student.

Tabla 4. Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento según sistema de clasificación de órganos/sistemas y términos preferidos.

Acontecimiento adverso	Eventos (N)	Severidad	Gravedad	Relación con el tratamiento
<b>Trastorno endocrino</b>				
Tiroiditis autoinmune	1	Leve	No	No relacionado
<b>Trastorno general y en el lugar de administración</b>				
Edema periférico	1	Leve	No	Improbable
<b>Trastorno hepatobiliar</b>				
Colelitiasis	1	Leve	No	No relacionado
Hipertransaminasemia	1	Leve	No	Improbable
<b>Investigacionales</b>				
IGF	1	Moderada	No	Probable
IGF elevado	4	Leve	No	Probable
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Hiperglicemia	1	Moderada	No	Posible
DM2	1	Moderada	Si	Probable
<b>Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	1	Moderada	No	Probable
Osteocondrosis	2	Leve/Moderada	No	Improbable
Osteonecrosis	1	Moderada	Si	Posible
Escoliosis	1	Moderada	No	Posible
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Ansiedad	1	Moderada	No	Probable
<b>Trastornos del sistema reproductivo y mama</b>				
Ginecomastia	1	Leve	No	No relacionado
Varicocele	1	Leve	No	No relacionado
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>				
Dermatitis alérgica	1	Leve	No	Improbable
<b>Procedimientos quirúrgicos y médicos</b>				
Osteotomía	1	Moderada	No	Improbable
<b>Total</b>	21			

Población intención de tratar (ITT): N = 410.

DM2<sup>(1,3,7,20,21)</sup>, los resultados (análisis intermedio) de nuestro estudio, en una gran población de niños PEG recibiendo rh-GH, muestran que, pese a aumentar significativamente el valor medio HOMA-IR durante el primer año de tratamiento, los valores permanecen dentro de la normalidad y estables. Similar a lo observado en el estudio NESGAS (110 niños PEG)<sup>(22)</sup> durante el primer año, la talla y el IGF-I (SDS) aumentaron, así como la RI.

El HOMA-IR ha demostrado una moderada precisión diagnóstica para medir la RI (niños y adolescentes), estableciéndose como punto de corte para evitar riesgo de síndromes metabólicos valores entre 2,30 y 3,59<sup>(23)</sup>. En nuestro estudio, el valor HOMA-IR al sexto año de tratamiento fue 2,93, dentro de dicho rango, sin observar diferencias significativas según la edad al inicio del tratamiento. El aumento del HOMA-IR dentro de la normalidad también se observó en otro estudio con 52 niños PEG (edad media al inicio del tratamiento: 5,9 años) durante 3 años de tratamiento (de 0,72 a 1,67)<sup>(14)</sup>.

El aumento de la RI durante el primer año de rh-GH (estable posteriormente) podría conllevar un aumento destacado en la glucemia en ayunas, como se observó en 78 niños PEG (edad media, 7,3 años)<sup>(24)</sup>. Durante 6 años de tratamiento, la insulinemia en ayunas y estimulada con glucosa aumentó, indicando relativa RI; pero disminuyó a niveles normales (rango ajustado a la edad) tras interrumpir el tratamiento.

En niños PEG, IGF-I es un biomarcador de respuesta a rh-GH útil a corto plazo ya que aumenta con el tratamiento<sup>(25)</sup>. En nuestro estudio, el aumento de IGF-I (SDS) en el primer año fue +1,33, con la mitad de dosis de rh-GH que el estudio NESGAS (0,067 mg/kg/día) donde IGF-I (SDS) aumentó +3,72<sup>(22)</sup>. El IGF-I (SDS) basal de nuestros pacientes (-0,32) resultó menor que el observado en una serie de 2516 pacientes PEG (3-18 años) (-0,7; valores de referencia de Brabant), en la que también se detectó aumento de IGF-I en el primer año, aunque superior al nuestro<sup>(26)</sup>. La respuesta de IGF-1 a rh-GH está relacionada directamente con el valor de IGF-1 basal<sup>(22)</sup>, e inversamente con el de la grasa corporal total basal<sup>(27)</sup>, ambas variables podrían justificar la diferencia en el incremento de IGF-1 frente al observado en nuestro estudio.

La VC máxima observada en el primer año de tratamiento (8,60cm/año; 2,76 SDS) se corresponde a la publicada en niños PEG<sup>(14)</sup>. La mayor VC mostrada en el grupo ≤6 años, demuestra la tendencia a una mayor eficacia del tratamiento cuando se inicia a edades tempranas. Modelos predictivos de crecimiento relacionan negativamente la respuesta en el primer año de rh-GH con la edad al inicio del tratamiento (segundo factor predictivo en relevancia) y

positivamente con la dosis de GH (factor predictivo más relevante), el peso al inicio del tratamiento y la talla media parental (DE)<sup>(28)</sup>.

En este estudio el peso aumentó de forma similar a lo observado por Rodríguez et al en 152 niños PEG<sup>(29)</sup>. El incremento no fue acusado, permaneciendo estable el IMC durante el tratamiento. Esta estabilidad del IMC ya se había descrito al año de rh-GH pese al aumento relevante de talla y peso (SDS)<sup>(30)</sup>. Sin embargo, hay datos contradictorios en 281 niños PEG donde aumentó el IMC, tanto con peso normal o inferior al normal<sup>(31)</sup>.

Aunque no hay suficientes niños PEG con sobrepeso/obesos para estudiar la evolución del IMC, en otros trastornos que requieren rh-GH, se han observado reducciones del IMC en tallas cercanas a la adulta<sup>(31)</sup>. El IMC (SDS) basal en los niños PEG de dicho análisis fue -1,02, mientras que en nuestros pacientes fue -0,68; sugiriendo que había más pacientes con peso menor y por tanto con mayor aumento de peso e IMC que los nuestros.

La EO aumenta con el tiempo, como sugiere el aumento de la ratio EO/EC (próximo a 1 tras 6 años de tratamiento). Este resultado concuerda con el cambio de 0,8 (basal) a 1 (tras 5 años de rh-GH) observado en 481 niños PEG<sup>(32)</sup> y en otras condiciones que requieren rh-GH.

Debido a que la dosis de rhGH administrada fue la misma (0,035 mg/kg/día) en todos los sujetos, no se consideró como factor de estratificación en el estudio de los parámetros analizados.

El AA más frecuente de la rh-GH es la reacción en el sitio de administración<sup>(15)</sup>; desconociéndose la frecuencia de RI. Nuestros resultados no muestran aspectos relevantes de seguridad (6 años de seguimiento). Los AAs, previamente notificados<sup>(15)</sup> (principalmente analíticos, musculoesqueléticos y de tejido conectivo), fueron de severidad leve o moderada. Solo dos AAs fueron graves, que resultaron reversibles al retirar el tratamiento: osteonecrosis (muy raro) y DM2. En ambos casos, la dosis recibida de rh-GH así como los valores de IGF-1, no fueron diferentes de los del resto de la población estudiada.

La principal limitación del estudio es su naturaleza observacional. Se evaluó el posible factor de confusión de la edad estratificando la muestra según la edad al inicio del tratamiento en ≤6 o >6 años, sin encontrar diferencias significativas en HOMA-IR entre ambos grupos. La naturaleza multicéntrica es otra limitación; incrementa la variabilidad en las mediciones- diferentes procedimiento y rangos de normalidad en cada centro. Este sesgo se minimizó estandarizando los valores (SDS). Otra limitación es



la reducción del número de pacientes durante el seguimiento a largo plazo, en especial a partir del año 4.

A pesar de todo ello, el objetivo principal del estudio se alcanzó en una gran cohorte de niños, aportando información relevante para la práctica clínica.

Nuestros resultados en niños PEG tras 1 año de tratamiento con rh-GH muestran una SI reducida (sin considerarse RI y estable). HOMA-IR aumenta con el tiempo, pero dentro de la normalidad, lo que sugiere que el tratamiento a largo plazo con rh-GH no produce RI y resulta eficaz, bien tolerado y seguro. Se requieren más estudios evaluando el impacto del tratamiento con rh-GH sobre el valor del HOMA-IR, y disponer de datos relativos a la talla adulta.

### Conflictos de intereses y fuentes de financiación

El estudio ha sido financiado por Merck S.L.U. La recogida y análisis de datos del estudio se ha realizado de forma independiente a toda fuente de financiación. Los autores declaran honorarios de Merck S.L.U. por ponencias (Bosh J, López-Siguero JP) y como consultor (Lechuga-Sancho AM, López-Siguero JP). Fernández González A y Villalobos T, son empleadas de Merck S.L.U.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Agradecimientos

Al Grupo colaborativo PEG, distribuido por los 27 Centros Sanitarios de España, por su valiosa y necesaria participación como investigadores del presente estudio.

### Referencias Bibliográficas

- Hwang IT. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. *Korean journal of pediatrics*. 2014;57(9):379-83. Epub 2014/10/18.
- Lee P, Chernauek S, Hokken-Koelega A, Czerichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003;111:1253-61. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1253>.
- Klammt J, Pfaffle R, Werner H, Kiess W. IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2008;19(6):197-205. Epub 2008/06/03.
- Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res*. 2018;38:8-13. Epub 2018/01/03.
- Carrascosa A, Vicens-Calvet E, Yeste D, Espadero RM, Ulled A, Group SGASC. Children born small for gestational age (SGA) who fail to achieve catch up growth by 2-8 years of age are short from infancy to adulthood. Data from a cross-sectional study of 486 Spanish children. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2006;4(1):15-27.
- Woods K, van Helvoirt M, Ong K, et al. The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance. *Pediatr Res*. 2002;51:76-80. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-200201000-00014>.
- Arends N, Boonstra V, Duivenvoorden H, PL H, Cutfield W, Hokken-Koelega A. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:44-50. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02171.x>.
- Iniguez G, Ormazabal P, Lopez T, et al. IGF-IR/ERK content and response to IGF-I and insulin in adipocytes from small for gestational age children. *Growth Horm IGF Res*. 2009;19:256-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.12.005>.
- Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3584-90. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021172>.
- Moller N, Jorgensen J. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30:152-77. Epub 2009/02/24. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0027>.

11. van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:347-53. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020458>.
12. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86(5):249-54.
13. Cutfield W, Wilton P, Bennmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet.* 2000; 355:610-3. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04055-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04055-6).
14. Guemes Hidalgo M, Fernandez de Larrea Baz N, Munoz Calvo M, Argente J. [Response to 3 years of growth hormone therapy in small for gestational age children: clinical, hormonal and metabolic parameters] [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc).* 2013;78:288-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.08.010>.
15. Saizen. Summary of Product Characteristics. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Somatropin/human\\_referral\\_000287.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Somatropin/human_referral_000287.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a).
16. Carrascosa Lezcano A, Fernandez Garcia J, Fernandez Ramos C, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood] [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:552-69. doi: <https://doi.org/10.1157/13123287>.
17. Elmlinger M, Kuhnle W, Weber M, Ranke M. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:654-64. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.112>.
18. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine connections.* 2018;7(6):R212-r22. Epub 2018/05/05. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0099>.
19. Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford (CA): Stanford University Press, 1959.
20. Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22(3):145-52. Epub 2017/10/13. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>.
21. Chatelain P, Crabbé R, Saunders H, von Holtey M. Changes in Insulin Sensitivity and Glucose Metabolism During Therapy with Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small For Gestational Age show a Negative Correlation with Baseline Measurements. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(4):329. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2008.21.4.329>.
22. Jensen R, Thankamony A, O'Connell S, et al. Baseline IGF-I levels determine insulin secretion and insulin sensitivity during the first year on growth hormone therapy in children born small for gestational age. Results from a North European Multicentre Study (NESGAS). *Horm Res Paediatr.* 2013;80:38-46. doi: <https://doi.org/10.1159/000353438>.
23. Arellano-Ruiz P, Garcia-Hermoso A, Caverro-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martinez-Vizcaino V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2019. Epub 2019/09/16. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03464-y>.
24. Sas T, Mulder P, Aanstoot H, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:243-51. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01178.x>.
25. Lu W, Shen S, Luo X, et al. Comparative evaluation of short-term biomarker response to treatment for growth hormone deficiency in Chinese children with growth hormone deficiency born small for or appropriate for gestational age: a randomized phase IV open-label study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4:41-9. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018813484051>.
26. Blankenstein O, Pedersen B, Schlumpf M, Andreassen A, Juliusson P. Management and interpretation of heterogeneous observational data: using insulin-like growth factor-I data from the NordiNet(R) International Outcome Study. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25:41-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2014.12.001>.
27. Thankamony A, Jensen R, O'Connell S, et al. Adiposity in children born small for gestational age is associated with beta-cell function, gene-

- tic variants for insulin resistance, and response to growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:131-42. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3019>.
28. Ranke M, Lindberg A, Cowell C, et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:125-31. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020867>.
29. Rodríguez A, Rodríguez Arnao M, Labarta J, et al. Results after the first year of treatment with recombinant human growth hormone therapy in a group of Spanish children with short stature. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6:39-50. . doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Sep.315>.
30. Krebs A, Kratzin T, Doerfer J, et al. Decrease of small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 due to human growth hormone treatment in short children with growth hormone deficiency and small for gestational age status. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:203-8. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0148>.
31. Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Haggstrom M, Ranke M. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain?--longitudinal analysis of KIGS data. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:721-6. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12464>.
32. Ross J, Lee P, Gut R, Germak J. Attaining genetic height potential: Analysis of height outcomes from the ANSWER Program in children treated with growth hormone over 5years. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25:286-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.08.006>.

# ¿Qué ha cambiado en los últimos 19 años en nuestra población de niños diabéticos tipo 1 al debut?

What has changed in the onset of type 1 diabetes over the last 19 years, in our children

Andrea Bernal González<sup>1</sup>, Ignacio Díez López<sup>2</sup>, Ainhoa Sarasua Miranda<sup>2</sup>, Maria Isabel Lorente Blázquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Pediatría. Facultad de enfermería y medicina, UPV/EHU. Vitoria-Gasteiz, Álava*

<sup>2</sup> *Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava. Vitoria-Gasteiz, Álava*

## Resumen

**Introducción.** La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune crónica asociada con la degeneración de las células  $\beta$ -pancreáticas que resulta en una incapacidad para la producción de insulina. Pese a los avances realizados, aún se desconoce con precisión cual es la etiopatogenia de esta enfermedad. Las actuales hipótesis orientan hacia un origen multifactorial, lo que ha suscitado el interés por la realización de estudios epidemiológicos a nivel mundial con el fin de estudiar otros factores ambientales implicados en el desencadenamiento de la respuesta autoinmune. **Objetivos.** Analizar los cambios epidemiológicos acontecidos en los últimos diecinueve años sobre la población diabética menor de 15 años en Álava (País Vasco) y estudiar el impacto de factores ambientales y sociales, como la inmigración, sobre la incidencia y severidad de la enfermedad. **Material y métodos.** Los datos empleados se han recogido retrospectivamente por parte del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Álava (HUA) a partir de la historia clínica de los casos de DM1 en menores de 15 años registrados en Álava entre los años 2000 y 2018. Se analizaron las siguientes va-

riables en 87 menores: sexo, edad al diagnóstico, forma de manifestación (hiperglucemia más síntomas cardinales o cetoacidosis), hemoglobina glicosilada (HbA1c) al debut y nacionalidad (nativo o inmigrante). Se han realizado los contrastes de hipótesis, para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas, empleando un nivel de confianza del 95%. **Resultados.** Se han detectado 87 debuts diabéticos en Álava, 72,4% en nativos y 27,6% en inmigrantes mayoritariamente de origen magrebí, con una tasa de incidencia total de 11,02 c/10<sup>5</sup> h-a. La incidencia de DM1 es mayor en el colectivo inmigrante respecto a la observada en los nativos (35,1 vs. 8,72 c/10<sup>5</sup> h-a), siendo el grupo etario de 10 a 14 años el más numeroso (15,26 c/10<sup>5</sup> h-a), sin observar diferencias por sexo ( $p>0,05$ ). 30 pacientes (34,5%) debutaron con cetoacidosis, la mayoría de los casos fueron moderados (53,3%), con una proporción similar de casos en nativos (33,3%) e inmigrantes (37,5%). Los niños de 10 a 14 años reportaron las cifras más elevadas de HbA1c y de debuts cetoacidóticos. **Conclusiones.** Álava presenta una incidencia alta de DM1, mayor en inmigrantes que en nativos y en el grupo etario de 10-14 años. Un nivel de glucemia más elevado en los niños más mayores se relacionó con tasas de cetoacidosis más altas. Estos resultados apoyan el punto de vista de que algunos factores socio-culturales y/o ambientales presentes en los países de acogida, podrían contribuir en la incidencia de enfermedades metabólicas como la DM1.

## Correspondencia:

Andrea Bernal González  
Pediatría, Facultad de enfermería y medicina  
UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Álava  
E-mail: bernalandrea1010@gmail.com  
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.eus

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 1, Incidencia, Cetoacidosis, HbA1c, Inmigrante

## Abstract

**Background.** Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune disease associated with  $\beta$ -pancreatic cell degeneration that results in an inability for insulin production. Despite the progress made, it is still precisely unknown what is the etiopathogenesis of the disease. The current hypotheses are oriented towards a multifactorial origin, which has attracted interest in conducting epidemiological studies worldwide in order to study other environmental factors involved in triggering the autoimmune response.

**Objectives.** To analyze epidemiological changes in the last nineteen years on the diabetic population under the age of 15 in Alava (Basque Country) and to study the impact of environmental and social factors, such as immigration, on the incidence and severity of the disease. **Material and methods.** Material and methods: The data used have been collected retrospectively by the Pediatric Endocrinology Service of the University Hospital of Alava (HUA) from the medical history of DM1 cases in children under 15 years of age recorded in Alava between 2000 and 2018. The following variables were analyzed in 87 minors: sex, age at diagnosis, form of manifestation (hyperglycemia plus cardinal symptoms or ketoacidosis), glycosylated hemoglobin (HbA1c) on debut and nationality (native or immigrant). Hypothesis contrasts have been performed to assess whether there are statistically significant differences, using a 95% confidence level. **Results.** 87 diabetic debuts have been detected in Alava, 72.4% in natives and 27.6% in mostly Maghreb immigrants, with a total incidence rate of 11.02 c/10<sup>5</sup> h-a. The incidence of DM1 is higher in the immigrant collective compared to that observed in the natives (35.1 vs. 8.72 c/10<sup>5</sup> h-a), with the age group being 10 to 14 years the largest (15.26 c/10<sup>5</sup> h-a), with no differences by sex ( $p>0.05$ ). 30 patients (34.5%) debuted with ketoacidosis, most cases were moderate (53.3%), with a similar proportion of cases in natives (33.3%) immigrants (37.5%). Children 10 to 14 years old reported the highest numbers of HbA1c and ketoacidosis debuts. **Conclusions.** Alava has a high incidence of DM1, higher in immigrants than in natives and in the age group of 10-14 years. A higher blood glucose level in older children was related to higher rates of ketoacidosis. These results support the view that some socio-cultural and/or environmental factors present in host countries could contribute to the incidence of metabolic diseases such as DM1

**Key Words:** *Type 1 diabetes mellitus, Incidence, Ketoacidosis, HbA1c, Immigrant*

## Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica autoinmune originada por la destrucción irrever-

sible de las células  $\beta$  del páncreas. A pesar de que el debut puede tener lugar en cualquier etapa de la vida, es en la infancia donde alcanza una mayor incidencia, suponiendo más del 90% de los casos de diabetes en menores de 15 años <sup>(1)</sup>. En los últimos años, se ha observado un notable incremento en el número de pacientes diagnosticados de DM1, así como una disminución de la edad media al diagnóstico de la enfermedad <sup>(1)</sup>. Aunque su incidencia sigue siendo mayor en la pubertad, el número de debuts en menores de 6 años ha aumentado <sup>(2)</sup>. En España, se han llevado a cabo estudios epidemiológicos de DM1 en casi todas las comunidades autónomas, con el fin de recopilar datos actualizados sobre incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus en menores de 15 años.

Los países nórdicos como Finlandia, que históricamente han presentado las tasas de incidencia de DM1 más altas, con hasta 64,2 casos nuevos/100.000 niños/año en ciertas regiones <sup>(2,3)</sup>, se han mantenido con cifras estables a lo largo del tiempo, mientras que países que presentaban una incidencia media o baja, han mostrado un incremento significativo en las tasas anuales de casos nuevos de la enfermedad, incluso a edades más precoces. Si bien la susceptibilidad genética ha demostrado jugar un papel importante en la modificación del riesgo de diabetes, como demuestra el alto grado de concordancia presente entre gemelos <sup>(4)</sup>, el aumento de la incidencia de la enfermedad es demasiado rápido para estar causado sólo por cambios genéticos. De hecho, es frecuente que la incidencia de DM1 en niños inmigrantes se iguale a la de la población de residencia <sup>(5)</sup>, lo que hace suponer la participación de factores exógenos en la patogenia de la enfermedad. En nuestro propio entorno destacamos en trabajo de Vizcaya <sup>(6)</sup> de hace unos años, donde los autores ponen de manifiesto las características epidemiológicas de su serie de casos clínicos.

Las tasas de incidencia de cetoacidosis en el momento del diagnóstico de diabetes varían internacionalmente <sup>(7)</sup>, aunque son varios los estudios que señalan que precisamente los países con tasas más altas de incidencia y prevalencia de diabetes tipo 1 tienen tasas más bajas de cetoacidosis diabética <sup>(7)</sup>. En nuestro país, gracias a trabajos de campañas informativas como el Grupo de Oyarzabal <sup>(8)</sup> y colaboradores y del Grupo de Diabetes de la SEEP <sup>(9)</sup>, permitió reducir significativamente la prevalencia en nuestro país de CAD al debut casi un 33%. Sin embargo, los clínicos tenemos la sensación subjetiva de que la frecuencia de CAD está viéndose aumentada, sobre todo en algunos colectivos.

Los estudios epidemiológicos en inmigrantes representan una oportunidad única para evaluar el efec-



to de las modificaciones ambientales en la incidencia y las características clínicas de los niños con diabetes tipo 1 <sup>(10)</sup>. En nuestro país, y concretamente nuestra región, ha aumentado el número de familias venidas de otros países en los últimos 20 años, el cual ha compensado el envejecimiento poblacional y el menor número de nacimientos <sup>(11)</sup>. Este flujo migratorio es predominantemente de personas procedentes de América latina, el Magreb y África Subsahariana. La incidencia de DM tipo 1 en estos países de origen o bien es desconocida o bien es inferior y difiere significativamente de la nuestra <sup>(2)</sup>. De todas maneras, esta diferente incidencia podría ser reflejo de causas ambientales, genéticas o sanitarias en esos países de origen. La cuestión es saber que influencia tiene estos hechos en la prevalencia de nuestro país cuando esas poblaciones acuden en búsqueda de una mejora de sus condiciones de vida. En el caso concreto de Álava, el 11,8% de la población menor de 15 años es de origen inmigrante a fecha de hoy, frente al 7.7% de la media de Euskadi <sup>(12)</sup> o el 8,9% de España <sup>(11)</sup>. En la [Tabla 1](#) aparece la distribución de la población alavesa menor de 15 años según su origen.

Las principales fuentes estadísticas oficiales <sup>(12)</sup> permiten observar estos cambios epidemiológicos, los cuales ilustran un cambio de escenario no solo en nuestras calles, sino en el ámbito social y sanitario, tanto en la demanda de consultas como en la prevalencia de patologías.

**Tabla 1.** Distribución de la población menor de 15 años en Álava según su origen.

Región de nacionalidad	Población 0-15 años
Española	32.767
Países del Magreb	1.377
Otros África	993
América del Sur	559
Unión Europea	470
Pakistán	307
China	248
Resto de Europa	213
América Central	147
Otros Asia	49
América del Norte	16
Total población	37.146
<b>Total extranjeros</b>	<b>4.379</b>
<b>% extranjeros</b>	<b>11,8%</b>

Fuente: EUSTAT (Euskal Estadistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística) 2018 <sup>(12)</sup>.

## Objetivos

El objetivo del presente estudio es analizar las características epidemiológicas y sociales de la DM1 en la población pediátrica de nuestro entorno más cercano, las variables epidemiológicas y clínicas al debut, de pacientes diagnosticados en nuestro centro, único de referencia del entorno, de los últimos 19 años.

## Material y métodos

Estudio observacional de cohortes retrospectivo sobre la epidemiología y cambios socio-sanitarios acontecidos en la población pediátrica diagnosticada de diabetes tipo 1 en nuestra área en los últimos 19 años. La facilidad en la inclusión de los casos se debe a que nuestro hospital es el único de la provincia que aglutina esta patología.

Criterios de inclusión: todos los pacientes diabéticos con edad inferior a 15 años diagnosticados entre enero de 2000 y diciembre de 2018. El diagnóstico de diabetes se realizó de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. Criterios de exclusión otras formas de diabetes tipo MODY, tipo 2 y las secundarias a otras enfermedades. Los datos empleados se han recogido retrospectivamente por parte del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Álava (HUA) a partir de la historia clínica de los casos de DM1 en menores de 15 años registrados en Álava entre los años 2000 y 2018. Se analizaron las siguientes variables en 87 menores: sexo, edad al diagnóstico, forma de manifestación (hiperglucemia más síntomas cardinales o cetoacidosis), hemoglobina glicosilada (HbA1c) al debut y nacionalidad (nativo o inmigrante); incluyendo a los niños nacidos en otro país y residentes en Álava durante al menos los 6 meses previos al debut y a aquellos niños nacidos en Álava, pero de padres con nacionalidad extranjera. La distribución por países de origen fue agrupada en: nativos, sur de Europa (Rumanía), Magreb (Argelia y Marruecos) y América del Sur (Colombia, Venezuela y Argentina).

Para el análisis de los resultados, el estudio se dividió en tres periodos de seis años cada uno, a excepción del último de siete años (2000-2005; 2006-2011; 2012-2018), que recogen aproximadamente tres generaciones distintas de niños agrupadas por sexenios; y la edad en tres grupos etarios de cinco años cada uno (0-4 años, 5-9 años y 10-14 años). Para el cálculo de las tasas de incidencia se emplearon los datos demográficos de la población general publicados por el Instituto Vasco de Estadística (EUSTAT) <sup>(12)</sup>. La tasa de incidencia se calculó como el cociente entre el número de casos nuevos en relación con la población de riesgo por 100.000



**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética (CAD) y clasificación de acuerdo a la severidad.

Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de CAD son:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperglucemia (glucemia en sangre &gt;200 mg/dL; &gt;11 mmol/L)</li> <li>2. pH venoso &lt;7,3 o bicarbonato sérico &lt;15 mmol/L</li> <li>3. Cetonemia <sup>(*)</sup> o cetonuria</li> </ol>
<p>La gravedad de la CAD se clasifica según el grado de acidosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve: pH venoso &lt;7,3 o bicarbonato sérico &lt;15 mmol/L</li> <li>• Moderado: pH &lt;7,2 o bicarbonato sérico &lt;10 mmol/L</li> <li>• Grave: pH &lt;7,1 o bicarbonato sérico &lt;5 mmol/L</li> </ul>
<p><sup>(*)</sup> Aunque la determinación de beta-hidroxibutirato en sangre (BOHB) no está disponible universalmente, la concentración debe medirse siempre que sea posible; un nivel de 3 mmol/L es indicativo de CAD.</p>

Fuente: ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*). *Clinical Practice Consensus Guidelines* 2018 <sup>(1)</sup>.

habitantes (menores de 15 años) por año (h-a). Se estableció el diagnóstico de cetoacidosis diabética (CAD) y se clasificó de acuerdo a su gravedad en leve, moderada o severa en base a los criterios establecidos por el ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) en su última actualización del año 2018 (Tabla 2) <sup>(13)</sup>. Como medida de asociación se empleó la *odds ratio* (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%) calculado como el cociente entre las tasas de incidencia de debut diabético o cetoacidótico según las poblaciones consideradas. Se han realizado todos los contrastes de hipótesis, para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas, utilizando un nivel de  $p < 0,05$ . Para estudiar la relación entre variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson. Para evaluar diferencias entre grupos, se ha utilizado la prueba de T-Student para la comparación entre variables cuantitativas de dos categorías y ANOVA para la comparación entre variables cuantitativas de tres categorías (grupo etario; periodo). La regresión de Poisson se utilizó para el estudio de tendencia temporal. Los datos se expresan en porcentaje, media, rango y desviación estándar. Los análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSS v21.

Entre las limitaciones del presente estudio es preciso mencionar que, si bien, el equipo investigador es consciente de que el estudio de la incidencia es muy complejo y requiere del uso de varias fuentes aplicando el método captura/recaptura, el registro hospitalario resulta una fuente suficiente para estudiar la incidencia en nuestra población, puesto que no han existido menores diagnosticados en provincias limítrofes ni que se controlen por especialistas privados, ya que tampoco los hay en la provincia más allá del equipo investigador. Así mismo, estos datos han sido constatados con los datos existentes en el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Fuente Dr. C. Sola) respecto a los existentes de

las bases de datos oficiales según RGS y grupos diagnósticos por Comarca Sanitaria y edad.

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Araba.

## Resultados

Durante los 19 años de estudio, el número total de casos nuevos observados de DM1 en menores de 15 años en Álava (País Vasco) ha sido 87. Estos datos se corresponden con una incidencia anual media de 11,02 casos por 100.000 habitantes/año (IC95%:10,08-11,94). La incidencia no difirió entre sexos, siendo de 11,63 (IC95%: 10,84-12,42) en niños y 10,38 (IC95%: 9,6-11,16) en niñas, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,453$ ). Sin embargo, sí que encontramos diferencias significativas entre grupos etarios, siendo de 6,1 c/10<sup>5</sup> h-a (IC95%: -1,48-13,68) en el grupo de 0 a 4 años, de 12,97 c/10<sup>5</sup> h-a (IC95%: 4,22-21,72) en los niños de 5 a 9 años y de 14,46 c/10<sup>5</sup> h-a (IC95%: 9,67-19,25) en el grupo de 10 a 14 años ( $p<0,05$ ). En el análisis por periodos, se observa una tendencia creciente de la incidencia (7,94 vs. 11,06 vs. 12,97 c/10<sup>5</sup> h-a) que supone un incremento anual calculado del 3,72%, pero estadísticamente no significativo ( $r=0,990$ ;  $p=0,088$ ). En lo que a la población inmigrante se refiere, encontramos 24 casos (27,6%), de los cuales 13 fueron niñas (54,2%) y 11 fueron niños (45,8%). La distribución según la procedencia se muestra en la Figura 1, siendo el origen Magrebí (fundamentalmente Marruecos) el mayoritario representando la mitad de los casos seguido de Latino América (en especial, Colombia) con un 42%. Tras comparar la incidencia de DM1 en la población pediátrica inmigrante (35,10 c/10<sup>5</sup> h-a) respecto a la población nativa de Álava (8,72 c/10<sup>5</sup> h-a), se observaron diferencias estadísticamente

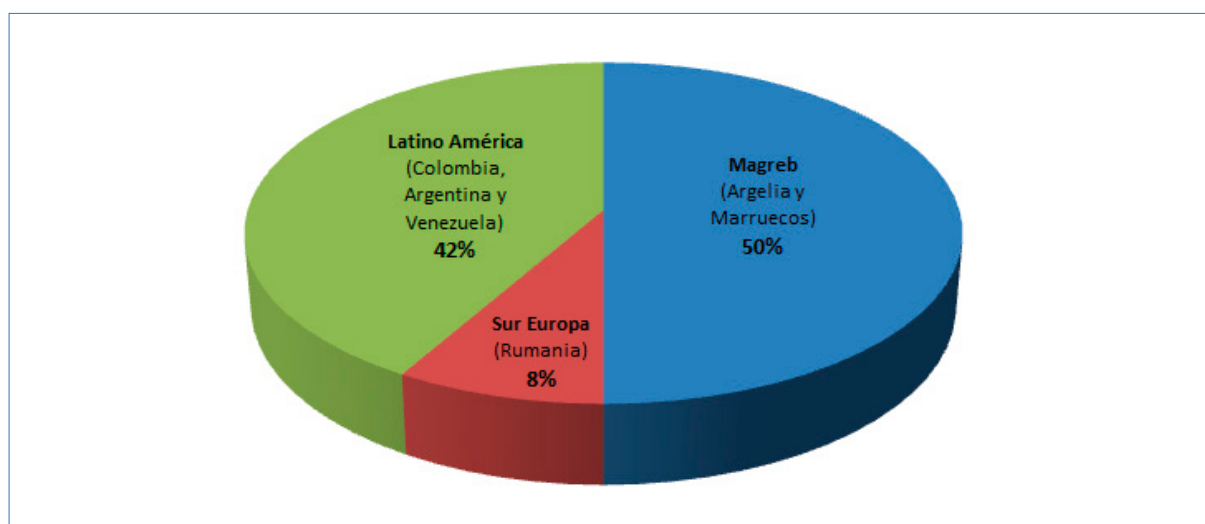


Figura 1. Distribución en porcentaje (%) de la nacionalidad de los menores inmigrantes con DM1.

Tabla 3. Distribución de la edad media en años según el grupo etario y la nacionalidad.

Grupo etario	Nacionalidad	Nº casos	Edad media (años)
0-4 años	Nativos	12	2,94 ± 1,21
	Inmigrantes	5	2,65 ± 1,6
	Total	17	2,87 ± 1,26
5-9 años	Nativos	24	7,27 ± 1,34
	Inmigrantes	10	6,91 ± 1,61
	Total	34	7,18 ± 1,41
10-14 años	Nativos	27	12,30 ± 1,33
	Inmigrantes	9	12,33 ± 1,37
	Total	36	12,31 ± 1,32

significativas ( $p < 0,05$ ) de manera que los niños inmigrantes presentan, proporcionalmente, un riesgo por ser cuatro veces superior de debutar con DM1 que los niños nativos (OR: 4,02; IC95%: 2,51-6,44).

La media de edad de los casos de DM1 diagnosticados entre 2000-2018 fue  $8,49 \pm 3,83$  años con un amplio rango comprendido entre 1,03-14,08 años. Las diferencias halladas según el sexo carecieron de significancia estadística ( $p = 0,746$ ). En cuanto al análisis por periodos, la edad media al debut se mantuvo estable siendo  $8,83 \pm 3,46$  años en el periodo 2000-2005;  $8,23 \pm 4,19$  años en el periodo 2006-2011 y  $8,44 \pm 3,86$  años en el periodo 2012-2018. La Tabla 3 recoge la edad media por grupo etario y nacionalidad.

Se han analizado otros aspectos, como la presencia de cetoacidosis al debut. En total, 30 pacientes (34,5%) debutaron con cetoacidosis frente a un 65,5% ( $n = 57$ ) que no lo hizo. No se detectaron diferencias significativas con respecto al sexo ( $p = 0,825$ )

ni tampoco según el origen, apareciendo cetoacidosis en el 33,3% de los nativos y el 37,5% de los inmigrantes (OR=1,2; IC95%: 0,45-3,19). En el análisis por periodos; de los 17 casos diagnosticados durante el primer periodo 2000-2005, se detectaron 7 casos de CAD (41,1% de ellos); de los 27 diagnósticos de DM1 durante el segundo periodo 2006-2011; 10 casos debutaron con CAD (37,0% de ellos); y en el último periodo, 13 de 43 niños debutaron con CAD, lo que se corresponde con el 30,2% de los casos de DM1 diagnosticados entre 2012-2018 (Figura 2). Por tanto, existe una tendencia lineal decreciente en la frecuencia de CAD al debut en el análisis por periodos, calculada en un -3,58%, aunque estadísticamente no resultó significativa ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,315$ ). La Tabla 4 muestra los casos de CAD por cada grupo etario clasificados según la severidad, aunque las diferencias halladas entre los grupos de edad no alcanzaron la significancia estadística ( $p = 0,738$ ). En el caso de los menores inmigrantes; el 22,2% de los debuts cetoacidóticos se consideraron leves; 44,4% moderados y el 33,3% severos.

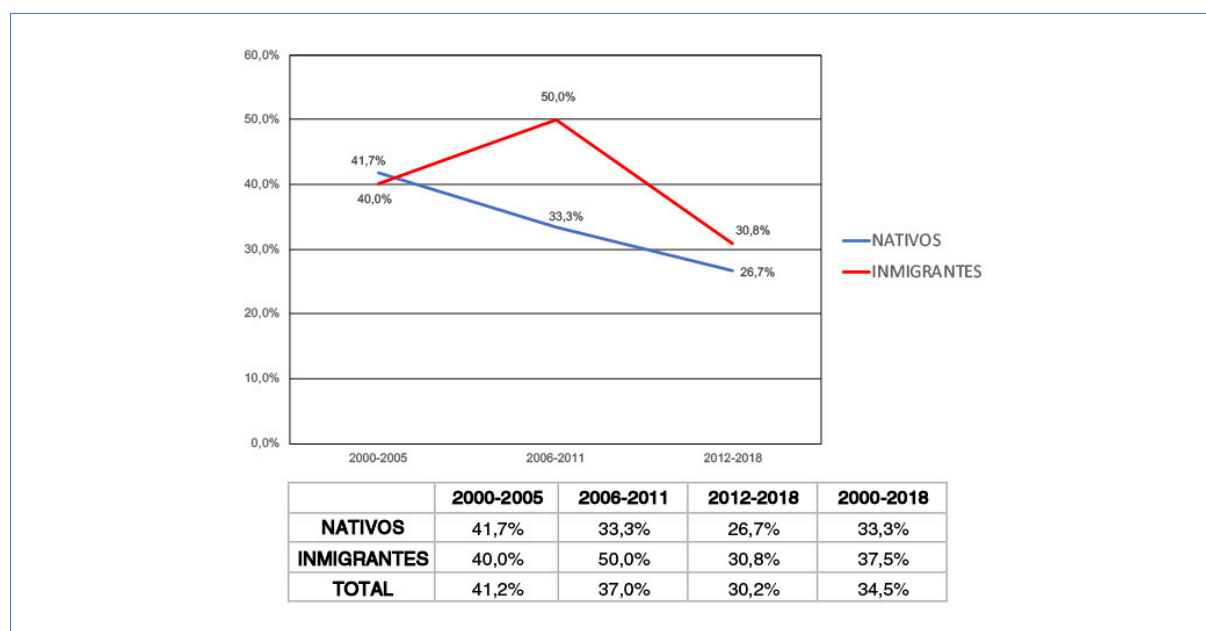


Figura 2. Distribución en porcentaje (%) de los debuts cetoadicóticos por periodo y nacionalidad.

Tabla 4. Distribución del número de casos de cetoadicosis (CAD) por grupo etario y gravedad.

Grupo etario	Gravedad	Nº casos CAD	Total
0-4 años	Leve	0	7
	Moderada	5	
	Severa	2	
5-9 años	Leve	2	10
	Moderada	5	
	Severa	3	
10-14 años	Leve	4	13
	Moderada	6	
	Severa	3	

Se estudió el valor de glucemia previo al debut mediante la determinación de las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c), resultando más elevada en los pacientes de mayor edad (12,01%; IC 95% 11,3-12,72%) y más baja en el grupo de 0 a 4 años (9,87%; IC95%: 9,1-10,64%). Para el grupo de 5 a 9 años los valores medios de la Hb1Ac fueron de 10,51% (IC95%: 9,84-11,18%). Estas diferencias resultaron estadísticamente relevantes ( $p < 0,0001$ ), siendo significativamente superior en los pacientes de 10-14 años con respecto a los de 5-9 años ( $p = 0,013$ ) y a los de 0-4 años ( $p = 0,003$ ). El valor medio de HbA1c resultó semejante para nativos e inmigrantes ( $11,01 \pm 0,27$  vs.  $11,07 \pm 0,56$ ;  $p = 0,970$ ). Las diferencias halladas según el sexo ( $p = 0,262$ ) no alcanzaron la significancia estadística. Los pacientes con cetoadicosis presentaron valores medios superiores de HbA1c ( $11,55 \pm 2,38$ ) respecto a los que no debutaron con CAD ( $10,69 \pm$

$1,98$ ) al límite de la significancia estadística ( $p = 0,088$ ) por lo que sería probable que con un aumento del tamaño muestral las diferencias resultaran significativas.

## Discusión

A lo largo de estos 19 años de estudio han acontecido 87 debuts diabéticos en Álava en menores de 15 años, lo que supone una incidencia media de 11,02 casos al año. Se trata de una incidencia clasificada como alta según la OMS <sup>(14)</sup>, similar a la de otras regiones del norte de España, pero inferior a la media española y otras regiones del sur del país <sup>(2)</sup>. Al igual que en otros países del sur de Europa <sup>(14)</sup>, se observó una tendencia creciente de la incidencia de DM1 que oscila desde la menor de 7,94 c/10<sup>5</sup> h-a registrada en el primer periodo, hasta

casi duplicarse en el último con 12,97 c/10<sup>5</sup> h-a. La edad media al debut en nuestra muestra fue de 8,45 ± 3,86 años, resultados que contrastan con lo observado a nivel mundial<sup>(2,3)</sup> pero que se asemejan a los datos más recientes obtenidos en estudios epidemiológicos realizados en la provincia vasca de Vizcaya<sup>(6)</sup> y otras Comunidades Autónomas de España<sup>(15)</sup>, lo que hace pensar en un retraso en la edad al debut de DM1 y/o el aumento del número de casos en niños de mayor edad.

Tanto el grupo etario de 10 a 14 años, con una incidencia de 14,46 c/10<sup>5</sup> h-a, como el de inmigrantes, con una incidencia de 35,1 c/10<sup>5</sup> h-a, representan los subgrupos de mayor riesgo de padecer DM1 en nuestra población. Destaca la alta incidencia que presentan los inmigrantes residentes en nuestra provincia, que se sitúa al nivel de países con incidencias muy altas, como Suecia<sup>(16)</sup> con 42,73 c/10<sup>5</sup> h-a. En Álava, el colectivo inmigrante representa el 11,8% de la distribución poblacional total menor de 15 años, en cambio, el 27,6% de los debuts diabéticos fueron de niños inmigrantes, un cambio en la proporcionalidad que no cabría observar si el origen no supusiera un factor de riesgo para DM1. Torrabías-Rodas M. et al<sup>(17)</sup> en 2015, estudió la incidencia de diabetes tipo 1 en la población magrebí de Osona y Baix Camp en Cataluña, resultando mucho más alta en los niños magrebíes respecto a los nativos (37,1 vs. 11,2 c/10<sup>5</sup> h-a;  $p < 0,001$ ), con un riesgo tres veces superior para magrebíes. De manera semejante, en Álava, se observaron diferencias estadísticamente significativas con un riesgo proporcionalmente cuatro veces superior de diabetes tipo 1 en los inmigrantes con respecto a los nativos, siendo la mitad de los casos del Magreb.

Por otro lado, el 34,5% de los pacientes debutaron con cetoacidosis, mientras que el 65,5% no lo hizo. En comparación con otras CCAA; esta frecuencia se encuentra en los límites altos de las cifras reportadas de cetoacidosis como forma de presentación al debut (25-40%)<sup>(15)</sup>. A nivel europeo, se ha observado una relación inversa entre la frecuencia de cetoacidosis y la incidencia de diabetes, de manera que en general, esta forma de presentación al debut es más frecuente en los países con baja incidencia de la enfermedad, resultando un indicador de salud y calidad asistencial. Ejemplo de ello es el caso de Suecia, con tan solo un 12% de casos debutados con cetoacidosis<sup>(16)</sup>. Este patrón no se cumple a nivel mundial, donde países como Canadá<sup>(18)</sup> que tiene una de las tasas más altas de DM1, equiparable a la de países nórdicos de Europa, ha observado un incremento en el porcentaje de niños que debutan con cetoacidosis, mientras que en otras regiones como Brasil<sup>(19)</sup>, con baja tasa de DM1, presenta una tendencia decreciente en esta forma de presentación al diagnóstico. Este fenómeno contradictorio hace pensar, una vez más, en la

influencia de factores externos (p. ej., tipo de alimentación, deficiencia de vitamina D).

Analizándolo según el origen, aunque algunos estudios recientes han descrito una mayor presencia de cetoacidosis en niños inmigrantes<sup>(20)</sup>, en nuestra muestra no hemos encontrado estos resultados y la cetoacidosis se presentó en una proporción semejante en nativos (33,3%) e inmigrantes (37,5%). Según las recomendaciones en la clasificación de la severidad de la acidosis por la ISPAD<sup>(1)</sup> (Tabla 2), la mayor parte de los casos se consideraron moderados (53,3%) y a pesar de no hallar diferencias estadísticamente significativas en la comparación por grupos etarios ( $p = 0,521$ ), el grupo de 10-14 años debutó con cetoacidosis con mayor frecuencia. Estos datos difieren de lo esperado según los resultados obtenidos por Oyarzabal Irigoyen M. et al<sup>(8)</sup> en 2012, en su estudio sobre la evolución de la incidencia y severidad de la cetoacidosis en España, entre cuyos resultados destacan una mayor incidencia de cetoacidosis en la población menor de 5 años y en especial en menores de 2 años ( $p < 0,001$ ), y la predominancia de las formas leves respecto a las moderadas-graves (47,8%, vs. 34,4% vs. 17,8%;  $p < 0,0001$ ).

El valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es una medida ampliamente utilizada para el control glucémico de los pacientes diabéticos<sup>(1)</sup>. Múltiples estudios en diversas poblaciones han demostrado que un manejo intensivo sobre el tiempo de hiperglucemia previo al debut, que resulta en concentraciones más bajas de HbA1c, se asocia a un menor riesgo de cetoacidosis<sup>(21,22)</sup> y a un retraso en el desarrollo de complicaciones crónicas tanto micro como macrovasculares propias de la diabetes<sup>(1)</sup>. En la línea de los datos reportados por Karges B et al<sup>(21)</sup>, las tasas más altas de cetoacidosis las observamos en pacientes con valores de HbA1c elevados y en adolescentes (10-14 años) presentando un rango promedio de HbA1c más elevado respecto a los hallados en los grupos de 0-4 años ( $p \leq 0,001$ ) y 5-9 años ( $p = 0,028$ ). Estos resultados orientan hacia una evolución más larvada de la enfermedad en los niños que debutan a edades más tardías y una exposición mayor y más prolongada a hiperglucemia plasmática antes de ser diagnosticados. Al igual que Torrabías-Rodas M. et al<sup>(17)</sup>, que no encontraron diferencias en el aumento de complicaciones derivadas de la diabetes entre los nativos y los magrebíes, nosotros tampoco encontramos diferencias en el valor de HbA1c según el origen.

En conclusión, estudios como el nuestro demuestran la necesidad de un programa de prevención para mejorar la detección temprana de la diabetes tipo 1 y así reducir la tasa de cetoacidosis al inicio de la diabetes, al menos en población inmigrante. Nuestro trabajo refleja el cambio social que ha ex-

perimentado nuestro país en los últimos 19 años. Debemos atender a una población creciente, de orígenes étnicos diversos, de costumbres y modos de vida diversos; con una genética probablemente diferente y sometida a cambios ambientales al cambiar de país. La gran labor realizada en los últimos 19 años por el colectivo de endocrinos pediátricos en Álava debe ahora dirigir la mirada a esta otra realidad creciente, adaptando recursos, fortaleciendo la educación y prevención en patologías, como la DM1 y otras metabólicas que en estos colectivos vulnerables se pueden dar.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias Bibliográficas

1. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 (Suppl 27):105-14. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>
2. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(3):189.e1-189.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.12.010>.
3. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427-428. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8399>.
4. Field LL. Genetic linkage and association studies of Type I diabetes: challenges and rewards. *Diabetol*. 2002;45(1):21-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s125-002-8241-7>.
5. Calderón Montero A. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007; 7(H):3-11.
6. Fernández Ramos C, Arana Arri E, Jiménez Huertas P, Vela A, Rica I. Incidence of childhood onset type 1 diabetes in Biscay, Spain, 1990-2013. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:71-76. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12354>.
7. Grosse J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res*. 2018; 50(3):209-22.
8. Oyarzabal M, García B, Barrio R, Torres Lacruz M, Gómez AL, González I, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012; 9(3):669-71.
9. Gómez Gila AL, González Casado I, Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Hermoso López F, et al. Cetoacidosis diabética en la edad pediátrica. Pautas de actuación. *Av Diabetol*. 2007; 23(3): 207-214.
10. Cadario F, Cerutti F, Savastio S, et al. Increasing burden, younger age at onset and worst metabolic control in migrant than in Italian children with type 1 diabetes: an emerging problem in pediatric clinics. *Acta Diabetol*. 2014; 51:263-267. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0514-6>.
11. INE - Instituto Nacional de Estadística. Documentos. Movimientos migratorios exteriores. Enero 2020. Available at: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177000&menu=ultiDatos&idp=1254735573002](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177000&menu=ultiDatos&idp=1254735573002).
12. Euskal Estadistika Erakundea - Instituto Vasco de Estadística. [Internet]. [Consultado 3 Enero 2020]. Available at: <http://www.eustat.eus/indice.html>.
13. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 (S27):155-177. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12701>.
14. Green A, Patterson CC. EURODIAB TIGER Study Group Europe and diabetes. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetol*. 2001; 44(3):B3-B8.
15. Bertholt Zuber ML. Características clínicas y epidemiológicas de la población pediátrica



- diagnosticada de Diabetes Mellitus tipo 1. 20 años de evolución en Cantabria. Tesis doctoral. Universidad de Cantabria; 2016. Available at: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8335/TesisMLBZ.pdf?sequence=>.
16. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetol*. 2014; 57(7):1375-1381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3225-9>.
  17. Torrabías Rodas M, Feliu Rovira A, Porcar Cardona I, Altimiras Roset J. Alta incidencia de diabetes tipo 1 en población magrebí de Osona y Baix Camp. High incidence of type 1 diabetes in the immigrant population of Osona and Baix Camp. *An Pediatr*. 2017; 86(4):176-181.
  18. Kao KT, Islam N, Fox DA, Amed S. Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165-173. e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.02.069>.
  19. Negrato CA, Cobas RA, Gomes MB; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey. *Diabet Med*. 2012; 29(9):1142-7.
  20. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-e945. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2795>.
  21. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, et al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(3):341-350. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0129>.
  22. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of Acute Complications in Children With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2002;287(19):2511-2518. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2511>.



# Adaptación cultural al español del cuestionario 'Hypoglycemia Fear Survey for Parents (HFS-P)'

## Cultural adaptation into Spanish of the Hypoglycemia Fear Survey for Parents (HFS-P) questionnaire

Johan Gregorio Reyes Quesada<sup>1</sup>, Juana Rosa Espino Sánchez<sup>2</sup>, Teresa Hernández Expósito<sup>2</sup>, María Cristina Ontoria Betancort<sup>2</sup>, María Mercedes Novo Muñoz<sup>3</sup>, José Ángel Rodríguez Gómez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

<sup>2</sup> Área Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

<sup>3</sup> Departamento de Enfermería. Universidad de La Laguna. San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

### Resumen

**Introducción.** La hipoglucemia se describe como el efecto adverso más común en el manejo de la diabetes. El miedo a sufrir hipoglucemia, se ha mostrado como un factor que influye de manera negativa en la adherencia al tratamiento de los pacientes y en su calidad de vida. El cuestionario Hypoglycemia Fear Survey for Parents (HFS-P) es una herramienta validada para medir el miedo de hipoglucemias en padres de niños con diabetes tipo 1. El objetivo de este trabajo es adaptarlo culturalmente para población española como paso previo a su validación. **Metodología.** Se utilizó la metodología basada en la técnica de traducción-retrotraducción recomendada por los distintos autores: Traducción directa, síntesis de traducción, traducción inversa, consolidación por un comité de expertos y pre-test (aplicabilidad / viabilidad). **Resultados.** A través de la técnica Delphi, se obtuvieron como resultados modificaciones en la apariencia y simplicidad del cuestionario. Se modificaron un total de diecisiete ítems y se añadió uno más con el fin de darle un mayor sentido en el ámbito de estudio. El cuestionario se divide en tres dimensiones. Las dudas

planteadas en la población piloto no alteraron la apariencia final del cuestionario. **Conclusión.** Proponemos la adaptación cultural del HFS-P, y proponemos su definición en español como "Cuestionario para el Miedo a la Hipoglucemia en Padres y cuidadores de niños con diabetes tipo 1 (C-MAHP)" posibilitando su estudio psicométrico y su posterior utilización en la población española.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus Tipo 1, Cuestionarios, Hipoglucemia, Miedo a la hipoglucemia

### Abstract

**Introduction.** Hypoglycemia is described as the most common adverse effect in the management of diabetes. The fear of suffering a hypoglycemia has been shown to be a factor that negatively influences adherence to treatment and patients' quality of life. The Hypoglycemia Fear Survey for Parents (HFS-P) questionnaire is a validated tool to measure fear of hypoglycemia in parents of children with type 1 diabetes. The aim of this work is to adapt it culturally for the Spanish population as a step prior to its validation. **Methods.** We employed the methodology based on the translation-back-translation technique recommended by different authors: Direct translation, translation synthesis, reverse translation, consolidation by an experts committee and pre-test (applicability / feasibility). **Results.** We performed changes in the appearance and increased simplicity of the questionnaire applying the Delphi technique. A total of seventeen items were modified and

### Correspondencia:

Johan Gregorio Reyes Quesada  
Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria,  
Santa Cruz de Tenerife  
E-mail: jreyque@gobiernodecanarias.org

one more was added to give it greater meaning in the context of study. The questionnaire was divided into three dimensions. The doubts raised in the pilot population did not alter the final appearance of the questionnaire. **Conclusion.** We present a cultural adaptation of the HFS-P into Spanish, and named this version as the "Questionnaire for Fear of Hypoglycemia in Parents and caregivers of children with type 1 diabetes (C-MAHP)", allowing its psychometric study and its subsequent use in the Spanish population.

**Key Words:** *Type 1 Diabetes mellitus, Questionnaires, Hypoglycemia, Fear of Hypoglycemia*

## Introducción

La diabetes es una de las emergencias de salud que crece de manera más vertiginosa a nivel mundial del siglo XXI. Está entre las 10 principales causas de muerte a nivel mundial y, junto con las otras tres principales enfermedades no transmisibles (ENT) (enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades respiratorias) representa más del 80% de todas las muertes prematuras por ENT <sup>(1)</sup>. Existe variabilidad en la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 a nivel mundial, estudios como el EURODIAB <sup>(2)</sup> y el DIAMOND <sup>(3)</sup>, arrojan datos con rangos de incidencia que van desde el 0.1 a 1.5 casos /100.000 habitantes en China o Japón hasta los 60 casos/100.000 en Finlandia. De hecho, los países con mayor incidencia de casos de diabetes tipo 1, se encuentran en el norte de Europa como Finlandia y Suecia (44/100,000). Por nuestra parte, en España la incidencia es de 17,7 casos por 100.000 habitantes <sup>(4)</sup>, mostrando una gran heterogeneidad entre comunidades autónomas según los resultados publicados hasta ahora, con valores de incidencia que oscilan entre 9,5 y 32 casos por cada 100.000 habitantes. El valor más alto hasta la fecha ha sido reportado en la Isla de La Palma por Belinchón et al. <sup>(5)</sup> en el período 1993-2007 con 32 casos por 100.000 habitantes en niños de 0 a 14 años. Por su parte, Novoa et al <sup>(6)</sup> encontró una incidencia en el período 2006-2018, en la Isla de Gran Canaria, de 30,48/100.000. Estos datos muestran una alta incidencia de diabetes Tipo 1 de inicio en la infancia en España y, específicamente, en las Islas Canarias.

Hoy en día, la hipoglucemia se describe como el efecto adverso más común en el manejo de la diabetes <sup>(7)</sup>. Se describe como una concentración de glucemia plasmática lo suficientemente baja para producir signos o síntomas compatibles con alteración de la función cerebral <sup>(8)</sup>. Los síntomas que aparecen en primer lugar son los adrenérgicos, derivados de la activación de los sistemas contrarreguladores con el fin de normalizar la glucemia. Es-

tos son: sudoración, palidez, taquicardia, náuseas, irritabilidad, dolor abdominal y vómitos. Por otra parte, están los síntomas derivados de la falta de aporte energético al sistema nervioso central, o neuroglucopénicos: cefalea, ataxia, disartria, visión doble o borrosa, déficits cognitivos y del comportamiento, pudiendo conducir a convulsiones, letargia y coma.

El miedo a sufrir hipoglucemias se ha descrito como un factor que influye de manera negativa en la adherencia en el tratamiento de los pacientes, repercutiendo en la no consecución de objetivos glucémicos, y teniendo un impacto negativo significativo en la calidad de vida de estos <sup>(9)</sup>. En este sentido, Cox et al <sup>(10)</sup> en 1987, consideraron necesario elaborar una herramienta para medir el miedo de estos pacientes a la hipoglucemia. De esta manera validaron un cuestionario en inglés para medir el miedo a la hipoglucemia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, el Hypoglycemia Fear Survey (HFS). Más tarde se validó una nueva versión de este cuestionario llamado HFS- II <sup>(11)</sup>. Esta herramienta ha sido adaptada y validada en distintos países <sup>(12-16)</sup> y en varios idiomas por todo el mundo con buenos resultados en cuanto a factibilidad y consistencia interna. En español la versión del HFS fue validada por Tasende et al <sup>(17)</sup> en 2017, para población adulta (Es-HFS).

Por otro lado, en 1998, Clarke et al <sup>(18)</sup> consiguió adaptar y validar esta herramienta para medir el miedo a la hipoglucemia en madres de niños con diabetes tipo 1 preadolescentes obteniendo como resultado el Hypoglycemia Fear Survey for Parents (HFS-P). Además, existen otras versiones validadas que incluyen a padres y niños como HFS for parents and young children (HFS-PYC) <sup>(19)</sup>, validado para niños menores de 8 años y el Hypoglycemia Fear Survey for Children (HFS-C) <sup>(20)</sup>, cuestionario autocumplimentado para niños entre 6 y 18 años. La versión HFS-P se encuentra actualmente en fase de validación para el idioma francés <sup>(21)</sup>, sin embargo, no se dispone de una herramienta validada en español para medir el miedo a la hipoglucemia en padres/madres o cuidadores de niños con diabetes tipo 1.

Es necesario adaptar estos instrumentos a nuestro entorno con el fin de mejorar los cuidados y evitar la variabilidad en la práctica clínica. Para garantizar la calidad de la medición de cada herramienta es necesario que cada instrumento pase por un proceso de validación previa para comprobar sus características psicométricas (fiabilidad, validez, sensibilidad y factibilidad) y, para ello, el primer paso sería la adaptación lingüística al idioma español de la herramienta.

El objetivo de este estudio es realizar una adaptación cultural del HFS-P a la población española,

que genere una versión lingüística y conceptualmente equivalente respecto al original como fase previa al estudio completo de validación en nuestro entorno.

## Metodología

La herramienta Hypoglycemia Fear Survey for Parents ([Anexo 1](#)) se divide en 2 dimensiones y 25 ítems. La dimensión 'Comportamientos' consta de 10 ítems, mientras que la dimensión 'Preocupaciones' consta de 15. Todos ellos están compuestos por una escala tipo Likert de 5 puntos (desde 1 = Nunca a 5 = Muy a menudo). La escala de 'Comportamientos' está diseñada para medir comportamientos específicos que se suelen tomar para evitar hipoglucemias, mientras que la escala de 'Preocupaciones' intenta medir posibles consecuencias negativas sobre la ansiedad que genera las hipoglucemias.

El procedimiento llevado a cabo en este trabajo se realizó de acuerdo con las recomendaciones de Ramada-Rodilla et al <sup>(22)</sup> en su revisión sobre adaptación cultural y validación de cuestionarios. Este autor, recomienda dividir el proceso de adaptación cultural en las siguientes etapas: *traducción directa, síntesis de traducciones, traducción inversa (retrotraducción), consolidación por un comité de expertos y fase pre-test*. De acuerdo con esto, se procedió como sigue.

En primer lugar, se contactó con los autores del cuestionario original para solicitar el permiso de uso de su herramienta y notificar sobre el proyecto ante los mismos. Una vez conseguido el permiso de los autores, se procedió a la adaptación cultural del cuestionario.

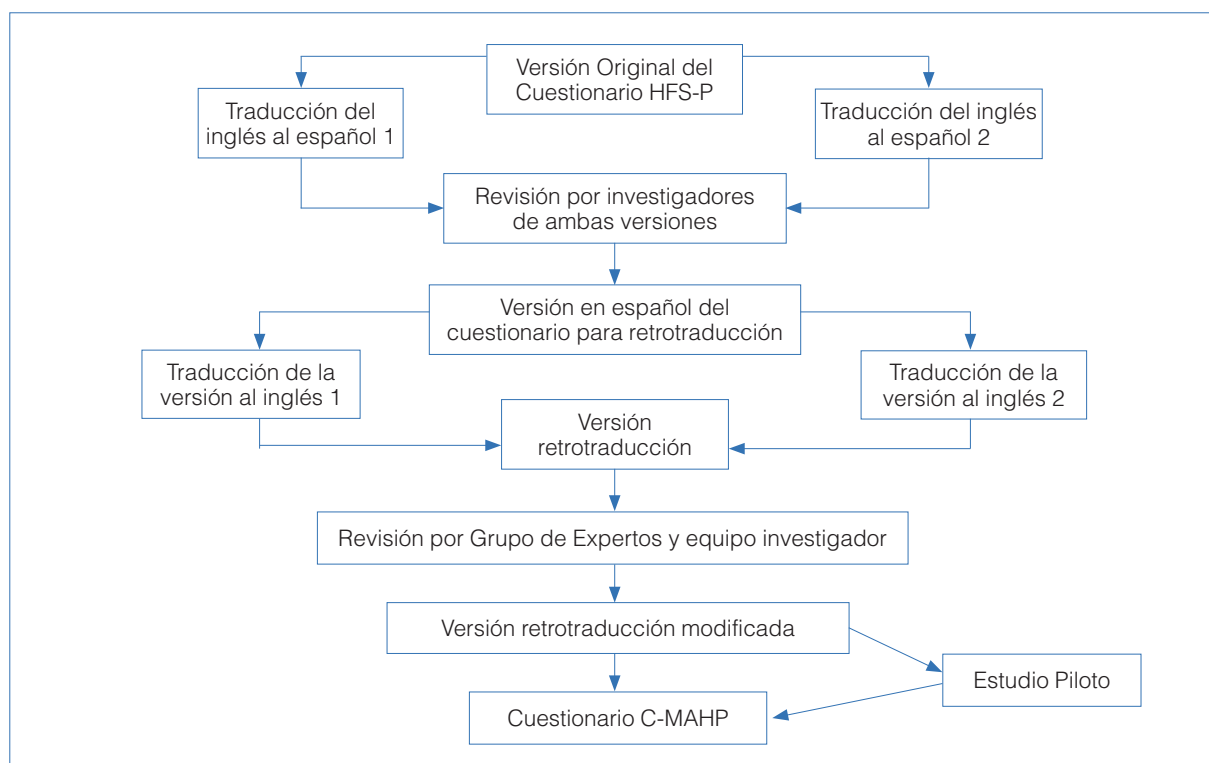
- En una primera fase, se realizó la *traducción directa* de la herramienta. Se obtuvo una traducción conceptual del instrumento por dos empresas independientes expertas en traducciones médicas que ofrecieron dos traductores bilingües independientes cuya lengua materna era el español. Cada uno de ellos ofreció una versión del HFS-P lo más parecida al lenguaje de uso coloquial en castellano. De esta manera se obtuvieron dos versiones en el idioma de destino del documento original.
- En una segunda fase (*síntesis de traducciones*), las primeras versiones traducidas al español fueron revisadas por el equipo investigador, con el objetivo de corroborar que se mantuviera la máxima equivalencia conceptual y semántica respecto al instrumento original. De esta manera, se detectaron una serie de dificultades en algunos términos, equivalencia y estilos de redacción en ambas versiones. Posteriormente, se cotejaron ambas para contrastar el nivel de coincidencia entre los ítems. Se obtuvo un grado de coincidencia calificado como 'buena' en la mayoría de los ítems, hallando en 9 de ellos calificaciones de coincidencia 'regular'. Se optó por la versión que se expresaba con mayor claridad en el planteamiento.
- En una tercera fase, se realizó la *traducción inversa o retrotraducción* del instrumento. La versión elegida, se envió para la traducción al idioma original (inglés), por dos traductores diferentes a los que realizaron las traducciones del inglés al castellano del cuestionario original. De esta manera, se obtuvieron dos versiones retro-traducidas del español al inglés. Así, se determinó si la traducción había dado lugar a diferencias semánticas o conceptuales relevantes entre el cuestionario original y la versión de síntesis obtenida en el paso anterior y se analizó el nivel de concordancia de los enunciados de los ítems.
- Una vez hecho esto, se conformó un *grupo multidisciplinar* de expertos con el objetivo de contrastar y consensuar las versiones original y retrotraducida del HFS-P a través de la técnica Delphi <sup>(23-25)</sup>. Para este estudio se reclutó un total de 12 integrantes, cuyos perfiles se detallan en la [Tabla 1](#). Cada integrante, tras ser informado por el investigador principal sobre el objetivo del estudio y pedirles colaboración y compromiso verbal, recibió de forma individual en su correo electrónico el documento original del cuestionario, la versión consensuada traducida al español y la versión consensuada de la retrotraducción al inglés. Se les solicitó que, tras una lectura de toda la documentación aportada, en un plazo de quince días, respondieran con sus aportaciones, opiniones y áreas de mejora que pudieran observar en la herramienta. Tras ello, se creó un foro online con todos los integrantes del grupo con el fin de que se produjera un intercambio de ideas entre los expertos y así enriquecer las aportaciones que cada uno hiciese. De este modo se valoró la fiabilidad de la versión española del instrumento.
- Seguidamente, tras comprobar la concordancia, se procedió al análisis de validez de apariencia y contenido de la versión española, introduciendo las modificaciones pertinentes para mejorar el instrumento. El objetivo de este paso fue llegar a un único cuestionario consolidado adaptado al idioma de destino. Finalmente, este cuestionario consolidado, se entregó a 10 padres de pacientes aleatorios en la consulta por ser la población diana y a 10 profesiona-

les (enfermeros, auxiliares de enfermería y personal administrativo) como grupo de población general, con el fin de detectar posibles problemas de comprensión del cuestionario (*pre-test*).

En la [Figura 1](#) se detalla el proceso realizado en este trabajo.

**Tabla 1.** Perfil de los integrantes que conformaron el grupo experto.

NOMBRE	FORMACIÓN ACADÉMICA	AÑOS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL
Experto 1	Doctor, Enfermero y Fisioterapeuta	22
Experto 2	Profesora, Doctora, Enfermera Especialista Pediatría	29
Experto 3	Profesor, Doctor, Enfermero	21
Experto 4	Profesor, Doctor, Enfermero Especialista Obstétrico-ginecológico	21
Experto 5	Doctor, Enfermero Especialista en Enfermería Familiar y Comunitaria y Geriátrica	32
Experto 6	Profesora, Doctora, Enfermera Especialista en Enfermería de empresa y experta en educación diabetológica	33
Experto 7	Profesor, Doctor, Enfermero, Licenciado en Ciencias de la Información y periodismo	22
Experto 8	Doctor, Enfermero especialista en Enfermería del trabajo	18
Experto 9	Enfermera, Experta en educación diabetológica	44
Experto 10	Enfermera Especialista en Pediatría, Experta en educación diabetológica	28
Experto 11	Médica Especialista en Endocrinología Pediátrica	9
Experto 12	Médica Especialista en Endocrinología Pediátrica	13



**Figura 1.** Proceso de adaptación cultural del Cuestionario para el Miedo a la Hipoglucemia en Padres y cuidadores de niños con DM1 (C-MAHP).

## Resultados

Algunas de las aportaciones realizadas en el foro de trabajo del grupo de expertos están recogidas en la [Tabla 2](#). De esta manera, y tras el consenso de los investigadores, se decidió realizar modificaciones en un total de 17 ítems. Se realizaron cambios referidos al tiempo y modo de las palabras, para que fueran lineal en todo el documento, y al género, con el objetivo de utilizar lenguaje inclusivo. Se decidió dividir el cuestionario en tres dimensiones: 'Preocupaciones' (ítems del 11 al 26), 'Comportamientos asociado a evitación' (ítems 2,5,6,8,9,10) y 'Comportamientos que produce hiperglucemia' (ítems 1,3,4,7). Asimismo, se añadió un nuevo ítem (ítem 26) en la dimensión 'Preocupaciones', referido al miedo de los padres a la hipoglucemia mientras conducen, por considerarlo relevante en las preocupaciones de los padres. Así, las modificaciones definitivas en el cuestionario se detallan en la [Tabla 3](#). Como resultado de esto se obtuvo el cuestionario tentativo.

En la fase de pre-test, realizada por el grupo piloto formado por 10 padres de niños con diabetes (7 madres y 3 padres) y 10 profesionales (5 enfermeras, 3 auxiliares de enfermería y 2 auxiliares administrativos), se detectaron un total de 8 incidencias o aportaciones y todas las dudas se registraron y se resolvieron en el momento. Estas incidencias se re-

cogen en la [Tabla 4](#) y se detallan en el [Anexo 2](#). Tras valorar las incidencias ocurridas, se decidió no modificar el cuestionario, dando lugar al cuestionario final.

De esta manera, se obtuvo la versión final del cuestionario HFS-P adaptada culturalmente al español, para la que proponemos el nombre de 'Cuestionario para el Miedo a la Hipoglucemia en Padres y cuidadores de niños con DM1: C-MAHP'. Dicho cuestionario debe ahora someterse a validación psicométrica en la población de estudio ([Anexo 3](#)).

## Discusión

El presente artículo describe el proceso de adaptación cultural del cuestionario HFS-P para su uso en población española de padres de niños con diabetes mellitus tipo 1 dando como resultado su versión española, que denominamos cuestionario C-MAHP.

Existen diferencias entre autores para definir el proceso de traducción y validación de herramientas en ciencias de la salud en cuanto al número de pasos a seguir o a la denominación de las fases del trabajo <sup>(25)</sup>. Sin embargo, existe consenso en definir este proceso por etapas con el fin de seguir una metodología que asegure una calidad en la traducción.

**Tabla 2.** Aportaciones destacadas del grupo de expertos.

Comentario 1	No me queda claro cuándo dice dar algún aporte de hidratos antes de acostarse
Comentario 2	Los enunciados de comportamientos o de preocupaciones me parece muy largo. Difícil de leer.
Comentario 3	¿A qué se refiere con "tener una situación incómoda"?
Comentario 4	La pregunta que dice "dar la impresión de ser torpe o tonto" me parece fuerte para referirse a niños, podría expresarse de otra manera
Comentario 5	Se podría dividir la dimensión comportamientos en dos subescalas
Comentario 6	¿A qué tipo de error en el colegio se refiere?
Comentario 7	Intentaría poner siempre o "glucemia" o "nivel de azúcar", creo que se mezcla mucho.
Comentario 8	¿Este trabajo es sólo para mejorar este servicio?
Comentario 9	Iniciar el formulario con las dimensiones "comportamientos" y "preocupaciones" parece un juicio de valor previo muy ingenuo (deseabilidad social).
Comentario 10	"Contestar" la encuesta suena mejor que "rellenar"
Comentario 11	Enunciado comportamiento: Tal vez pondría "...que se suelen realizar para evitar..." Creo que puede dar lugar a confusión porque preguntas a padres por lo que suelen hacer los hijos, o al menos me parece que pueden entenderlo así.
Comentario 12	De las 10 preguntas, es la única en la que usas hidratos, en el resto usas azúcar...yo unificaría criterios, o justo en esa pondría hidratos/azúcares. Otra posibilidad es redactarla como la número 5, es decir, dar de comer algo al niño antes de acostarse
Comentario 13	Item 22. Que el/la niño/a tenga ataques o convulsiones Sería Bueno dejar ataques porque los padres pueden confundir convulsiones con epilepsia.



**Tabla 3.** Modificaciones del cuestionario 'Hypoglycemia Fear Survey for Parents' (HFS-P).

<b>Modificaciones del cuestionario en general</b>	
<b>Sugerencias</b>	<b>Correcciones</b>
Correcciones en relación con el uso del lenguaje inclusivo	Se introdujo en todo el cuestionario el género masculino y femenino de las palabras que lo precisasen.
Cambios respecto al tiempo verbal de los enunciados de las frases	Se convirtieron los tiempos verbales en presente y se conjugaron en primera persona.
Modificaciones en la apariencia de la presentación de los enunciados de las subescalas	Se simplificaron los enunciados y se utilizó el número mínimo de palabras para su correcta comprensión.
Sugerencia de mejora en la introducción del cuestionario	Se modificó de manera que se entendiese el objetivo de contestar el cuestionario.
Añadir entradilla para los ítems de la escala de "Preocupación"	Se añadió la entradilla "me preocupa que..." para mejorar la apariencia de las frases.
Dividir la dimensión "Comportamiento"	Se divide la dimensión en dos subescalas: comportamiento asociado a evitación y comportamiento que produce hiperglucemia.
<b>Modificaciones en los ítems del cuestionario</b>	
<i>Los ítems no incluidos en este listado no sufrieron variaciones</i>	
<b>Ítem 1:</b> se sustituyó "dar aportes de hidratos a la hora de acostarse" por "algún tentempié antes de acostarse"	<b>Ítem 17:</b> se cambió la frase a "dar la impresión de actuar con torpeza o de estar aturdido ante los demás"
<b>Ítem 3:</b> se cambió "niveles de azúcar" por "niveles de glucosa"	<b>Ítem 18:</b> se omitió "debido a un bajo nivel de azúcar en sangre"
<b>Ítem 4:</b> se añadió la palabra "durante"	<b>Ítem 20:</b> se sustituyó "cometa un error" por "cometa un descuido"
<b>Ítem 5:</b> se sustituyó "ante la sospecha" por "tan pronto como sienta"	<b>Ítem 21:</b> se cambió "malas calificaciones" por "malas notas"
<b>Ítem 6:</b> se añadió la palabra "dosis"	<b>Ítem 22:</b> se añadió "tenga ataques o"
<b>Ítem 8:</b> se cambió "llevar en la mochila" por "llevar consigo"	<b>Ítem 23:</b> se modificó "complicaciones médicas" por "complicaciones de salud"
<b>Ítem 10:</b> se sustituyó "controlar" por "comprobar"	<b>Ítem 24:</b> se omitió "cuando le baje el azúcar"
<b>Ítem 11:</b> se añadió "no reconocer los síntomas"	<b>Ítem 25:</b> se cambió la frase original por "hipoglucemia producida por la administración de insulina"
<b>Ítem 13:</b> se omitió "por bajo nivel de azúcar"	<b>Ítem 26:</b> se añadió la frase "Me preocupa que el/la niño/a tenga una hipoglucemia mientras estoy conduciendo"

**Tabla 4.** Incidencias o aportaciones detectadas en el grupo piloto al pasar el cuestionario tentativo.

<b>Grupo piloto</b>		<b>Incidencia encontrada</b>	<b>Número de incidencias</b>
Padres: 10	Madres 7 (70%)	Sí	4
	Padres 3 (30%)	No	0
Profesionales: 10	Enfermera 5 (50%)	Sí	3
	Auxiliar Enfermería 3 (30%)	No	0
	Auxiliar administrativo 2 (20%)	Sí	1
Total: 20			



Para este trabajo, se consideró utilizar la metodología propuesta por Ramada-Rodilla <sup>(25)</sup> por presentar una sistemática completa e integrada, por la mezcla de distintas metodologías recomendadas.

En cuanto a la formación del grupo experto, según la bibliografía <sup>(26-28)</sup>, el número de componentes necesarios oscila entre 7 como mínimo, y 30 como máximo. Sin embargo, existe un cierto acuerdo en establecer que el número óptimo de un comité de expertos oscile entre los 10 y 18 integrantes. Se recomienda que el grupo sea heterogéneo en cuanto a profesiones. Por ello, en este trabajo se dispuso de un equipo multidisciplinar de 12 integrantes como grupo de expertos para la discusión respecto a los ítems y dimensiones del cuestionario.

El uso de un proceso estandarizado asegura al paciente y al profesional que la traducción realizada no es una simple traducción literal, sino que se tienen en cuenta los aspectos culturales en cada ítem que minimiza los errores debidos a una mala interpretación del contenido y facilite la comprensión en cualquier nivel cultural de la población diana.

Asegurando la consecución de estas etapas se ha conseguido obtener la equivalencia semántica (que el significado de cada ítem sea el mismo en cada cultura después de la traducción), la equivalencia conceptual (el instrumento mide el mismo constructo teórico en cada cultura), la equivalencia de contenido (el contenido de cada ítem es relevante en cada cultura), la equivalencia técnica (el método de recogida de datos es comparable en cada cultura) y, por último, la equivalencia de criterio (la interpretación de la medida se mantiene igual cuando se compara con las normas de cada cultura estudiada) <sup>(29)</sup> en esta herramienta.

Esta versión adaptada, se asemeja a la versión española para medir el miedo a la hipoglucemia en adultos <sup>(17)</sup>, en que se divide en tres dimensiones: preocupaciones, comportamientos asociado a evitación y comportamientos que producen hiperglucemia. En este caso, se demostró mayor validez de constructo al dividir en tres las dimensiones al igual que en otros estudios <sup>(12,13)</sup>. Por otro lado, se decidió añadir un ítem más al cuestionario al igual que hicieron Patton et al <sup>(19)</sup> en su estudio obteniendo buenos resultados.

Asimismo, como fortaleza del proceso de adaptación de este cuestionario, a diferencia del trabajo original <sup>(18)</sup>, el presente cuestionario está diseñado para evaluar el miedo a la hipoglucemia tanto en madres como en padres o cuidadores de niños con diabetes tipo 1 hasta los 14 años.

Sin embargo, el proceso de traducción y adaptación debe ir seguido de un proceso de validación

en la lengua de destino, lo cual permite minimizar el sesgo de información que podría asociarse a la administración de cuestionarios en países con idiomas y culturas diferentes <sup>(22)</sup>.

## Conclusiones

En este trabajo ofrecemos la adaptación cultural del HFS-P a la población española. Se ha obtenido una versión equivalente a la original en cuanto a la codificación de respuestas y sistema de puntuación. La versión que proponemos consta de 26 ítems y tres dimensiones, con un rango de puntuación desde 26 a 130. Con el objetivo de seguir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre disponer de instrumentos validados en el ámbito de la salud para poder realizar estudios comparativos a nivel internacional, ahora deberemos proceder a la validación psicométrica de la herramienta comprobando la fiabilidad y validez del instrumento en nuestro entorno.

**Anexo 1** [Internet]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&file=viewFile&idarticulo=616&idfile=9456&idlangart=ES>.

**Anexo 2** [Internet]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&file=viewFile&idarticulo=616&idfile=9658&idlangart=ES>.

**Anexo 3** [Internet]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&file=viewFile&idarticulo=616&idfile=9457&idlangart=ES>.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias Bibliográficas

1. International Diabetes Federation. Atlas de la diabetes de la FID. Federación Internacional de Diabetes; 2019 [citado 21 marzo 2020] pp. 4-49. Available from: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf)

2. Patterson C, Dahlquist G, Gyürüs E, Green A, Soltész G, and the EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicenter prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-33. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60568-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60568-7). Epub 2009 May 27.
3. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 Diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetes UK. Diabet Med*. 2006;23(8):857-66. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01925.x>.
4. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(3):189.e1-189.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.12.010>. Epub 2014 Jan 24.
5. Belinchón B, Hernández Bayo J, Cabrera Rodríguez R. Incidence of childhood type 1 diabetes (0- 14 yrs) in La Palma Island. *Diabetologia*. 2008;51 Suppl 1:S5-564. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1117-6>.
6. Novoa Y, de La Cuesta A, Caballero E, et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Gran Canaria (2006-2018). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;(xx):1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.11.010>.
7. [No authors listed]. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1997;46(2):271-86.
8. Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Perez V, López Siguero JP. Hipoglucemia. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 1: 171-182. Available from: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11\\_hipoglucemia.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11_hipoglucemia.pdf)
9. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns*. 2007;68(1):10-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.05.003>. Epub 2007 Jun 19.
10. Cox, DJ, Irvine, A., Gonder-Frederick, L. Nowacek, G., Butterfield J. Fear of Hypoglycemia: Quantification, Validation, and Utilization. *Diabetes Care*. 1987;10(5):617-21. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.10.5.617>.
11. Cariou, B, Lievre, M, Llorca, P Grondin, C, Vaur, L Gonder-Frederick L. Elaboration and Validation of a Shortened Version of HFS-II (Hypoglycemia Fear Survey-II) Quality of Life Questionnaire. *Diabetes*. 2014;63(2):A640.
12. Shiu AT, Wong, RY. Reliability and validity of the Chinese version of the Worry Scale. *Public Health Nurs*. 2004;21(3):257-65. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0737-1209.2004.21308.x>.
13. Anderbro T, Amsberg S, Wredling R, et al. Psychometric evaluation of the Swedish version of the Hypoglycaemia Fear Survey. *Patient Educ Couns*. 2008;73(1):127-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.03.022>. Epub 2008 May 8.
14. Snoek FJ, Pouwer F, Mollema ED, Heine RJ. De angst voor hypoglycémie vragenlijst (AHV): Interne consistentie en validiteit. *Gedrag Gezond [Internet]*. 1996;24(5):287-92. Available from: <https://pure.uvt.nl/portal/files/1074182/ANGST.PDF>.
15. Graue M, Iversen MM, Wentzel-Larsen T, Rokne B, Haugstvedt A. Assessing fear of hypoglycemia among adults with type 1 diabetes – psychometric properties of the Norwegian version of the Hypoglycemia Fear Survey II questionnaire. *Norsk Epidemiol*. 2013;23:75-81. doi: <https://doi.org/10.5324/nje.v23i1.1605>.
16. Lam AYR, Xin X, Tan WB, Gardner DSL, Goh SY. Psychometric validation of the hypoglycemia fear survey-II (HFS-II) in Singapore. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017 8;5(1):e000329. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000329>. eCollection 2017.
17. Tasende C, Rubio JA, Álvarez J. Spanish translation, adaptation and validation of the Hypoglycemia Fear Survey in adults with type 1 diabetes in the Community of Madrid. *Endocrinol Diabetes Nutr (English ed) [Internet]*. 2018; 65(5):287-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2018.05.002>.
18. Clarke WL, Gonder-frederick LA, Snyder AL, Cox DJ. Maternal Fear of Hypoglycemia in their Children with Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11 Suppl 1:189-94. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.1998.11.s1.189>.
19. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Fear of Hypoglycemia in Parents of Young Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Psychol Med Settings*. 2008;15(3):252-9.
20. Green LB, Wysocki T, Reineck BM. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents with

- Diabetes. J Pediatr Psychol. 1990;15(5):633-41. doi: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/15.5.633>.
21. University Hospital Brest. French Version of the Scales of Fear of Hypoglycaemia in Children With Type 1 Diabetes and Their Parents (FHS). ClinicalTrials.gov; 2020 (Oct 6th). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529188>.
  22. Ramada-rodilla JM, Serra-pujadas C, Delclós-Clanchet GL. Adaptación cultural y validación de cuestionarios de salud: revisión y recomendaciones metodológicas. Salud Publica Mex 2013;55:57-66. Available from: <https://scielosp.org/pdf/spm/2013.v55n1/57-66/es>.
  23. Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Value Health. 2005;8(2):94-104. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>.
  24. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. Spine (Phila Pa 1976). 2000;25(24):3186-91.
  25. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. J Clin Epidemiol. 2010;63(7):737-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.02.006>.
  26. Yañez Gallardo R, Cuadra Olmos R. La Técnica Delphi y la Investigación en los Servicios de Salud. Cienc y Enferm [Internet]. 2008;XIV(1):9-15. Available from: <https://bit.ly/2REWWuS>.
  27. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4ª ed. Elsevier. Barcelona; 2013.
  28. Rojas Soriano R. Guía para realizar investigaciones sociales [Internet]. 38ª ed. Plaza y Valdés S, editor. 2013, pp 13-431. Available from: [www.raulrojassoriano.com](http://www.raulrojassoriano.com).
  29. Caron J. A guide for cross-cultural validation of measurement instruments in mental health. Technical report April 1999. doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3730.5685>.

# Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos

A review on endocrine disruptors and their possible impact on human health

Manuel Pombo Arias, Lidia Castro-Feijóo, Jesús Barreiro Conde, Paloma Cabanas Rodríguez

*Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña*

## Resumen

En los últimos años se ha multiplicado la investigación sobre los disruptores endocrinos. Se han identificado un gran número de sustancias químicas que se comportan como tales y a las que los seres humanos pueden estar expuestos a través de diferentes vías, como son las actividades profesionales, el consumo dietético y la exposición ambiental (agua, suelo y aire). Los disruptores endocrinos son compuestos que alteran el funcionamiento normal del sistema endocrino tanto de los humanos como de la vida silvestre. A fin de comprender la vulnerabilidad y los factores de riesgo de las personas debido a los disruptores, así como los remedios para éstos, es necesario desarrollar métodos para predecir los efectos en las poblaciones y comunidades. En la presente revisión, basada en un amplio estudio de la bibliografía actual, se estudian brevemente los progresos realizados en el conocimiento dentro de este campo y, en especial, en relación con la salud de los seres humanos, de modo que puedan implementarse medidas de prevención y tratamiento ante

los problemas derivados de los disruptores endocrinos.

**Palabras clave:** *Disruptores endocrinos, Salud humana, Exposición ambiental*

## Abstract

Research on endocrine disruptors has multiplied in recent years. A large number of chemicals have been identified that behave as such and to which humans may be exposed through different pathways, such as professional activities, dietary consumption and environmental exposure (water, soil and air). Endocrine disruptors are compounds that alter the normal functioning of the endocrine system of both humans and wildlife. In order to understand people's vulnerability and risk factors due to disruptors, as well as remedies for disruptors, methods need to be developed to predict the effects on populations and communities. This review, based on a comprehensive study of the current literature, briefly examines the progress made in knowledge within this field and, in particular, in relation to the health of humans, so that prevention and treatment measures can be implemented in the face of problems arising from endocrine disruptors.

**Key Words:** *Endocrine disruptors, Human health, Environmental exposure*

## Correspondencia:

Manuel Pombo Arias  
Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento  
Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario  
Universidad de Santiago de Compostela  
Santiago de Compostela, A Coruña

## Ambioma

El hombre no viene predeterminado al mundo. Está muy arraigada la idea de que los genes son los que deciden el destino y que identificando los genes responsables se puede explicar todo, desde el cáncer a la orientación sexual. En realidad, no es así. Los seres humanos son la consecuencia, cambiante en el tiempo, de la relación recíproca entre una dotación genética única y una serie de experiencias, también única, en el mundo. Ciertamente que el ser humano puede nacer con genes mutados o alelos de genes que le pueden predisponer a diferentes enfermedades, pero esto podría no ser suficiente para que éstas se expresen, para ello sería necesario, por lo menos en muchas ocasiones, que los genes mutados, en su acción e interacción entre ellos y con otros genes, se vieran afectados a su vez por el medio ambiente. El conjunto de elementos no genéticos, cambiantes, que rodean al individuo, entre los que se encuentran los disruptores endocrinos (DEs), se englobarían en el concepto de ambioma, el cual, en definitiva, junto con el genoma y el proteoma conformaría el desarrollo y construcción del ser humano <sup>(1)</sup>. Como corolario no parece desacertada la aproximación a una idea revolucionaria: el ser humano podría vivir sin las enfermedades más importantes que nos acechan si conociésemos esos determinantes ambientales. Por lo que se refiere a los compuestos DEs forman parte de nuestra vida cotidiana y, algunos de ellos, pueden afectar al sistema endocrino (hormonal) e interferir de forma significativa en los procesos del desarrollo de los humanos y de la vida que nos rodea. En la presente revisión analizaremos las consecuencias derivadas de su acción, de acuerdo a la importante y reciente información científica que los investigadores, cada vez más concienciados, han generado sobre este tema. A partir de una producción de artículos al respecto prácticamente irrelevante en el año 1995, se ha pasado a un incremento llamativamente significativo en la actualidad <sup>(2)</sup>. Pese a ese creciente interés, somos más bien pesimistas, ya que ni siquiera la realidad actual resulta suficiente para que el hombre tome medidas para tratar de redirigir una serie de hechos más que conocidos, aparte del caso concreto de los DEs, tales como: continentes helados que están dejando de serlo, agotamiento y contaminación de los manantiales de agua potable y especies animales que se extinguen. Me pregunto qué ha sido de las golondrinas de los veranos de mi infancia. Sólo en España han desaparecido millones de esas aves que, todo un contrasentido, precisamente en la tradición cultural simbolizan la promesa de la eternidad. Nos encontramos en una senda de cambios inexorables si no se modifican las circunstancias, y pareciese como si no nos quisiéramos dar cuenta. Al hombre, ya no digamos a los políticos, le puede el interés por lo inmediato, mira a su presente, le arrastran los

beneficios económicos y no se preocupa, como debería, por el futuro de la naturaleza, de los animales y ni siquiera de su propia especie. También es cierto que, frente a los alarmismos, a los movimientos apocalípticos, a los histerismos sin sentido, deberíamos ser constructivos y actuar con sentido práctico.

## ¿Qué es un disruptor endocrino?

El término “disruptor” (perturbador, interruptor) endocrino, tomado del inglés *endocrine disrupting chemicals*, constituye una palabra muy utilizada, si bien no figura en el diccionario de la lengua española, y se emplea para definir un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos capaces de alterar el equilibrio hormonal y ser capaces de tener efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie <sup>(3)</sup>. En otras palabras, de acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, un disruptor endocrino (DE) se trataría de “un agente que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, unión o eliminación de hormonas naturales presentes en el organismo que son responsables del mantenimiento de la homeostasis, la reproducción, el desarrollo y/o el comportamiento” <sup>(4)</sup>. Simplificando, esto significa que los DEs son productos químicos o mezclas químicas, que interfieren con la función hormonal normal <sup>(5)</sup>.

El catálogo de DEs es muy amplio y crece día a día, entre los que se incluyen los compuestos industriales usados en la industria pesada [bifenilos policlorinados (PCBs), dioxinas], pesticidas organoclorados [clorpiritos, metoxicloro, 2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano (DDT) y sus metabolitos], fungicidas (vinclozolina), plásticos y plastificantes [bisfenol-A (BPA) y ftalatos], productos farmacéuticos [dietilestilbestrol (DES) e incluido más recientemente, el paracetamol], metales (cadmio, plomo, mercurio, uranio y un metaloide, el arsénico) (Figura 1). Entre los compuestos naturales que también se pueden comportar como DEs se incluyen los fitoestrógenos, tales como la soja, la alfalfa y el trébol. Se conocen cerca de 11 millones de sustancias químicas en todo el mundo, de las que 13.000 se producen en grandes cantidades; pero si se quiere ser preciso, hay que afirmar que no se conoce las que en verdad hay ni para qué se usan. Ésa es la desoladora realidad. Y lo más trascendente, vivimos rodeados de productos químicos, pero apenas se han llevado a cabo estudios sobre el efecto que causan en nuestra salud, si bien esto es algo que está cambiando y puede decirse que la comunidad científica internacional ha comenzado a polarizar de una forma preferente la investigación hacia esta área. Fruto de esta preocupación es por lo que la Unión Europea ha puesto en marcha, con grandes dificultades, un programa denominado REACH (Re-



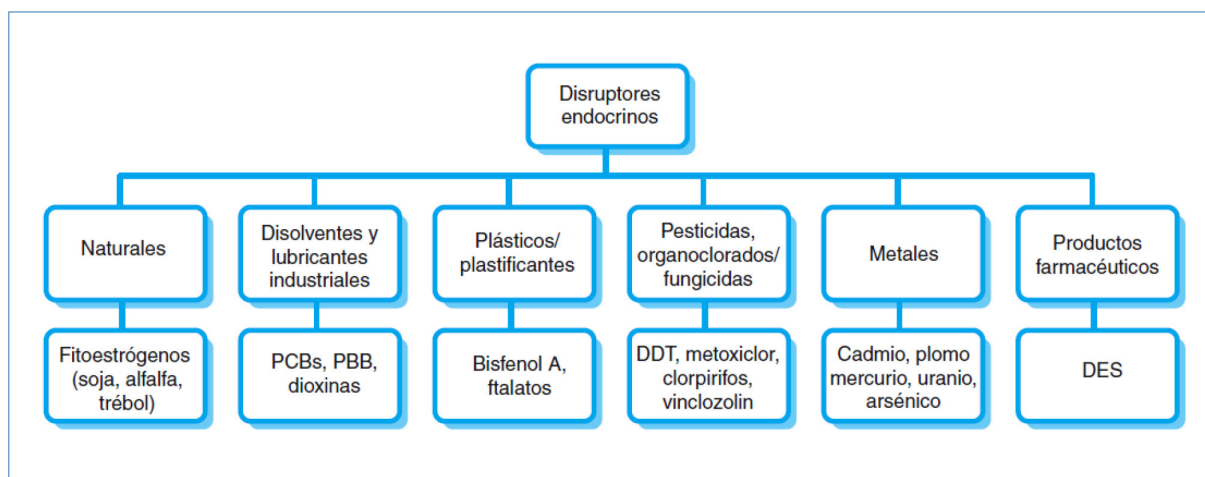


Figura 1. Clasificación y ejemplos de los disruptores endocrinos.

gistration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) para tratar de regular el mercado de los productos químicos en relación con la salud. Recientemente, año 2019, se adoptó una resolución por parte de la Unión Europea, que ordena a la Comisión correspondiente que proponga una legislación que regule los DEs en los juguetes y los cosméticos y que actualice las normas que rigen los DEs en los materiales que están en contacto con los alimentos para junio del 2020. La Comisión Europea reitera que sus servicios están trabajando en una propuesta para actualizar los requisitos de datos del Reglamento REACH a fin de mejorar la identificación de los DEs. Esto significa que se exigirá a la industria que incluya información sobre las propiedades de alteración endocrina de los productos químicos que comercializan en la UE en sus expedientes de registro del REACH. La Comisión prevé que la verificación de la idoneidad de los alteradores endocrinos estará terminada para el tercer trimestre de 2020, de forma que todas las sustancias pertinentes de suscitar gran preocupación, incluidas las sustancias con propiedades de perturbación del sistema endocrino, se incluyan en la lista de candidatos de REACH <sup>(6)</sup>.

## Antecedentes

En 1962, el libro de Rachel Carson, *Primavera silenciosa*, dio el primer aviso de que ciertos productos químicos artificiales se habían difundido por todo el planeta, contaminando casi a todos los seres vivos hasta en las tierras vírgenes más remotas. Aquel libro, que marcó un hito, presentó pruebas del impacto que dichas sustancias sintéticas tenían sobre las aves y demás fauna silvestre.

Años después, en 1996, apareció *Nuestro futuro robado*, escrito por Theo Colborn, John Peterson Myers y Dianne Dumanoski, donde, por primera

vez, se reúnen las alarmantes evidencias obtenidas en estudios de campo, experimentos de laboratorio y estadísticas humanas, para plantear en términos científicos pero accesibles para todos, el caso de este nuevo peligro.

En 1938 a nadie se le ocurría pensar en lo que podía acabar sucediendo. En ese año un médico y científico británico, Edward Charles Dodds, anunció la síntesis de un compuesto que actuaba sobre el organismo igual que el estrógeno natural. Pronto destacados investigadores y ginecólogos comenzaron a pregonar las bondades de ese estrógeno artificial, conocido como dietilestilbestrol (DES). Años después comenzó a utilizarse para muy diferentes fines: en las embarazadas, ya que se aseguraba que producía bebés más grandes y fuertes; para suprimir la producción de leche después del parto; para aliviar los síntomas de la menopausia; para tratar el acné, el cáncer de próstata y la gonorrea infantil, e incluso para detener el crecimiento de las chicas adolescentes con un pronóstico de talla superior a lo que deseaban. Los ganaderos mostraron igual entusiasmo que los médicos por el DES y utilizaron toneladas como aditivo para los piensos. A partir de ahí, con una mezcla de soberbia e ingenuidad, los adalides del progreso se imaginaban un mundo con un potencial ilimitado para controlar los principios mismos de la vida. Este irrefrenable optimismo se iría por tierra cuando en el año 1962 surgió la tragedia de la talidomida. Las fotografías de niños sin brazos o sin piernas resultaban estremecedoras. Cuando por fin se retiró del mercado ya había provocado graves deformidades a cerca de 8.000 niños en 46 países. Los hubo afortunados, pues a pesar de que sus madres también habían tomado el medicamento durante el embarazo, no presentaron ningún problema ¿Por qué se libraron algunos niños? Los investigadores descubrieron que todo dependía del momento de la toma y no de la dosis recibida. También es posible que

influyeran las diferencias genéticas en la sensibilidad a la talidomida, que harían a ciertas personas muy vulnerables al medicamento. Algunas de las madres que tuvieron hijos sin extremidades habían tomado sólo dos o tres píldoras para dormir (que contenían talidomida) durante todo el embarazo, pero las habían ingerido en un periodo crítico para el desarrollo de los brazos y piernas de sus hijos: entre la quinta y la octava semanas de embarazo. Así se terminó demostrando que una pequeña dosis de una hormona u otro medicamento puede no tener efecto en un momento dado del desarrollo del embrión y, en cambio, provocar efectos devastadores unas pocas semanas antes.

Igual que en el caso de la talidomida pronto comenzaron a aparecer abundantes pruebas de que el DES puede provocar diferentes tipos de problemas <sup>(7)</sup>. También se pudo comprobar que el momento de la exposición parece tener más importancia que la dosis. Las mujeres cuyas madres tomaron DES después de la vigésima semana de embarazo no presentan deformidades del conducto reproductor, mientras que las que quedaron expuestas antes de la décima semana tienen más probabilidades de desarrollar cánceres vaginales o cervicales. Los estudios con animales indican, además, que el DES no sólo actúa sobre el tracto reproductor, sino también sobre otras partes del embrión en desarrollo, como el cerebro, la glándula pituitaria, las glándulas mamarias y el sistema inmunitario, provocando cambios permanentes en todas ellas. Los estudios realizados en humanos también han evidenciado que se pueden dar alteraciones en el mismo sentido, demostrándose así que las sustancias químicas pueden atravesar la placenta, alterar el desarrollo del feto y provocar graves efectos que incluso pueden no manifestarse hasta después de muchos años.

### Mecanismos de disrupción endocrina

Las acciones biológicas de las hormonas sintetizadas dentro de un organismo, tales como los estrógenos, progesterona, testosterona y tiroxina, son mediadas por proteínas receptoras de alta afinidad localizadas en el interior de las células diana. En definitiva, cada hormona y su receptor particular experimentan una atracción mutua, como si estuviera hecho el uno para el otro. La interacción de una hormona con su receptor inicia una cascada de sucesos que llevan a innumerables efectos asociados con cada hormona en particular. Aunque los mecanismos mediados por receptores han recibido la mayor atención, otros, desde luego muchos más de los considerados antes, han demostrado ser igual de importantes. Partiendo de tal consideración, podríamos concluir que los efectos sobre el equilibrio hormonal de los DEs se explicarían por su capacidad de actuar a diferentes niveles, ya que pueden <sup>(8)</sup>:

1. Mimetizar la acción de las hormonas confundiendo a sus receptores celulares.
2. Antagonizar la acción de las hormonas.
3. Alterar el patrón de síntesis, transporte y metabolismo hormonal.
4. Modular los niveles de los receptores hormonales correspondientes.

En definitiva, los DEs interferirían de alguna manera con la función de las hormonas y al hacerlo pueden alterar la función endocrina de tal manera que se producen efectos adversos en la salud humana y en la fauna silvestre (Tabla 1).

La investigación sobre los receptores ha demostrado que, en concreto, existen impostores químicos como el DDT y el DES, que se unen al receptor de estrógenos, si bien aún no se ha podido explicar por qué el receptor los acepta. Aunque los efectos estrogénicos del DDT constituyeron la primera sorpresa, años antes un grupo de investigadores, tras un intenso trabajo detectivesco, habían llegado a la conclusión de que una epidemia de infertilidad que se había producido en las ovejas en la Australia occidental se debía a la ingesta de trébol <sup>(9)</sup>. Se descubrió que la sustancia causante del problema era la formononetina, un compuesto natural que escapa a la descomposición en el estómago de la oveja y que, lo mismo que el DES y el DDT, imita los efectos biológicos del estrógeno. En la actualidad se conocen unas 20 sustancias presentes en los vegetales con esa capacidad de imitar a los estrógenos. Y se sabe que, al parecer, los griegos utilizaban la granada como anticonceptivo. Se ha podido comprobar que contiene un estrógeno vegetal que actúa como los componentes de los modernos anticonceptivos orales, fabricados por la industria farmacéutica. Hoy sabemos que el fitoestrógeno genisteína presenta una potencia relativa que puede incluso superar a la del estradiol en el caso de dietas ricas en soja.

El descubrimiento de que el DDT era capaz de actuar como un estrógeno pudo parecer una curiosidad aislada en 1950 pero, por desgracia, dista mucho de ser un caso único. El hecho inicial fue la constatación de que la población de pájaros piscívoros había declinado en los EE.UU. debido a problemas reproductivos graves. Tales observaciones permitieron la identificación del p,p'-DDE, un metabolito del DDT, como agente causante de las alteraciones reproductivas observadas. El problema fue en parte resuelto con la retirada del pesticida en 1972, aunque observaciones posteriores indican que el DDT y otros organoclorados continúan impregnando a las poblaciones expuestas debido a su persistencia en el medio ambiente, su bioacu-

Tabla 1. Comparación de las hormonas y los disruptores hormonales <sup>(63,105)</sup>.

Hormonas	Disruptores endocrinos
Actúan a través de los receptores hormonales	Actúan a través de los receptores hormonales y de múltiples receptores
Algunas tienen múltiples receptores Clases y subtipos de receptores específicos de tejidos Las hormonas normalmente se unen de forma similar a todos los subtipos de receptores	Causarán una función anormal de los receptores Probables interacciones isoforma-específicas
Activas a dosis bajas	Algunos actúan a dosis bajas, otros variables
Los niveles en sangre no siempre reflejan la actividad Pueden unirse a las proteínas séricas con un pequeño porcentaje libre No hay bioacumulación	Los niveles en sangre no siempre reflejan la actividad Pueden unirse a las proteínas séricas Los efectos en los niveles de sangre humana pueden no reflejarse en la acción hormonal Posible bioacumulación
Relaciones no lineales de dosis-respuesta	Relaciones no lineales de dosis-respuesta
Siempre saturable con un rango dinámico variable Pueden mostrar relaciones dosis-respuesta no monótonas Los efectos de dosis altas no son iguales a los de dosis bajas	Siempre saturable con un rango dinámico variable Pueden mostrar relaciones dosis-respuesta no monótonas Los efectos de dosis altas no son iguales a los de dosis bajas
Efectos específicos de los tejidos y de la etapa de la vida	Efectos específicos de los tejidos y de la etapa de la vida
Efectos de desarrollo permanentes Programas cerebro y sistema endocrino para la función adulta	Efectos de desarrollo permanentes Interfiere con los procesos de programación
Diferentes objetivos finales varían en sensibilidad	Diferentes objetivos finales varían en sensibilidad

mulación tisular y la transmisión del mismo dentro de la cadena alimentaria.

Otras observaciones medioambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Los casos recogidos en la literatura científica son múltiples. Sirva de ejemplo lo ocurrido con la población de caimanes del lago Apopka en Florida (EE.UU), que se expuso al pesticida dicofol tras un vertido accidental en 1980. Diez años más tarde, la población de caimanes había descendido en mucho, había aumentado la mortalidad en los huevos y la mitad de las crías nacidas languidecían y morían antes de los 10 días. Se encontraron, además, hembras adolescentes que tenían anomalías graves en los ovarios y presentaban niveles de estrógenos en sangre dos veces más altos de lo normal. Por otro lado, los caimanes jóvenes machos se mostraron muy feminizados, presentaban penes pequeños y tenían niveles de estrógenos más altos en su sangre que los normales. Las investigaciones llevadas a cabo sirvieron para concluir que los productos químicos que fueron vertidos al lago habían alterado el sistema en-

docrino de los embriones, limitando la capacidad de los caimanes para reproducirse y dando lugar a las malformaciones descritas <sup>(10-12)</sup>.

En 1993 se publicó por primera vez la observación experimental relativa a los desórdenes de expresión del fenotipo sexual en peces. En efecto, los peces machos capturados en las cercanías de plantas de tratamiento de aguas residuales presentaron características sexuales masculinas y femeninas. Se observó también la producción de vitelogenina en el hígado de los peces macho, una proteína sintetizada por las hembras como respuesta a una señal estrogénica. Varias sustancias químicas, en especial los alquilfenoles encontrados en detergentes y plásticos se identificaron como responsables de causar estos efectos feminizantes.

En España se ha documentado un fenómeno denominado "imposex", que consiste en la superposición de caracteres sexuales masculinos sobre hembras de gasterópodos <sup>(13)</sup>. Se trata de uno de los pocos ejemplos de relación causa-efecto, dosis-dependiente, que se conocen en toxicología y resulta muy específico ante la contaminación por tri-

butiltin (TBT), compuesto organoestañoso que se utiliza como principio activo de pinturas de uso industrial para evitar el crecimiento de seres marinos sobre estructuras inmersas en el mar –pinturas anti-algas–, facilitando la conservación y el movimiento de embarcaciones. Durante el verano de 1996 se desarrolló una campaña de muestreo a lo largo de la costa de Galicia con el fin de estudiar la situación de la contaminación por derivados del TBT, escogiéndose como especie bioindicadora al prosobranchio *Nucella lapillus* por ser la segunda especie más sensible y en todas las muestras examinadas se registró la presencia de imposex en las poblaciones estudiadas.

En resumen, en el momento presente sabemos que un gran número de sustancias químicas artificiales que se han vertido al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen potencial para perturbar el sistema endocrino de la vida silvestre y, en estudios experimentales, de los ratones. Sin ningún género de dudas, no faltan los estudios en animales que demuestran que los DEs interfieren en múltiples sistemas fisiológicos, incluso a bajas dosis <sup>(6)</sup>. Entre las repercusiones figuran:

1. Alteraciones de la función tiroidea en aves y peces.
2. Disminución de la fertilidad en aves, peces, crustáceos y mamíferos.
3. Disminución del éxito de la incubación en aves, peces y tortugas.
4. Graves deformidades de nacimiento en aves, peces y tortugas.
5. Anormalidades metabólicas en aves, peces y mamíferos.
6. Anormalidades de comportamiento en aves.
7. Desmasculinización y feminización de peces, aves y mamíferos machos.
8. Desfeminización y masculinización de peces y aves hembras.
9. Alteraciones del sistema inmune en aves y mamíferos.
10. Pubertad acelerada, aumento del peso corporal, alteración de la glándula mamaria, alteración del tracto genital femenino, alteración de la estructura y función de la próstata ventral en ratones macho <sup>(14)</sup>.
11. Disminución de la fertilidad y la fecundidad, masculinización de los comportamientos y las

estructuras cerebrales en ratones hembra CD-1 y disminución de la fertilidad en la descendencia masculina <sup>(15)</sup>.

Aunque conocemos los mecanismos por los que los DEs funcionan en los sistemas biológicos (Tabla 2), no podemos decir con certeza cuál de ellos se encuentra implicado en una determinada enfermedad <sup>(6)</sup>. Para determinar su implicación habremos de afrontar, todavía, un número importante de desafíos. Resulta más que probable que los trastornos humanos sean el resultado de la exposición crónica a bajas cantidades de mezclas de DEs, a lo que habría que sumarle la latencia entre los trastornos clínicos ocasionados y el hecho de la exposición.

### Evaluación de la relación dosis- respuesta y de la exposición

En este sentido, resulta de innegable interés plantearse las consideraciones siguientes:

- Los DEs no presentan una relación unívoca dosis-respuesta. Por el contrario, pueden presentar varias respuestas a una misma causa o una causa puede provocar varias respuestas y, además, éstas pueden ocurrir tras periodos de latencia de varios años. Así resulta evidente que, hasta el presente, este aspecto constituye una cuestión que no ha sido bien elucidada. Incluso más, para algunos compuestos con una acción hormonal activa todavía no se identificó el objetivo que puede resultar más sensible.
- Nadie está expuesto a una sola sustancia a la vez. Por el contrario, estamos expuestos a mezclas y, de hecho, cada uno de nosotros está contaminado con cientos de sustancias químicas sintéticas y cabe la posibilidad de que puedan interactuar entre sí, ya sea inhibiendo sus efectos, sumándolos o potenciándolos.
- La acción hormonal derivada de la exposición va a depender de la presencia de la cantidad adecuada de hormonas en el momento preciso, variando los efectos según la edad y el sexo.
- La capacidad de los contaminantes de ser transportados por el aire, el agua o los alimentos y de depositarse en zonas frías localizadas a miles de kilómetros de sus lugares de origen ha convertido el problema de contaminación en problema de exposición global.
- El hecho de que muchos de los DEs sean bioacumulativos dificulta la determinación del periodo de exposición.

**Tabla 2.** Mecanismo de acción propuesto para algunos DEs conocidos <sup>(18)</sup>.

DE	Mecanismo
<b>Bisfenol A</b>	<p>Incremento de la insulina y la leptina</p> <p>Incremento de TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math></p> <p>Disminución de la adiponectina</p> <p>Interfiere la inducción de tolerancia a la glucosa</p> <p>Aumento de la adipogénesis</p> <p>Acumulación de lípidos en adipocitos y hepatocitos</p> <p>Aumento del estrés oxidativo</p> <p>Disminución de la capacidad antioxidante</p>
<b>Ftalatos</b>	<p>Aumento de la peroxidación de lípidos</p> <p>Aumento del estrés oxidativo</p> <p>Interferencia con el receptor de insulina</p> <p>Inducción de tolerancia a la glucosa alterada</p> <p>Reducción de la oxidación de la glucosa</p>
<b>Dioxinas</b>	<p>Iniciación de esteatosis, fibrosis periportal, abombamiento hepatocelular, dilataciones sinusoidales, células de kupffer activadas.</p> <p>Lípidos y lipoproteínas anormales</p> <p>Incremento de TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math> y TGF- <math>\beta</math></p> <p>Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa</p> <p>Disminución de la caderina endotelial vascular hepática</p> <p>Inducción de tolerancia a la glucosa alterada</p> <p>Inducción de la expresión hepática de CD36</p> <p>Disminución de la regulación de la subunidad <math>\beta</math> del receptor de insulina, IRS1 y Glut-4</p> <p>Incremento de la movilización de la grasa periférica y de la captación de ácidos grasos libres (FFAs) hepáticos.</p> <p>Disminución de la <math>\beta</math>-oxidación de los FFAs</p> <p>Aumento del estrés oxidativo</p> <p>Disminución de la capacidad antioxidante</p> <p>Inducción de apoptosis</p>
<b>Otros contaminantes orgánicos persistentes</b>	<p>Inducción de la tolerancia a la glucosa alterada</p> <p>Reducción de la capacidad antioxidante</p> <p>Aumento del estrés oxidativo</p> <p>Aumento de la peroxidación de lípidos</p> <p>Introducción de esteatosis, inflamación, granulomas de lípidos y fibrosis portal</p> <p>Aumento de TNF-<math>\alpha</math>, IL-10 e interferón <math>\lambda</math></p> <p>Incremento de la proteína-1 quimiotractante de monocitos y quimiotractante de queratinocitos-1.</p> <p>Reducción de la adiponectina</p> <p>Disminución de la regulación de la haptoglobulina hepática y de la proteína de unión a los ácidos grasos.</p> <p>Alteración de la función de las mitocondrias</p>

### Estabilidad de los DEs en el medio ambiente

Los DEs pueden encontrarse prácticamente en todas partes en el medio ambiente, como en el agua, el aire, el suelo y los sedimentos. La exposición a los DEs se produce por la actividad industrial, el uso de productos para el cuidado personal y doméstico y el consumo de alimentos y de agua contaminados. El uso de medicamentos, así como de equipos y dispositivos médicos también pueden

ser mediadores de la exposición a DEs <sup>(16)</sup>. Además, los productos químicos tienen una alta vida media, por lo que pueden persistir en el medio ambiente durante muchos años, a lo que debemos sumarle que pequeñas cantidades pueden resultar peligrosas. De ahí la importancia de tratar de eliminarlos completamente. En tal sentido se está tratando de desarrollar técnicas que permitan la consecución de ese objetivo. En diferentes estudios se ha observado que la oxidación por ozono, cloro, TiO<sub>2</sub> y el



permanganato de potasio pueden descomponer eficientemente los DEs. Una degradación completa (>90 %) de etinilestradiol en el lago de Zurich se obtuvo con permanganato de potasio <sup>(5)</sup>. Debido a estos exitosos enfoques mediante el empleo de la oxidación, la ciencia se está planteando utilizar el proceso de oxidación mediante los rayos ultravioleta para conseguir la degradación de los DEs <sup>(17)</sup>. Así que, como resultado de tales hallazgos, se considera que no esté muy lejos el día en que los DEs pudieran ser eliminados con éxito del medio ambiente.

## Exposición humana a DEs

La exposición de los seres vivos a los DEs es universal, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo como consecuencia de un empleo generalizado. Los DEs no persistentes pueden actuar durante cortos periodos de tiempo, en momentos críticos del desarrollo, desapareciendo del organismo con facilidad. Los DEs persistentes se acumulan en el organismo y pueden actuar a pesar de que la exposición no haya tenido lugar en el momento crítico. Contribuye a ello:

1. Su baja biodegradabilidad.
2. El transporte a otros lugares por el aire y el agua.
3. La bioacumulación en la cadena trófica.

Además, los compuestos acumulados en la grasa son transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y después por la lactancia.

Los compuestos químicos que son DEs se encuentran presentes en ciertos productos de uso cotidiano: en el revestimiento de las latas de conserva; en el plástico con el que están fabricados los biberones; en el espermicida que llevan incorporados los preservativos; en el producto que se usa como sellador blanco de los dientes; en algunos materiales de uso sanitario; detergentes industriales; filtros solares; cosméticos y pesticidas. La lista es interminable, lo que hace pensar que la exposición humana es masiva y universal.

Las formas de exposición y las vías de entrada de los contaminantes hormonales son muy diversas, pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la principal ruta de exposición para el hombre. De diferentes observaciones se desprende que los adultos entran en contacto con los DEs principalmente a través de la ingestión de agua potable contaminada, carne, productos lácteos grasos y también por la inhalación de aire

contaminado. Los lactantes se contaminan con DEs por la lactancia materna, a través del contacto con productos para bebés y también por la inhalación de aire contaminado <sup>(18)</sup>. Para la mayoría de los productos químicos descritos hay un patrón de incremento de la carga corporal con la edad. Lo más importante, sin embargo, son los periodos críticos frente a la exposición. Aunque las pautas de presentación de los efectos varían de una especie a otra y son específicas de cada sustancia química, pueden formularse los enunciados generales siguientes:

1. Los efectos de los contaminantes pueden ser distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto, por lo que según la edad a la que se produce la exposición pueden derivarse diferentes consecuencias.
2. Los efectos se manifiestan con mayor frecuencia en la progenie que en el progenitor expuesto, e incluso pueden darse en generaciones siguientes. Recientes evidencias sugieren que el mecanismo de transmisión puede en algunos casos implicar a la línea germinal y no ser genómico.
3. El momento de la exposición en el organismo en desarrollo es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y su evolución.
4. Aunque la exposición crítica tenga lugar durante el desarrollo embrionario, las manifestaciones pueden no ser evidentes hasta la madurez del individuo.
5. Los efectos derivados de los diferentes DEs pueden ser aditivos o incluso sinérgicos.
6. En ocasiones bajas dosis de DEs pueden ejercer unos efectos contraproducentes mayores que unas dosis elevadas.

## DEs y enfermedad en el hombre (Figura 2)

De los comentarios que a continuación se presentarán, relacionados con las posibles alteraciones que los DEs pueden condicionar en los humanos, podría extraerse como conclusión más importante que todavía nos movemos en el mundo de las sospechas, que carecemos de pruebas concluyentes. Parece ser una reflexión acertada. Se hace necesaria una reorientación de la forma que se aborda este tema de los disruptores en la vertiente de correlacionar exposición/efecto, ya que los resultados seguirán siendo poco fructíferos si no se desarrollan nuevas técnicas de evaluación del efecto combinado de mezclas complejas. Sólo las aproximaciones multidisciplinarias, a diferentes niveles,

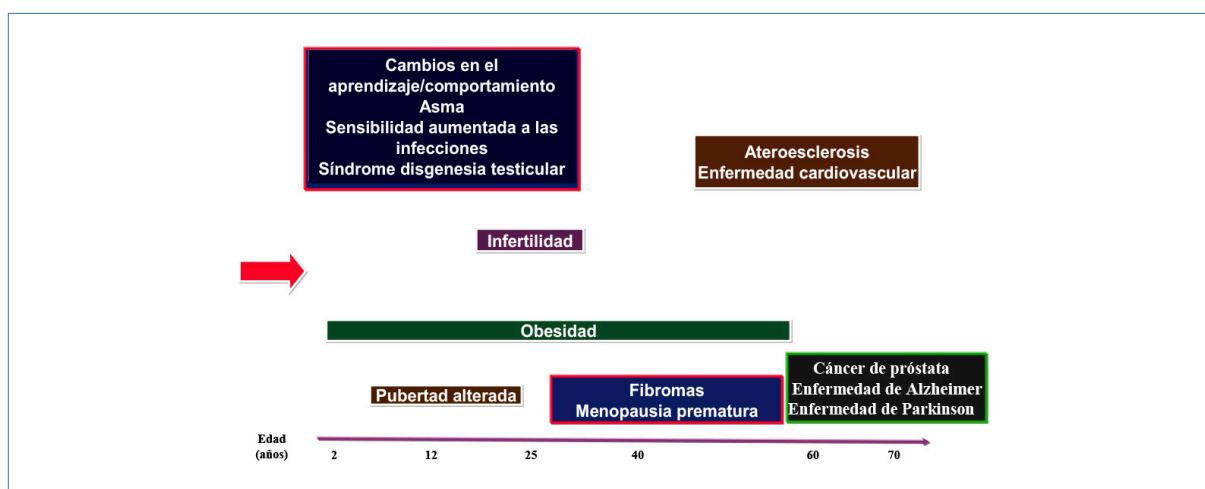


Figura 2. Algunos de los posibles efectos de la exposición temprana a disruptores (modificado de ref. 106).

podrán conducirnos a nuevas percepciones imposibles de vislumbrar desde puntos de vista limitados. Es cierto que se necesita de bastante tiempo antes de poder disponer de resultados concluyentes, pero, aun así, el conjunto de las evidencias sobre los DEs es muy alarmante como para que las autoridades civiles y políticas apliquen de inmediato el denominado principio de precaución <sup>(19)</sup>.

En fecha todavía reciente apareció una exhaustiva revisión en la que se pone en evidencia la relación de toda una serie de alteraciones patológicas debidas a la acción de los DEs <sup>(20)</sup> y más recientemente todavía un grupo de científicos y editores de importantes revistas destacan que existen miles de estudios publicados que han revelado los efectos de los DEs sobre la salud de la fauna en los animales de laboratorio y, además, que han mostrado las asociaciones de los DEs con diferentes alteraciones en los humanos <sup>(21)</sup>. A partir de estudios epidemiológicos y experimentales se ha establecido que puede existir una relación entre varias enfermedades con la presencia en el ambiente de sustancias con capacidad de alterar los equilibrios hormonales, pero, en general, falta establecer el mecanismo concreto que pueda explicar los correspondientes cambios y el nivel de evidencia de tal relación es variable (Tabla 3). Dentro de los posibles trastornos que se han venido considerando <sup>(15,22,23)</sup> destacaremos los siguientes, a tenor de los conocimientos actuales.

#### 1. Deterioro de la salud reproductiva humana:

- Mayor incidencia de criptorquidismo, hipospadias y otras alteraciones en el desarrollo del aparato genitourinario <sup>(22,24,25)</sup>.
- Alteraciones de la fertilidad femenina <sup>(26)</sup> y masculina <sup>(27)</sup>. Disminución de la calidad del espermatozoides <sup>(28-30)</sup>.

- Aumento de alteraciones del desarrollo sexual (adelanto de la presentación de la pubertad en las niñas, aumento de ginecomastia en los varones) y de enfermedades hormono-dependientes como la endometriosis <sup>(31-35)</sup> y el ovario poliquístico <sup>(36-38)</sup>. Recientemente se ha señalado que la exposición a químicos ambientales podría condicionar cambios en la acción molecular que podrían potencialmente modificar el desarrollo de la pubertad <sup>(39)</sup>.
- Aumento de la incidencia de tumores en órganos sexuales: mama, útero y ovarios; próstata y testículos <sup>(19,40,41)</sup>.

Se ha sugerido que el incremento en la incidencia de cáncer de testículo, la pobre calidad seminal y el descenso en el conteo espermático en algunas regiones del mundo, el incremento en la frecuencia de criptorquidia e hipospadias, junto con el aparente crecimiento en la demanda de reproducción asistida, no serían más que signos de un problema de salud, con una base patofisiológica común al que denominaron "síndrome de disgenesia testicular" <sup>(42)</sup>. Como posible etiología se sospecha de determinados factores ambientales y estilos de vida determinantes de una exposición a sustancias químicas con actividad hormonal <sup>(43,44)</sup>.

2. Mayor frecuencia de abortos, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas <sup>(45)</sup>.
3. Problemas en el desarrollo del sistema nervioso central. Problemas de concentración y aprendizaje <sup>(46)</sup>. Se ha señalado la relación entre el autismo y la exposición prenatal a pesticidas <sup>(47)</sup>.
4. Alteración de los niveles de hormonas tiroideas <sup>(48,49)</sup>.

Tabla 3. Algunos efectos reconocidos o sospechados de potenciales DEs <sup>(6)</sup>.

Efectos adversos					
Compuestos	Trastornos metabólicos	Neurodesarrollo, función tiroidea	Reproducción	Efectos cardiovasculares	Cáncer y otros
<b>Pesticidas</b>					
DDT*		Homeostasis de la tiroides (MP)	Función menstrual (P) Pérdida fetal temprana (S)		Cáncer de mama (P), impactos ambientales
Organofosforados y pesticidas		Cambios en el desarrollo neurológico, en el espesor de la corteza, disminución del CI (MP)			
Triclosán	Aumento del IMC y de la circunferencia craneal (P)	Cambio del comportamiento neurológico (P)			(impactos ambientales)
<b>Medicamentos</b>					
Paracetamol			Criptorquidia, alteración de la función testicular (MP)		
DES* (embarazo)			Malformación uterina (C) Hipospadias (P)		Cáncer vaginal (C) Cáncer mama (MP)
<b>Otros químicos</b>					
Bisfenol A	Crecimiento y sobrepeso (MP)	Trastornos de ansiedad e hiperactividad (MP). Rendimiento de la memoria (P)	Proceso reproductivo (P)	Efectos sobre la función cardíaca (P)	Susceptibilidad al cáncer de mama y próstata (P/MP)
<b>Benzofenonas</b>					
DEHP (ftalato)		Función tiroidea modificada, menor CI (MP)	Criptorquidia y función testicular (MP)		
<b>Retardadores de llama</b>					
Retardadores de llama bromados (PBDEs)		Menor CI (MP) Riesgo de TDAH aumentado (MP)			
Retardadores de llama fosforilados		Homeostasis de la tiroides (C)	Reducción de la fertilidad masculina (S)		
Sustancias perfluoroalquiladas	Crecimiento (S)	Homeostasis de la tiroides para el PFOA y el PFOS (MP/C)			Cánceres de testículos y de riñón para PFOA (S)
Mercurio		Toxicidad para el desarrollo neurológico, menor CI (C)			
PCBs*		Función tiroidea modificada, menor CI (MP)	Reducción de la fertilidad (P)		
BDEs		Función tiroidea modificada, menor CI (MP)			

\*Compuesto prohibido, al menos para su uso durante el embarazo. La letra indica el nivel de evidencia: C, cierta o casi cierta; MP, muy probable; P, probable; S, sospechosa. PBDE, retardadores de llama polibromados. CI, coeficiente de inteligencia.

5. Incremento de trastornos inmunitarios <sup>(50)</sup>.

6. Efectos sobre la relación de sexos. Se ha referido una disminución en la proporción de hombres con respecto a mujeres en las últimas décadas en varios países y también un significativo incremento en el nacimiento de niñas en el periodo posterior al accidente de Seveso por exposición a dioxinas <sup>(51)</sup>. Aunque no se encontró una explicación para este fenómeno, se especula con la posibilidad de que pueda guardar relación con la exposición a compuestos xenoestrogénicos.

7. El aumento en la prevalencia de la obesidad y de la diabetes tipo 2 se ha relacionado con la exposición a compuestos disruptores endocrinos que podrían estar implicados en la diferenciación del adipocito y en los mecanismos implicados en la homeostasis del peso corporal <sup>(52-60)</sup> e incluso en la ingesta calórica en función del género <sup>(61)</sup>. En Europa, en el año 2009, se puso en marcha el proyecto OBELIX, con el fin de valorar si la exposición a los DEs en los primeros años de la vida constituyen un factor de riesgo para la presentación de obesidad y trastornos metabólicos <sup>(62)</sup>.

## Sustancias con efectos disruptores sobre el sistema endocrino

Entre las sustancias químicas con efectos disruptores sobre el sistema endocrino, 680 de ellas identificadas por la Unión Europea, figuran las siguientes.

### Dioxinas

Estos productos químicos se generan de manera no intencional por la combustión incompleta, así como durante la fabricación de algunos plaguicidas, plásticos y cloro. Además, algunos tipos de reciclado de metales y blanqueo de pulpa y de papel pueden generar dioxinas. Numerosos estudios han documentado que la contaminación con dioxinas es habitual en piensos y alimentos. Las dioxinas se consideran como uno de los peores tóxicos fabricados por el hombre. En el año 2004, el candidato a la presidencia de Ucrania Viktor Yushchenko fue envenenado. Cuando salió del hospital, todo el mundo pudo ver su rostro desfigurado. Habían intentado matarle con dioxinas, la misma sustancia que ha aparecido en los pollos, los huevos y los cerdos en Alemania causando la alarma sanitaria en la Unión Europea y forzando el cierre de miles de granjas. Las dioxinas tienen elevada toxicidad y pueden provocar problemas de reproducción y desarrollo, afectar el sistema inmunitario, interferir con hormonas y, de ese modo, causar cáncer <sup>(63)</sup>.

### Furanos

El furano puede encontrarse registrado con otros nombres como oxol, furfurano, óxido de divinileno. Estos compuestos se producen de forma no intencionada a partir de los mismos procesos que generan las dioxinas y se encuentran también en las mezclas comerciales de PCBs. Al igual que para las dioxinas, la principal vía de exposición es la ingestión de alimentos contaminados, sobre todo carne y productos lácteos.

### Bifenilos policlorinados (PCBs)

Durante mucho tiempo se les consideró sustancias con grandes ventajas y tuvieron un gran número de aplicaciones industriales, debido a su gran estabilidad química, elevado punto de ebullición, difícil combustión y propiedades aislantes. Pero en los años 60 la comunidad científica dio las primeras voces de alarma sobre su peligrosidad, debido a su toxicidad ambiental y a su persistencia. La prohibición total para su utilización en sistemas abiertos como aceites lubricantes, materiales ignífugos, componentes de plaguicidas, pinturas, tintas, adhesivos, plásticos, etc., se produjo en Europa en el año 1976. Esta prohibición se hizo extensiva en el año 1985 a los sistemas cerrados como transformadores, condensadores, sistemas de transferencia de calor, equipos hidráulicos, etc. La única excepción fueron los PCBs empleados en sistemas cerrados en uso, en ese momento, que podrían seguir utilizándose hasta el final de su vida útil. En el año 1996 la Comisión Europea requirió a los estados miembros que estimasen las cantidades de PCBs aún existentes y que elaborasen planes para su eliminación, y se estableció el año 2010 como fecha límite para la desaparición completa de los PCBs. Se trata de unos contaminantes omnipresentes en el medio ambiente y se estima que pueden persistir en torno a los 40 años, siendo capaces de acumularse en la cadena alimentaria. Informes recientes revelan que los pescados grasos y los salmones de piscifactoría de Escocia contienen altos niveles. Se considera que pueden tener un efecto negativo sobre la salud humana mayor de lo previsto <sup>(64)</sup>. Pueden afectar a las funciones hormonales de la tiroides tanto en los animales como en los humanos, interferir en la síntesis de los esteroides gonadales y adrenales, perjudicando así el crecimiento y el desarrollo. Recientes estudios demuestran que compuestos pertenecientes a los PCBs incrementan la obesidad infantil en niños expuestos antes de su nacimiento <sup>(65)</sup> y pueden aumentar el riesgo de padecer diabetes <sup>(66,67)</sup>.

### Bifenilos polibromados (PBB)

Se trata de compuestos químicos que se encuentran en plásticos, textiles, circuitos electrónicos,

etc., a los que se incorporan con el fin de reducir su inflamabilidad o para demorar la propagación de las llamas a lo largo y a través de su superficie. En comparación con los PCBs es poco lo que se conoce sobre sus posibles efectos sobre la salud de los humanos. La investigación continúa incrementándose y si los datos científicos confirman las primeras apreciaciones sobre su carácter tóxico y bioacumulativo, así como los datos sobre su presencia en la leche materna humana, estos compuestos, por su relevancia ambiental, podrían convertirse en "los PCBs del futuro."

## Plaguicidas

España, dentro de la UE, es líder en la utilización de plaguicidas. Para el Ministerio de Consumo de nuestro país no se superarían en ningún caso los límites de seguridad alimentaria. De acuerdo a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), dependiente del ministerio citado, el 41,69% de las frutas y verduras que consumimos tienen residuos de plaguicidas. En Europa se ha establecido como objetivo la reducción para el año 2030 del uso de plaguicidas en un 50%.

Lo cierto es que numerosos plaguicidas, pesticidas, fungicidas, insecticidas y otros productos químicos se emplean para optimizar la producción agrícola. Este tipo de contaminantes se caracterizan por la capacidad de actuar negativamente en nuestro organismo en dosis extraordinariamente bajas. Algunos como el DDT\* (tal vez el más célebre de los contaminantes orgánicos persistentes, utilizado durante la Segunda Guerra Mundial para proteger a los soldados y civiles del paludismo, el tifus y otras enfermedades propagadas por los insectos), el endosulfán y el lindano, ya han sido prohibidos. A pesar de ello, siguen encontrándose niveles significativos en sangre, lo que pone en evidencia la alta persistencia de estos compuestos en el medio natural. Merece una mención aparte el endosulfán, de amplio uso en la agricultura española y en Latinoamérica, a pesar de estar prohibido en numerosos países. Se encuadra dentro de los pesticidas estrogénicos con capacidad disruptora endocrina. Su presencia medioambiental es muy importante.

En un estudio epidemiológico transversal, todavía reciente, realizado en 116 hombres jóvenes que habitaban en áreas endémicas de malaria en Chiapas (México), en donde el DDT había sido pulverizado hasta el año 2000, la concentración plasmática de p,p'-DDE, que se utilizó como parámetro de exposición al DDT, mostró unos valores 100 veces mayores a los referidos en poblaciones no expuestas <sup>(68)</sup>. El análisis del esperma permitió poner en evidencia la alteración de varios parámetros que se correlacionaban de forma positiva con las concentracio-

nes de p,p'-DDE, tales como una disminución del porcentaje de espermatozoides móviles y de espermatozoides con defectos morfológicos en su cola, además de defectos genéticos. Se trata del primer estudio epidemiológico que demuestra el efecto a la exposición no ocupacional del DDT.

El clorpirifós -y el metilclorpirifós- es un plaguicida usado en la agricultura mundial desde 1965 y el más utilizado en España. La Comisión Europea, 55 años después, va a prohibirlo por la amenaza que representa para los seres vivos, por lo que a partir de junio de 2020 no se podrá comercializar en la UE.

Aunque para la población en general, en cuanto consumidora de productos agrícolas, los riesgos de sufrir consecuencias en su salud por el uso de plaguicidas son muy bajos, siempre que las condiciones de aplicación y eliminación de residuos hayan sido cumplidas correctamente, para los obreros de su manufactura, transporte y aplicación, así como para los agricultores, sobre todo del tercer mundo y de cultivos intensivos, el riesgo es muy grande (EPA). Diferentes estudios demuestran una posible relación de los plaguicidas con cáncer, alteraciones del desarrollo neurológico, efectos reproductivos y otros trastornos relacionados con la salud. Se ha comunicado que de los 287 pesticidas que se comercializan actualmente, 101 afectan a la señalización de la tiroides en algún nivel <sup>(69)</sup>. Otros 97 mostraron efectos neurotóxicos. De particular preocupación es lo relacionado con el clorpirifós, ya que la exposición durante el embarazo se ha asociado con la pérdida de coeficiente de inteligencia, el adelgazamiento de la corteza cerebral y el aumento del riesgo de enfermedades del desarrollo neurológico, tales como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y los trastornos del espectro autista. A finales de 2018 se reveló que los documentos sobre el clorpirifós presentados por el fabricante a las autoridades reguladoras habían subestimado los efectos de la exposición en lo que se refería a los parámetros cerebrales <sup>(70)</sup>. También se dispone de resultados que sugieren firmemente que los pesticidas pueden iniciar la progresión de la patología de la enfermedad de Parkinson <sup>(71)</sup>.

## Ftalatos

Compuestos químicos derivados del ácido ftálico, empleados para añadir flexibilidad a los plásticos <sup>(72)</sup> (Tabla 4). Se hallan en juguetes infantiles, suelos, cosméticos y productos de belleza, envases de alimentos, plásticos, insecticidas, en el agua potable, en el polvo de las casas, en los peces y otros animales. Estos compuestos poseen actividad antian-drogénica *in vitro*, *in vivo* y en modelos animales, y también posibles acciones estrogénicas, por lo tan-



Tabla 4. Tipos de ftalatos.

Nombre	Abreviatura	Utilidades
Dietil ftalato	DEP	Perfumes, colonias, champús, lociones dermatológicas.
Dibutil ftalato	DBP	Cosméticos, tintes, insecticidas, plásticos, adhesivos...
Benzilbutil ftalato	BZBP	Cinturones, productos adhesivos, productos del automóvil.
Diciclohexil ftalato	DCHP	En laboratorios de investigación.
Di-2-etilhexil ftalato	DEHP	Juguetes de niños, envoltura de alimentos, productos de uso médico (bolsas, tubos...).
Diocil ftalato	DOP	Suelos de plástico, cubierta de libros.
Di-isononil ftalato	DINP	Mangueras de agua, suelas de zapatos, juguetes, materiales de construcción.

to, resulta verosímil que puedan afectar el desarrollo endocrino y del sistema reproductivo de los niños y de los fetos <sup>(73)</sup>. Existe una primera prueba experimental que demuestra que los ftalatos alteran el desarrollo del linaje de las células germinales y presentan un efecto deletéreo potencial sobre la fertilidad masculina en la vida adulta <sup>(74)</sup>. A lo anterior se ha ido sumando otra serie de posibles consecuencias, entre las que se encuentran el cambio en el momento del parto, alteraciones en los niveles de las hormonas infantiles, alteraciones en el neuro-comportamiento de los niños, la disminución en la calidad del semen, endometriosis y la relación con cáncer <sup>(75)</sup>. La prohibición que la Unión Europea promulgó en 1999 (luego en otros países) con carácter de urgencia sobre el empleo de ftalatos en los juguetes para bebés para estimular la dentición fue varias veces prorrogada.

Esta prohibición ha sido renovada y afectaría a ciertos ftalatos empleados para fabricar productos destinados a ser introducidos en la boca por niños menores de tres años. Con el aumento de las restricciones sobre determinados ftalatos, los restringidos están siendo sustituidos gradualmente por plastificantes no ftalatos. Entre ellos se encuentra el Di(isononil)ciclohexano-1,2-dicarboxilato (DINCH), sobre el que se ha informado de la preocupación por los posibles efectos adversos para la salud <sup>(76)</sup>.

### Alquilfenoles

Antioxidantes presentes en el poliestireno modificado y en el cloruro de polivinilo (PVC), y como productos de la degradación de los detergentes. Un ejemplo es el p-nonilfenol. Los fabricantes añaden nonilfenoles al poliestireno y al PVC, como antioxidante para que estos plásticos sean más estables y menos frágiles. Un estudio descubrió que la industria de procesamiento y envasado de alimentos utilizaba PVC con alquilfenoles. Otro informaba del hallazgo de contaminación por nonilfenol en agua que había pasado por cañerías de PVC. La descomposi-

ción de sustancias químicas presentes en detergentes industriales, plaguicidas y productos para el cuidado personal puede dar origen asimismo a nonilfenol. Algunos alquilfenoles pueden comportarse como poderosos disruptores endocrinos, condicionando una potente acción estrogénica, y dañar el sistema inmunológico al afectar a los leucocitos <sup>(77)</sup>.

### Bisfenol-A

Constituye uno de los agentes químicos de mayor prevalencia entre los productos comercializados en la actualidad. Está presente en empastes dentarios, cremas, en las resinas epoxi (las latas y contenedores metálicos se suelen revestir con epoxi para evitar que se oxiden), tuberías de aire acondicionado, biberones y diferentes recipientes plásticos (policarbonato). Dado que el bisfenol-A (BPA) puede emigrar del policarbonato cuando se encuentra expuesto a elevadas temperaturas, los alimentos acondicionados en recipientes de plástico pueden contaminarse <sup>(78)</sup>. Se considera que los mayores afectados serían los bebés, tanto en su etapa embrionaria como en la de lactancia, cuando las hormonas desempeñarían un papel decisivo. Sería en ese momento de la vida del niño cuando su madre le traspasaría, a través del cordón umbilical y de la leche, el bisfenol acumulado en su cuerpo. Desde este año 2011, los biberones en Europa han dejado de contener esta sustancia. Se ha señalado que, aunque los niveles de BPA sean mínimos, puede interferir en la función endocrina. Las acciones disruptoras del BPA irían más allá de la capacidad de mimetizar, amplificar o inhibir la actividad de los estrógenos endógenos <sup>(79)</sup>. Se ha encontrado una asociación positiva de niveles de BPA con una mayor prevalencia de enfermedades relacionadas con el desarrollo de los sistemas reproductivos, el cerebro, los procesos metabólicos que conducen a la diabetes de tipo 2 y la línea germinal masculina <sup>(80-83)</sup>, la fertilidad femenina más recientemente <sup>(84)</sup> y también en concentraciones nanomolares, su capacidad para suprimir la liberación de adiponectina

<sup>(85)</sup>. Investigaciones recientes y cada vez más numerosas, relacionan a este agente con la obesidad <sup>(86-88)</sup>. Es probable o se sospecha que existe una asociación con otros resultados, como la permeabilidad intestinal y el rendimiento de la memoria y el aprendizaje <sup>(89)</sup>.

## Organotinas

Poseen una potente capacidad para interferir sobre el sistema endocrino. Se considera que podrían estimular la diferenciación del adipocito, contribuyendo así a una predisposición y/o mayor susceptibilidad a la obesidad <sup>(90)</sup>.

## Parabenos

Los parabenos, o parabenes, son un tipo de compuesto químico utilizado habitualmente en las industrias de productos cosméticos y farmacéuticos. Actúan de manera efectiva como conservantes en muchos tipos de fórmulas químicas. Estos compuestos y sus sales son usados principalmente por sus propiedades bactericidas y fungicidas. Pueden ser encontrados en champús, cremas hidratantes, geles para el afeitado, lubricantes sexuales, medicamentos tópicos y parenterales, autobronceadores y dentífricos. También son utilizados como aditivos alimentarios. Hasta ahora se han realizado pocos estudios sobre sus efectos en los seres humanos. Se han sugerido efectos en el crecimiento posnatal de los varones, ya que en dos estudios los niveles maternos de parabenos se asocian con un aumento de peso a los tres años en los varones <sup>(91,92)</sup>. En otros estudios epidemiológicos se han examinado los principales tipos de parabenos en las mujeres embarazadas y sus asociaciones con las hormonas tiroideas y reproductivas, lo que sugiere cambios en el caso de los metilos y butilparabenos <sup>(93)</sup>. Actualmente se han prohibido algunos parabenos en los cosméticos, y esto específicamente para su uso en la zona de los pañales de bebés y niños menores de tres años.

## Medicamentos

El DES constituye el primer ejemplo de un medicamento con propiedades de alteración endocrina capaz de inducir graves efectos adversos para la salud (incluidas malformaciones congénitas y cáncer) tras una exposición intrauterina <sup>(7)</sup>. Otro ejemplo pertinente es el del paracetamol (acetaminofén), que se utiliza ampliamente. Los analgésicos, incluidos el paracetamol y la aspirina, son los medicamentos de venta libre más vendidos, con una tendencia al alza en la Unión Europea desde el decenio de 1990 <sup>(94)</sup>. El paracetamol es el fármaco más utili-

zado por las mujeres embarazadas, que tienden a considerar que el paracetamol no condiciona efectos secundarios y que es seguro para su uso durante el embarazo. Las pruebas recientes ponen en tela de juicio esa creencia. El paracetamol atraviesa la placenta y llega al feto. Los estudios toxicológicos muestran que tiene propiedades antiandrogénicas. En modelos animales, la exposición gestacional al paracetamol se asocia con una reducción de la distancia anogenital en la descendencia masculina y la inhibición de la producción de testosterona, así como la interferencia con la producción de prostaglandinas. En algunos estudios epidemiológicos se informó de un posible aumento del riesgo de testículos no descendidos al nacer <sup>(94,95)</sup>. Se ha informado de efectos adversos en el desarrollo de las niñas, incluso en el desarrollo del lenguaje <sup>(96,97)</sup>. En tanto no se disponga de un mayor nivel de evidencia sobre su seguridad, se deben elaborar estrategias de educación sanitaria poblacional que garanticen la información suficiente y faciliten la búsqueda de alternativas que inviten al uso juicioso de este fármaco para regular su consumo durante el embarazo <sup>(98)</sup>. Las nuevas pruebas científicas suscitan preocupación con respecto a los efectos de otros analgésicos suaves, como por ejemplo el ibuprofeno, durante el embarazo <sup>(6)</sup>. También se ha sugerido que la nistatina debería ser evaluada más a fondo en relación con la posible interrupción de la síntesis suprarrenal y androgénica <sup>(99)</sup>.

## Necesidad de una sensibilización pública

Los DEs son uno de los principales tóxicos que causan diversas complicaciones de salud, afectando a la mayoría de los órganos del cuerpo humano. La Organización Mundial de la Salud, en su informe de 2012, ya nos alertó sobre la necesidad de una concienciación sobre la exposición no deseada a los productos químicos. En concreto, deberíamos centrar nuestra preocupación sobre las siguientes áreas <sup>(5)</sup>:

1. El aumento de las enfermedades relacionadas con el sistema endocrino.
2. Aumento de la tasa global de cánceres relacionados con el sistema endocrino.
3. El aumento de la obesidad y la diabetes tipo 2 que se ha ido incrementando con el tiempo.
4. El riesgo de cáncer de próstata entre los trabajadores ocupacionales está aumentando debido a la gran cantidad de pesticidas, especialmente PCB y arsénico.
5. Las aguas residuales deben ser sometidas a un tratamiento de efluentes ya que sabemos que los DEs son compuestos estables con un

bajo grado de biodegradabilidad. Hay que promover que las industrias manufactureras de DEs tengan plantas de tratamiento de efluentes en sus plantas de fabricación.

6. Se debe de disponer de más datos epidemiológicos para interpretar con precisión el impacto de los DEs en la salud humana o en la prevalencia de enfermedades.
7. Los DEs que tienen un bajo grado de solubilidad en el agua son indicadoras de un alto grado de lipofilia, facilitando así su fácil entrada en el torrente sanguíneo <sup>(100)</sup>. Por lo tanto, se debería crear conciencia pública de manera más informada sobre el modo en el que estos productos químicos pueden causar rápidamente impactos toxicológicos en el cuerpo.
8. El tratamiento de la toxicidad de los DEs debe ser tal que la medicación se vincule competitivamente con el receptor responsable de su acción. Por ejemplo, el GPR30, un receptor transmembrana de siete dominios, puede utilizarse como tratamiento, ya que se ha comprobado que tiene una afinidad muy alta de unión con el bisfenol A, la genisteína, la zelizona y el nonilfenol <sup>(101)</sup>. Se les puede hacer llegar sugerencias a los fabricantes de medicamentos sobre la posibilidad de preparar tratamientos optimizados para pacientes que sufran las consecuencias tóxicas de los DEs.
9. Resulta preciso abordar las cuestiones relacionadas con las causas ambientales relacionadas con las tendencias de las enfermedades endocrinas.
10. Las estrategias deben incluir el uso de los medios de comunicación, tanto impresos como electrónicos, a fin de llegar a la población de manera adecuada, con el propósito de aumentar la concienciación de la población respecto a los efectos nocivos de los DEs.
11. Actualmente, sólo en el caso de los cosméticos se informa a los consumidores sobre las sustancias químicas presentes en los productos que compran. Alguien que adquiere una bolsa de basura o una botella de plástico generalmente no puede saber si se ha añadido algún biocida a la bolsa o si la botella ha sido fabricada usando un DE. Incluso en los cosméticos la única información disponible corresponde a la lista de productos químicos utilizados, lo que implica que probablemente pocos consumidores sean capaces de averiguar si uno de los muchos productos químicos que los componen pudieran tratarse de un DE. Debería considerarse la posibilidad, mientras no se apliquen

reglamentaciones más efectivas que permitan minimizar la presencia de productos nocivos en los bienes de consumo, de definir una etiqueta que indique la presencia de un presunto DE <sup>(6)</sup>.

### Algunas recomendaciones

1. Entre los alimentos más contaminados estarían las frutas y verduras. Se debería priorizar el consumo de productos ecológicos. Es preferible consumir frutas y verduras frescas que congeladas. Antes de su consumo lavarlas exhaustivamente y, cuando sea posible, pelarlas.
2. Usar materiales inertes como el vidrio.
3. Usar fibras naturales.
4. Reducir el consumo de alimentos enlatados.
5. Reducir el consumo de precocinados.
6. Los alimentos frescos deben ser el pilar de la dieta y hay que evitar los procesados (con muchos ingredientes en su etiquetado). Cada vez que comemos alimentos altamente procesados, estamos expuestos a aditivos químicos, y - por las sustancias químicas que causan efectos tóxicos similares - esa exposición combinada puede aumentar el daño a nuestra salud.
7. Leer bien las etiquetas de los cosméticos y de los productos de limpieza.
8. No calentar alimentos en recipientes fabricados con bisfenol A.
9. Limitar el consumo de pescado azul de gran tamaño.
10. Dentro de lo posible, consumir carnes sin hormonas, pesticidas y fertilizantes.
11. Lavar las manos con frecuencia, ya que en la vida diaria nos exponemos a multitud de DEs.
12. Procurar evitar adherentes (teflón) en los utensilios de cocina (como sartenes). El problema no es el teflón mismo, sino un solvente llamado ácido perfluorooctanoico (PFOA) que se usa para fijar el antiadherente. La Unión Europea lo ha prohibido desde el año 2017, aunque en algunos casos específicos se ampliará hasta el 2023, y actualmente se pueden encontrar antiadherentes libres de PFOA.
13. Evitar el uso de insecticidas en la casa y alrededores.

14. Utilizar productos de higiene libres de parabenos. No abusar de las toallitas higiénicas.

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Conclusión

Aunque es evidente que se generó mucha e importante información sobre los disruptores endocrinos en los últimos años, también es cierto que resulta por demás necesario poner en marcha más investigación focalizada al problema, que permita responder a las múltiples cuestiones que todavía se plantean. Hasta el presente nos movemos en un mundo de demasiadas hipótesis, de sesgos en la información al amparo de muy variados intereses (presiones comerciales, movimientos ecologistas, objetivos de los investigadores, etc.). Existe sin duda un problema, pero sin que tengamos seguridad todavía sobre la magnitud de las consecuencias. A pesar de los avances que se están realizando en muchos otros campos, la información relativa al de los DEs es todavía bastante limitada. El objetivo de los científicos debe estar representado por la detección de la sustancia, de su mecanismo de acción, la explicación de la relación dosis-efecto que aclare el vínculo causal entre la sustancia y la patología. Fenómenos como la bioacumulación y la herencia transgeneracional son claros obstáculos para la investigación y deben buscarse nuevas estrategias al respecto <sup>(102)</sup>. No se dispone de una evaluación debidamente documentada sobre la población expuesta y el nivel de toxicidad en el que podrían encontrarse ya <sup>(5)</sup>, para lo que se necesita desarrollar métodos analíticos sensibles y selectivos <sup>(103)</sup>.

Se están desarrollando tecnologías asistidas por computadora que permitirán predecir la actividad de los DEs y evaluar los riesgos ambientales <sup>(104)</sup>. Lo cierto es que no es cuestión de esperar a ver lo que sucede. Aunque se realizaron algunos cambios de política, por ejemplo, la prohibición del DDT, etc, debe señalarse que éstos se hicieron después de mucho tiempo, cuando el daño ya estaba hecho. Con los datos de que ya disponemos, resulta evidente que tenemos la obligación de afrontar la situación, de lograr los cambios políticos necesarios que nos lleven a actuar en un plazo definido, de buscar la verdad, de asegurar un futuro sostenible para nuestros hijos.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

## Abreviaturas

BPA: bisfenol-A  
DDT: 2,2-bis-(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano  
DE: disruptor endocrino  
DEs: disruptores endocrinos.  
DES: dietilestilbestrol  
PBB: bifenilos polibromados  
PCBs: bifenilos policlorinados  
PVC: cloruro de polivinilo  
TBT: tributiltin

## Referencias Bibliográficas

1. Pombo M, Castro-Feijóo L. Endocrine disruptors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18 Suppl 1:1145-1155. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.s1.1145>.
2. PubMed 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=endocrine+disruptors>.
3. Pombo M. Perturbadores endocrinos. *Rev Esp Pediatr* 2014;70:229-231.
4. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, et al. Research needs for the assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996;104:715-740. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715>.
5. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015;40:241-258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>.
6. Demeneix B, Slama R. Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection. Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs. PETI Committee of the European Parliament, 2019. <http://www.europarl.europa.eu/supporting-analyses>.
7. Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2000; 108: 793-804.
8. Rivas A, Granada A, Jiménez M, Olea F, Olea N. Exposición humana a disruptores endocrinos. *Ecosistemas (Monográfico)*, 2004; 13. <http://www.revistaecosistemas.net/articulo.asp?id=54>.

9. Bennetts H, Underwood E, Shier F. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J* 1946;22:2-12.
10. Woodward AR, Percival AF, Jennings M, Moore CM. Low clutch viability of American alligators of Lake Apopka. Florida. *Science* 1993;56:52-63.
11. Guillette L, Gross T, Gross D, Ronney A, Percival H. Gonadal steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes. *Environ Health Perspect* 1995; 103:31-36.
12. Lind PM, Milnes MR, Lundberg R, Bermúdez D, Orberg JA, Guillette LJ. Abnormal bone composition in female juvenile American alligators from a pesticide-polluted lake (Lake Apopka, Florida). *Environ Health Perspect* 2004; 112:359-362. .doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.6524>.
13. Barreiro R, Quintela M, Ruiz JM. TBT e imposex en Galicia: los efectos de un disruptor endocrino en poblaciones de gasterópodos marinos. *Ecosistemas (Monográfico)* 2004;13. <https://www.revistaecosistemas.net/index.php/ecosistemas/article/view/196>.
14. Somm E, Schwitzgebel WM, Toulotte A, et al. Perinatal exposure to bisphenol A alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect* 2009;117:1549-1555. .doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.11342>.
15. De Coster, Nicolas van Larebeke. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *J Environ Publ Health* 2012.doi: <https://doi.org/10.1155/2012/713696>.
16. Genco M, Anderson-Shaw L, Sargis RM. Unwitting accomplices: Endocrine disruptors confounding clinical care. *J Clin Endocr Metab* 2020.doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa358>.
17. Rosenfeldt EJ, Linden KG. Degradation of endocrine disrupting chemicals bisphenol A, ethinyl estradiol, and estradiol during UV photolysis and advanced oxidation processes. *Environ Sci Technol* 2004;38:5476-5483. .doi: <https://doi.org/10.1021/es035413p>.
18. Polyzos SA, Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Mantzoros CS. The emerging role of endocrine disruptors in pathogenesis of insulin resistance: a concept implicating nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Mole Med* 2012;12:68-82.doi: <https://doi.org/10.2174/156652412798376161>.
19. Soto AM, Sonnenschein C. Disruptores endocrinos: una historia muy personal y con múltiples personalidades. *Gac Sanit* 2002;16:209-211.
20. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine- Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009;30:293-342. .doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>.
21. Gore AC, Balthazart J, Bikle D, Carpenter O, Crews D, Czernichow P, et al. Policy Decisions on Endocrine Disruptors Should Be Based on Science Across Disciplines: A Response to Dietrich et al. *Endocrinology*. 2013; 154: 3957-3960. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1854>.
22. WHO. Endocrine disrupters and child health. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health 2012. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75342/9789241503761\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75342/9789241503761_eng.pdf?sequence=1).
23. Kahn LG, Philippat B, Nakayama SJ, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Endocrine-Disrupting Chemicals* 2020;8:703-718.doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30129-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30129-7).
24. Svechnikov K, Savchuk I, Morvan ML, Antignac JP, Bizet BL, Söder O. Phthalates exert multiple effects on Leydig cell steroidogenesis. *Horm Res Paediatr* 2016;86:253-263. .doi: <https://doi.org/10.1159/000440619>.
25. Toppari J, Rodprasert W, Koskenniemi JJ. Exposure variation and endocrine disruption of the male reproductive system. *Horm Res Paediatr* 2016;86:247-252. .doi: <https://doi.org/10.1159/000446436>.
26. Cabry R, Merviel P. The impact of endocrine disruptor chemicals on oocyte/embryo and clinical outcomes in IVF. *Endocr Connections* 2020;9:R134-R142.doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0135>.
27. Jeng HN. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Public Health* 2014; 2: 55.doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00055>.
28. Schiffer C, Müller A, Egeberg DL, et al. Direct action of endocrine disrupting chemicals on human sperm. *EMBO Rep* 2014;15:758-765. .doi: <https://doi.org/10.15252/embr.201438869>.
29. Rehman S, Usman Z, Rehman S, et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Impact on Male Reproductive Health *Transl Androl Urol*



- 2018;7:490-503.doi: <https://doi.org/10.21037/tau.2018.05.17>.
30. Ghayda RA, Williams PL, Chavarro JE, et al. Urinary bisphenol S concentrations: Potential predictors of and associations with semen quality parameters among men attending a fertility center. *Environment International* 2019; 131, 105050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105050>.
31. Deng F, Tao F, Liu D, Xu Y, Hao J, Sun Y, Su, P. Effects of growth environments and two environmental endocrine disruptors on children with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocr* 2012;166:803-809.doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0876>.
32. Deodati A, Sallemi A, Maranghi F, et al. Serum levels of polybrominated diphenyl ethers in girls with premature thelarche. *Horm Res Paediatr* 2016;86:233-239.doi: <https://doi.org/10.1159/000444586>. Epub 2016 Apr 2.
33. Bourguignon JP, Juul A, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Parent AS. Contribution of the endocrine perspective in the evaluation of endocrine disrupting chemical effects: The case study of pubertal timing. *Horm Res Paediatr* 2016;86:221-232. .doi: <https://doi.org/10.1159/000442748>. Epub 2016 Jan 23.
34. Greenspan LC, Lee MM. Endocrine disruptors and pubertal timing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;25:49-54. .doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000377>.
35. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty: A Review of Current Evidence. *Int J Mol Sci* 2020;18;21:2078. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21062078>.
36. Akin L, Kendirci M, Narin F, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr* 2015;104:e171-e177.doi: <https://doi.org/10.1111/apa.12885>.
37. Akgül S, Sur,Ü, Düzçeker Y, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynec Endocr* 2019;35:1084-1087. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1630608>.
38. Akin L, Kendirci M, Narin F, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome: phthalates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020.doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0037>.
39. Almstrup K, Frederiksen H, Andersson AM, Juul A. Levels of endocrine-disrupting chemicals are associated with changes in the peri-pubertal epigenome. *Endocr Connections* 2020;9: 845-857.doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0286>.
40. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:363-370. .doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.87>.
41. Houston TJ, Ghosh R. Untangling the association between environmental endocrine disruptive chemicals and the etiology of male genitourinary cancers. *Biochem Pharmacol* 2020; 172:113743.doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113743>. Epub 2019 Dec 6.
42. Skakkebaek NE, Rajpert De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Human Reproduction* 2001;16:972-978.
43. Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 77-90.
44. Darbre PD. Endocrine Disruption and male reproductive health. En: *Endocrine Disruption and Human Health*. Academic Press,2015, pag 159-175.doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801139-3.00009-0>.
45. Krieg SA. Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fert Steril* 2016; 106:941-947.doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.043>.
46. Dalsagera L, Fage-Larsen B, Bilenberg N, Boye T, Grandjeana PG, Andersena HR. Maternal urinary concentrations of pyrethroid and chlorpyrifos metabolites and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in 2-4-year-old children from the Odense Child Cohort. *Environmental Research* 2019;176.doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108533>.
47. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health* 2007; 115:1482-1489.doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.10168>.
48. Gutleb AC, Cambier S, Serchi T. Impact of endocrine disruptors on the thyroid hormone system. *Horm Res Paediatr* 2016;86:271-278.doi:

- <https://doi.org/10.1159/000443501>. Epub 2016 Jan 16.
49. Bilal B Mughal, Jean-Baptiste Fini and Barbara A Demeneix. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine Connections* 2018; 7:160-186.doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0029>.
50. Nowak K, Jablonska E, Ratajczak-Wrona W. Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells. *Environ Int* 2019;125:350-364. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.078>. Epub 2019 Feb 8.
51. Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson Jr DG, Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996;348:828-829. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)65030-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)65030-1).
52. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Alter Complem Med* 2002; 8 185-192.doi: <https://doi.org/10.1089/107555302317371479>.
53. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. Effects of endocrine disruptors on obesity. *Int J Androl* 2008;31:201-208. .doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00858.x>.
54. García-Mayor, RV, Larrañaga Vidal, A, Docet Caamaño, MF, Lafuente Giménez A. Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. *Endocrinol Nutr* 2012;59:261-267. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2012.05.001>.
55. La Merrill M, Karey E, Moshier E, Lindtner C, La Frano MR, Newman JW, Buetner C. Perinatal Exposure of Mice to the Pesticide DDT Impairs Energy Expenditure and Metabolism in Adult Female Offspring. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e103337. .doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103337>.
56. Ngwa EN, Kengne AP, Tiedeu-Atogho B, Mofomato EP, Sobngwi E. Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes. *Diabet Metabol Syndr* 2015; 7:41.doi: <https://doi.org/10.15406/emij.2017.05.00138>.
57. Petrakis D, Vassilopoulou L, Mamoulakis C, et al. Endocrine Disruptors Leading to Obesity and Related Diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:1282.doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph14101282>.
58. Heindel JJ, Blumberg B. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. *An Rev Pharm Toxic* 2019;59:89-106.doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304>.
59. Egusquiza RJ, Blumberg B. Environmental obesogens and their Impact on susceptibility to obesity: new mechanisms and chemicals. *Endocrinology* 2020;161.doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa024>.
60. Rotondo E, Chiarelli F. Endocrine-Disrupting Chemicals and Insulin Resistance in Children. *Biomedicine*. 2020 May 28;8(6):137. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine8060137>.
61. Xu X, Tan L, Himi T, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, Kato N. Changed preference for sweet taste in adulthood induced by perinatal exposure to bisphenol A-A probable link to overweight and obesity. *Neurotoxicol Teratol* 2011;33:458-463. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.0>.
62. Legler J, Hamers T, van Eck M, et al. The OBE-LIX Project: early life exposure to endocrine disruptors and obesity. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6 Suppl):1933S-1938S.
63. OMS. Las dioxinas y sus efectos en la salud humana. 2016. <https://www.who.int/es/news-room/dioxins-and-their-effects-on-human-health>.
64. Castillo Rodríguez M, López Espinosa M, Begoña Olmos MJ, Olea Serrano N. Los PCBs salen de paseo. *Rev Salud Ambient* 2002;2:74-79.
65. Verhulst SL, Nelen V, Hond ED, et al. Intrauterine exposure to environmental pollutants and body mass index during the first 3 years of life. *Environ Health Perspect* 2009;117:122-126. .doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.0800003>.
66. Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, et al. Associations of environmental exposure to dioxins with prevalent diabetes among general inhabitants in Japan. *Environ Res*. 2008;108:63-68. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.06.002>.
67. Mullerova D, Kopecky J, Matejkova D, et al. Negative association between plasma levels of adiponectin and polychlorinated biphenyl 153 in obese women under non- energy-restrictive regime. *Int J Obes* 2008;32:1875-1878.doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.169>. Epub 2008 Sep 30.
68. De Jager C, Farias P, Barraza-Villareal A, et al. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a

- cross-sectional study. *J Androl* 2006;27:16-27. .doi: <https://doi.org/10.2164/jandrol.05121>.
69. EFSA. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile<sup>1</sup>, in *EFSA Journal* 2013;11:3293. [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal).
70. Mie A, Rudén C, Grandjean P. Safety of Safety Evaluation of Pesticides: developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl. *Environ Health*, 2018; 17: 77.doi: <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0421-y>.
71. Pan-Montojo F, Schwarz, M, Winkler, C, et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Scientific Reports* 2012;2:article number 898.
72. Ortega García J.A., Ferris I, Tortajada J, et al. Hospital sostenible (parte I. Exposición pediátrica a cloruro de polivinilo y ftalatos. Medidas preventivas. *Rev Esp Pediatr* 2002;58:251-266.
73. Sathyanarayana S. Phthalates and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38:34-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2007.11.001>.
74. Lambrot R, Muczynski V, Lecureuil C, et al. Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. *Environ Health Perspect* 2009;117:32-37. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.11146>.
75. Serrano SE, Braun J, Trasande L, Dills R, Sathyanarayana S. Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environ Health* 2014;13:43. .doi: <https://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-13-43>.
76. Minguez-Alarcon L, Souter I, Chiu YH, et al. Earth Study Team. Urinary concentrations of cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid monohydroxy isononyl ester, a metabolite of the non-phthalate plasticizer di(isononyl)cyclohexane- 1,2-dicarboxylate (DINCH), and markers of ovarian response among women attending a fertility center. *Environ Res*, 2016;151: 595-600.doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.08.012>.
77. Kochukov MY, Jeng YJ, Watson CS. Alkylphenol xenoestrogens with varying carbon chain lengths differentially and potently activate signaling and functional responses in GH3/B6/F10 somatomammotropes 2009;117:723-30.doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.0800182>. Epub 2008 Dec 31.
78. Cao XL, Corriveau J. Migration of bisphenol A from polycarbonate baby and water bottles into water under severe conditions. *J Agric Food Chem* 2008;56:6378-6381. doi: <https://doi.org/10.1021/jf800870b>. Epub 2008 Jul 16.
79. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol* 2007;24:178-198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.05.010>. Epub 2007 May 29.
80. Saal FS vom, Myers JP. Bisphenol A and risk of metabolic disorders. *JAMA* 2008;300:1353-1355. .doi: <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1353>.
81. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*, 2008;300:1303-1310.doi: <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1303>. Epub 2008 Sep 16.
82. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive Toxicology* 2013;42:132-55.doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.08.008>. Epub 2013 Aug 30.
83. Srivastava S, Gupta P, Chandolia A, Alam I. Bisphenol A: a threat to human health? *J Environ Health* 2015;77:20-26.
84. Pivonello C, Muscogiuri G, Nardone A, et al. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reprod Biol Endocr* 2020;18:22.doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0558-8>.
85. Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, Loftus J, Alexander JW, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 2008;116:1642-1647. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.11537>.
86. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA* 2012;308:1113-1121. .doi: <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11461>.
87. Bhandari R, Xiao J, Shankar A. Urinary bisphenol A and obesity in U.S. children. *Am J Epidemiol* 2013; 177:1263-70.
88. Li D-K, Miao M, Zhou Z, Wu C, Shi H. Urine Bisphenol-A Level in Relation to Obesity and Overweight in School-Age Children. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e65399. .doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065399>.

89. Mhaouty-Kodja S, Belzunces LP, Canivenc MC, Schroeder H, Chevrier C, Pasquier E. Impairment of learning and memory performances induced by BPA: Evidences from the literature of a MoA mediated through an ED. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 475: 54-73. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.017>.
90. Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 2006; 147 (Suppl 6):S50-55.doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1129>. Epub 2006 May 11.
91. Philippat C, Botton J, Calafat AM, et al. Prenatal Exposure to Phenols and Growth in Boys. *Epidemiology* 2014; 25: 625-635. .doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000132>.
92. Guo J, Wu C, Lu D, et al. Urinary paraben concentrations and their associations with anthropometric measures of children aged 3 years. *Environ Pollut* 2017;222:307-314. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.12.040>.
93. Aker AM, Watkins DJ, Johns LE, et al. Phenols and parabens in relation to reproductive and thyroid hormones in pregnant women. *Environ Res* 2016; 151:30-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.002>.
94. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, et al. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol*, 2016; 12: 381-93.doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.55>. Epub 2016 May 6.
95. Jegou B. Reproductive endocrinology: Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:453-4.
96. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag CG, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav* 2018; 101: 125-147. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.01.003>.
97. Bornehag CG, Reichenberg A, Hallerback MU, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. *Eur Psychiatry* 2018;51: 98-103. .doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.10.007>.
98. Castillo Barrio B, Bravo Laguna MC, Calle Fernández M, Pellicer Martínez A. Consumo de paracetamol durante la gestación. *An Pediatr* 2020;93:196-197.doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.016>.
99. Gujral J, Costin G, Khurana D, et al. Undervirilized male infant with in utero exposure to maternal use of high dose antifungal therapy. *Intern J Pediatr Endocr* 2020;16.doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-020-00087-1>.
100. Safe S, Astroff B, Harris M, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds as antioestrogens: characterization and mechanism of action. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:400-409. .doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1991.tb01321.x>.
101. Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH et al. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;179:1-12. <http://www.idealibrary.com>.
102. Lauretta R, Sansone A, Sansone M, Romanelli F, Appetecchia M. Endocrine Disrupting chemicals: Effects on Endocrine glands. *Front. Endocrinol* 2019;10: 178.doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00178>.
103. Salgueiro-González N. Estudio de disruptores endocrinos en el medio ambiente.Tesis Doctoral, 2015. <http://hdl.handle.net/2183/15615>.
104. Schneider M, Pons JL, Labesse G, Bourguet W. In silico predictions of endocrine disruptors properties.*Endocrinology* 2019;160:2709-2716. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00382>.
105. UNEP y WHO. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals-2012. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.
106. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. Geneva: WHO; 2013. <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.

# Hipoplasia genital femenina: ¿una entidad nosológica infradiagnosticada?

## Female genital hypoplasia: an undiagnosed nosologic entity?

Amaia Vela Desojo, Nancy Potillo Nájera, Gema Grau Bolado, Amaia Rodríguez Estévez, Itxaso Rica Echevarria

*Sección de Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya*

### Resumen

El desarrollo del aparato genitourinario es complejo y la hipoplasia de genitales externos sin otra patología acompañante es extremadamente rara. Está más documentada la hipoplasia de genitales externos masculinos, sin embargo, apenas hay bibliografía en lo referente al sexo femenino. Presentamos el caso de una niña de 10 años con hipoplasia de clitoris y de labios menores sin presentar ninguna otra sintomatología acompañante.

**Palabras clave:** *Hipoplasia genital, Clitoris, Labios menores, Agenesia*

### Abstract

The development of the genitourinary system is a complex process and hypoplasia of external genitalia without any other accompanying pathology is extremely rare. We present the case of a 10-year-old girl with hypoplasia of the clitoris and labia minora without presenting any other accompanying symptoms.

**Key words:** *Agenesis, External genitalia, Labium minus, Clitoris*

### Correspondencia:

Amaia Vela Desojo  
Sección de Endocrinología Infantil  
Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cruces,  
Plaza de Cruces, 48630, Barakaldo, Vizcaya  
E-mail: amaya.veladesojo@osakidetza.eus  
E-mail: itxaso.ricaechevarria@osakidetza.eus

Hasta la séptima semana de gestación las vías genitales son iguales en ambos sexos. Los genitales externos derivan de un primordio común formado en la parte anterior por el tubérculo genital, lateralmente por los pliegues uretrales y flanqueados por las prominencias labioescrotales. El surco uretral termina en el seno urogenital. El tubérculo genital, los pliegues y las prominencias están formados de tejido mesenquimal indiferenciado y formarán el pene o el clitoris; los pliegues uretrales formarán la uretra y en el varón la parte ventral del pene, mientras que en la mujer formarán los labios menores. El pene se forma tras el crecimiento y fusión del surco y pliegues uretrales <sup>(1)</sup>.

El clitoris consta de una cabeza, cuerpo y pilares y se insertan en la sínfisis del pubis. El fallo en esta etapa del desarrollo provocará diferentes tipos de malformaciones. Aunque rara, la hipoplasia congénita de genitales externos ha sido descrita previamente, la mayor parte de las veces asociada a diferentes síndromes.

### Caso Clínico

Presentamos el caso de una niña de 10 años y cuatro meses que acude a la consulta de endocrinología pediátrica, por petición materna al sospechar una posible anomalía de los genitales externos de su hija. En sus antecedentes personales destacamos: embarazo gemelar bivitellino controlado, sin incidencias. El parto se desarrolló a las 39 semanas mediante cesárea (por nalgas).



Antropometría neonatal: peso al nacimiento 3570 g; longitud al nacimiento 49 cm; perímetro cefálico 34,5 cm. Apgar: 7/10. Alimentación complementaria bien reglada. Desarrollo psicomotor normal. Vacunación correcta. No Infecciones urinarias. Escolarización adecuada.

No había antecedentes familiares de interés. Hija de padres sanos, no consanguíneos. Hermana gemela sana con genitales externos normales. No había casos de esterilidad, ni anomalías genitourinarias conocidas en la familia.

**Exploración física:** peso: 43,2 kg (p75-p90); talla: 135,5 cm (p10-p25); IMC: 23,5 (+1,8 SDS). Fenotipo normal. Normocoloración de piel y mucosas. Cuello normal. ACP y abdomen normales. Prepuberal. Genitales externos: ausencia total de clitoris y labios menores con meato urinario visible como un orificio. Entrada a vagina y uretra normales. Ano en posición adecuada. Distancia urogenital normal. (Figura 1).

**Exploraciones complementarias en primera consulta.** Ecografía abdomino-pélvica: normal. *Analítica hormonal:* LH indetectable, FSH 1,2 U/L, cortisol 23,1 mcg/dL. Cariotipo: 46 XX normal.

Reevaluación a los 13 años de edad. Ecografía abdomino-pélvica: normal. *Analítica hormonal:* LH 4,2 U/L, FSH 2,2 U/L, 17  $\beta$  estradiol 114 pg/mL, testosterona 0,18 ng/mL.

**Evolución:** inició su desarrollo puberal a los 11 años y tuvo la menarquia a los 13,5 años. En la actualidad tiene 15 años y 7 meses, un desarrollo puberal completo con menstruaciones regulares. El aspecto de los genitales no ha variado salvo en el color y por la presencia de pubarquia. No ha presentado infecciones del tracto urinario ni ninguna otra intercurencia.

## Discusión

La ausencia de clitoris y/o labios menores, es una situación extremadamente infrecuente, que fundamentalmente ha sido descrita formando parte de cuadros sindrómicos, como el síndrome de Prader-Willi, el de Robinow, la asociación CHARGE y la delección de 18q<sup>(2-5)</sup>.

Las descripciones de hipoplasia de clitoris o labios mayores de forma aislada en la literatura son muy escasas. Destacamos la serie de 3 pacientes publicada por Martín-Torres y cols<sup>(6)</sup>. En esta serie no se refieren antecedentes familiares ni personales reseñables y en 2 de las niñas, como sucedió con la que presentamos, fueron los padres quienes acudieron al hospital sin la indicación de un médico.



Figura 1. Aspecto de los genitales externos de la paciente.

Karaman I y cols<sup>(7)</sup> publicaron el caso de otra niña con hipoplasia de labios menores, en el que también son los padres quienes solicitan la consulta por la sospecha de una anomalía en la apariencia de los genitales. Nosotros seguimos en nuestra consulta a otra niña de dos años de idénticas características a la presentada e igualmente valorada a petición materna. En otra publicación relativamente reciente<sup>(8)</sup> el diagnóstico se realizó ante la necesidad de exploración genital tras el abuso sexual a una niña de 13 años.

Es sorprendente, como ya han denunciado otros autores<sup>(9)</sup> que consultando las bases de datos como PubMed el resultado de la búsqueda sea mínimo y que en libros de texto tan importantes como el Cruz o el Nelson no aparezca esta entidad nosológica. En la clasificación Internacional de las enfermedades ICD-10 no aparece salvo malformación del clitoris (Q52.6), mientras que sí aparece la ausencia congénita del pene (Q55.5). Las publicaciones sobre esta última patología son mucho más frecuentes<sup>(10-12)</sup>.

Las anomalías en los genitales pueden asociarse a malformaciones del tracto urinario<sup>(13)</sup> por lo cual es necesario hacer un estudio de imagen en todos los casos independiente de que presente o no clínica urinaria. Como se ve en la Figura 1 la exposición tan directa de la uretra puede constituir un factor de

riesgo para favorecer las infecciones del tracto urinario. A pesar de que la paciente no había presentado ninguna, insistimos en la necesidad de una adecuada limpieza y hábito miccional frecuente para prevenirla.

Dado que hay síndromes y alteraciones genéticas que pueden provocar la hipoplasia de genitales externos, es obligado realizar un estudio genético en todas las situaciones, a pesar de no haber ningún otro signo patológico. En ausencia de otras alteraciones la etiología es desconocida <sup>(14)</sup>. El hecho de que la niña que presentamos tuviera una hermana gemela con unos genitales rigurosamente normales, hace poco probable la posibilidad de que la malformación pudiera ser secundaria a una noxa intraútero. Hoy por hoy, con el conocimiento que tenemos, a pesar de que nuestras pacientes no presentan problema alguno creemos conveniente la realización de todas las exploraciones complementarias realizadas.

Uno de los temas que más preocupa a la familia, una vez que las exploraciones complementarias realizadas son normales, es la posibilidad de que exista una pérdida del placer erótico. A pesar de que existen dudas al respecto, parece que se mantienen la inervación y vascularización de la zona correspondiente al clítoris. Falk HC and cols <sup>(15)</sup> publicaron el caso de una mujer diagnosticada a los 25 años por su ginecólogo para contracepción con la aclaración de que si sentía placer erótico. Por otra parte, hay autores <sup>(16)</sup> que introducen otros conceptos a la sexualidad diferentes a la anatomía.

Hoy por hoy, como conclusiones, cabe señalar que la hipoplasia de clítoris es una rara entidad nosológica, posiblemente infradiagnosticada. El hecho de que en la mayoría de las ocasiones la consulta se haga a petición de los padres sugiere un bajo índice de sospecha por el colectivo médico, sin duda susceptible de mejora.

Ante la ausencia de clítoris hay que realizar un examen físico detallado de la región genital externa para descartar otras malformaciones y es fundamental un estudio de imagen de la región urogenital y de los genitales internos, así como el estudio genético.

Por último, debemos recordar la importancia de la exploración completa de los genitales externos en las revisiones pediátricas rutinarias.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias Bibliográficas

1. Velasquez N, Delgado R, Briñez N. Clítoris: aspectos anatomofisiológicos y patológicos. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2015; 75(2): 105-121.
2. Omar HA, Hummel MD, Jones EA, et al. Hypoplastic external genitalia in association with X;autosome chromosome translocation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12: 161.
3. Ragan DC, Casale AJ, Rink RC et al Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *J Urol* 1999; 162:622.
4. Crino A, Schieffini R, Ciampallini P et al. Hypogonadism and pubertal developments in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003;162:327.
5. Mishra S, Agarwalla SK, Prahan S. Robinow syndrome: a rare diagnosis. *J Clin Diagn Res* 2015; 9SD04-SD05.
6. Martinon-Torres F, Martinon- Sanchez JM, Martinon-Sánchez F. Clitoris and labia minora agenesis-an underscribed malformation. *Clin Genet* 2000; 58: 336-338.
7. Karaman I, Karaman A, Erdogan D y cols. Isolated labium minus agenesis and clitoral foreskin hypertrophy: a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21: 145-146.
8. Bellemare S, Dibden L. Absence of the clitoris in a 13-year-old Adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18: 415-418.
9. Castellanos C, Vera CR, de la Paz, Y. Carta al director. El clítoris ¿dejará de ser tabú? *Acta Médica del Centro* 2013; 7 (1).
10. Maitama HY, Agu NP, Tela UM. Penil agenesis. A case report. *Ped Urol Case Rep* 2014; 1(6):16-23.
11. Derimer Z, Aip BF, Uguz S, Guragac A, Irkilata HC. A rare case of penis agenesis (Aphallia) with associated multiple urogenital anomalies. *International Journal of Surgery Case Reports* 2015; 15: 10-12.

12. Qiang S, Li FY, Zhou Y, Yuan Y, Li Q. Congenital absence of the penis (aphallia). A rare case report. *Medicine* 2019; 98(15):e15129. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015129>.
13. Rodríguez-García R, Rodríguez-Silva R. Agene-  
sia congénita de clítoris y labios menores en  
una niña de 8 años. *Ginecol Obstet Mex* 2018;  
86(7): 490-494.
14. Velasquez N, Delgado R, Briñez N. Clítoris: as-  
pectos anatomofisiológicos y patológicos. *Rev*  
*Obstet Ginecol Venez* 2015;75 (2): 105-121.
15. Falk HC, Hyman AB. Congenital absence of cli-  
toris. A case report. *Obstetrics and Gynecology*  
1971; 38 (2): 269-271.
16. Basson R. Recent advances in woman's sexual  
function and disfunction. *Menopause*. 2004; 6:  
714-725..

# Osteogenesis imperfecta tipo V: Características clínicas, radiológicas y respuesta al tratamiento con bifosfonatos. A propósito de 3 casos

Osteogenesis imperfecta type V: Clinical and radiological characteristics and response to bisphosphonate treatment. Regarding these 3 cases

Belen Sagastizabal Cardelús<sup>1</sup>, Nuria López Barrena<sup>1</sup>, Miguel Ángel Molina Gutiérrez<sup>2</sup>, Ana Maria Bueno Sánchez<sup>3</sup>, Andrés Alcaraz Romero<sup>1</sup>, Victor Luis Ruiz-Pérez<sup>4</sup>, Maria Pilar Gutiérrez-Díez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Urgencias pediátricas. Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>3</sup> Traumatología infantil. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

<sup>4</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

## Resumen

El Síndrome de osteogénesis imperfecta (OI) comprende un conjunto de enfermedades hereditarias caracterizadas por la presencia de baja densidad mineral ósea y fragilidad ósea. La osteogénesis tipo V de herencia autosómica dominante, está causada por mutaciones en el gen IFITM5. Representa menos del 4% de los casos de OI. Clínicamente presentan una afectación moderada-grave con una combinación variable de rasgos distintivos como la calcificación de la membrana interósea del antebrazo, desarrollo de callos hipertróficos tras fracturas o cirugías y luxación de la cabeza radial. Existe gran variabilidad fenotípica incluso en pacientes con misma mutación. Describimos las características clínicas y evolución de 3 pacientes (2 varones, 1 mujer) con diagnóstico de OI tipo V en tratamiento con bifosfonatos.

**Palabras clave:** *osteogénesis imperfecta, fracturas, callo hipertrófico*

## Abstract

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetically heterogeneous group of heritable disorder characterized by the presence of low bone mineral density and bone fragility. Dominantly inherited type V OI is caused by mutation in IFITM5 gene and represents less than 4% of OI cases. Clinically they present a moderate-severe affection with a variable combination of distinctive features such as calcification of the interosseous membrane of the forearm, development of hypertrophic calluses after fractures or surgeries and dislocation of the radial head. There is great phenotypic variability even in patients with the same mutation. We describe the clinical characteristics and evolution of 3 patients (2 men, 1 woman) diagnosed with type OI type V treated with bisphosphonates.

**Key words:** *osteogenesis imperfecta, fractures, hypertrophic callus*

## Correspondencia:

Belen Sagastizabal Cardelús  
Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario de Getafe  
Cuesta blanca 161, 28108, Madrid  
E-mail: belensagastizabal@gmail.com  
E-mail: belen.sagastizabal@salud.madrid.org

## Introducción

El Síndrome de osteogénesis imperfecta (OI) comprende un conjunto de enfermedades hereditarias producidas por un desorden heterogéneo del tejido conectivo. La presencia de una baja densidad mineral ósea y la fragilidad ósea definen a esta enfer-

medad y condicionan la clínica principal de estos pacientes caracterizada por fracturas espontáneas o ante mínimos traumatismos, deformidades óseas, fundamentalmente en huesos largos, aplastamientos vertebrales y escoliosis entre otras <sup>(1)</sup>.

Debido a que el colágeno tipo I afectado principalmente no es exclusivo de hueso, existen otras manifestaciones extraesqueléticas que pueden aparecer y deben tenerse en cuenta como la presencia de escleras azules-grisáceas, la pérdida auditiva conductiva o neurosensorial, la dentinogénesis imperfecta, invaginación basilar, alteraciones cardíacas por afectación valvular, debilidad muscular o hiperlaxitud articular entre otras <sup>(2)</sup>.

Una de las principales características de esta enfermedad es su amplio espectro de presentación clínica, desde formas perinatales letales hasta individuos prácticamente asintomáticos con un número reducido de fracturas <sup>(3)</sup>. Es por ello que la incidencia real de la enfermedad se desconoce. Según estudios epidemiológicos europeos y americanos se estima una incidencia de 0,3-0,7/10,000 nacimientos <sup>(1)</sup>. Estudios más completos estiman una incidencia global de 1/10.000 individuos <sup>(4)</sup>.

En aproximadamente el 85-90% de los casos, se describen mutaciones en los genes *COL1A1* y *COL1A2* codificadores de las cadenas peptídicas de procolágeno  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  que dan lugar, tras su ensamblaje en forma de triple hélice, al principal componente de la matriz extracelular: el colágeno tipo I. Mutaciones en estos genes dan lugar a una producción de un colágeno tipo I anómalo o a una disminución de la cantidad de colágeno sano <sup>(5)</sup>. En 1979, Sillence clasifica por primera vez esta enfermedad en 4 tipos (I-IV) con herencia autosómica dominante (AD) <sup>(6)</sup>.

La primera referencia a la OI tipo V hallada en la literatura la encontramos en la publicación realizada por Battle y Shattock en 1908 <sup>(7)</sup>. Inicialmente describían pacientes con desarrollo de tumores óseos a nivel de huesos largos, característicamente producidos tras fracturas. En algunos casos se llegaba a la amputación del miembro afecto por la sospecha inicial de osteosarcoma, pero tras observar que dichas formaciones tendían a la resolución espontánea y a la reaparición en otras localizaciones ante nuevas fracturas comenzaron a sospechar una nueva forma de osteogénesis imperfecta. Esta nueva OI tenía unas características que las diferenciaban de lo conocido hasta entonces <sup>(8,9)</sup> y posteriormente serían clasificados como OI tipo V.

En el año 2000 Glorieux et al publican el primer grupo de individuos con OI de herencia AD y estudio de genes *COL1A1*/*COL1A2* negativos. Describían un conjunto de características diferenciales en es-

tos pacientes, incluyéndolos en un nuevo tipo de OI <sup>(10)</sup>.

En el año 2012 Semler et al y Cho Tj et al describen simultáneamente la primera mutación en el gen *IFITM5* responsable de este tipo de OI <sup>(11,12)</sup>.

En la última década se han descubierto una amplia variedad de genes cuya alteración ha demostrado que causan OI, haciendo que la clasificación inicial descrita por Sillence se amplíe hasta dieciocho (I-XVIII) diferentes tipos <sup>(13)</sup>. En la publicación de Kang H et al de 2017 proponen una clasificación basada en los genes causales y su función (Tabla 1) manteniendo la numeración de Sillence <sup>(13,14)</sup>.

Las OI tipo V clínicamente se caracterizan y diferencian del resto de tipos de OI por la predisposición al desarrollo de callos hipertróficos tras fracturas o intervenciones quirúrgicas con predominio en huesos largos; la tendencia a la calcificación de la membrana interósea principalmente a nivel de antebrazos y/o menos frecuentemente en región tibio-peronea y la asociación de una banda radiodensa visible en la placa de crecimiento <sup>(15,16)</sup>. Típicamente las escleras y la dentina no se ven afectadas. Histológicamente se observa un patrón irregular de laminación ósea en forma de malla visible bajo luz polarizada <sup>(17)</sup>.

Actualmente no existe un tratamiento curativo de la enfermedad. Los bifosfonatos (BF) son fármacos ampliamente utilizados en estos pacientes por sus efectos antirresortivos. Se utilizan en diferentes tipos de OI incluyendo el tipo V, a pesar de sus características distintivas.

El objetivo de este artículo es describir las características clínicas y radiológicas de tres pacientes en seguimiento en nuestra unidad con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta tipo V secundaria a la misma mutación (*IFITM5*c.-14C>T). Así como comparar nuestros casos con los ya descritos previamente en la literatura y analizar los beneficios del tratamiento con bifosfonatos.

## Exposición de casos

Nuestra serie está constituida por 3 casos diagnosticados de OI tipo V, dos varones y una mujer. Las principales características antropométricas, clínico-radiológicas y de tratamiento se describen en la Tabla 2.

### Caso 1

Paciente varón de 4 años y 11 meses. Mutación en heterocigosis en el gen *IFITM5* (14C>T) ya descrita



**Tabla 1.** Clasificación de la Osteogenesis imperfecta basada en el gen causal y su función propuesta por KanG H et al <sup>(8)</sup>.

Tipo de OI	Herencia	Gen	Proteína alterada
<b>Defectos en la síntesis/estructura del colágeno tipo I</b>			
Tipo I, II, III, IV	AD	COL1A1 o COL1A2	$\alpha 1$ (I) o $\alpha 2$ colágeno
<b>Defectos en la mineralización ósea</b>			
Tipo V	AD	IFITM5	BRIL
Tipo VI	AR	SERPINF1	PEDF
<b>Defectos en la modificación post-transcripcional del colágeno</b>			
Tipo VII	AR	CRTAP	CRTAP
Tipo VIII	AR	LEPRE1	P3H1
Tipo IX	AR	PPIB	PPIB (CyPB)
<b>Defectos en el procesamiento y ensamblaje del colágeno</b>			
Tipo X	AR	SERPINH1	HSP47
Tipo XI	AR	FKBP10	FKBP65
No clasificada	AR	PLOD2	LH2
Tipo XII	AR	BMP1	BMP1
<b>Defectos en la función y diferenciación del osteoblasto</b>			
Tipo XIII	AR	SP7	SP7 (OSTERIX)
Tipo XIV	AR	TMEM38B	TRIC-B
Tipo XV	AR/AD	WNT1	WNT1
Tipo XVI	AR	CREB3L1	OASIS
Tipo XVII	AR	SPARC	SPARC (osteonectina)
Tipo XVIII	XR	MBTPS2	S2P

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XR, recesivo ligado al X. Población intención de tratar (ITT): N = 410.

en OI tipo V. Estudio genético de los padres negativo.

Primera fractura (tibia izquierda) a los 7 meses (tras caída desde la cama), segunda (fémur izquierdo) a los 8 meses sin traumatismo aparente con desarrollo posterior de callo hipertrófico (Figura 1). Serie ósea con osteoporosis generalizada, aplastamientos vertebrales y costillas gráciles.

Inicia tratamiento con pamidronato sódico intravenoso (IV) a los 9 meses cada dos meses hasta los dos años y posteriormente cada 3 meses, sin efectos secundarios asociados (12 ciclos totales). Cambio posterior a zoledronato IV semestral a los 3 años y 6 meses, mantenido hasta la actualidad. Desde el inicio de tratamiento ha presentado dos fracturas radio-cubitales izquierdas precisando tratamiento quirúrgico tras la segunda en dos ocasiones. Buena evolución clínica sin otras alteraciones asociadas y velocidades de crecimiento acordes a la edad (Tabla 2).

## Caso 2

Paciente mujer de 9 años de edad en seguimiento y tratamiento con bifosfonatos desde los 3 años y medio. Estudio molecular inicial con genes COL1A1/ COL1A2 negativos. Se amplía estudio molecular con confirmación de mutación en heterocigosis en *IFITM5* (14C>T). Estudio genético de padres negativo.

Inicia tratamiento con pamidronato sódico IV a los 3 años y medio, recibiendo un total de 3 ciclos con posterior cambio a zoledronato IV.

A los 4 años y medio sufre una fractura de tibia izquierda espontánea precisando corrección quirúrgica con desarrollo posterior de hipertrofia de callo. Actualmente en tratamiento semestral con zoledronato IV en pauta de descenso (0,025 mg/kg/dosis). Desde el inicio del tratamiento con bifosfonatos ha presentado una fractura de clavícula y dos en tibias. Diagnosticada de escoliosis dorsal de con-

**Tabla 2.** Características perinatales, clínico-radiológicas y de evolución de tratamiento.

	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>
Severidad	Moderada	Moderada	Moderada
Ecografías prenatales	Normales	-	Acortamiento MMII
Parto	Eutócico	Instrumental	Eutócico
EG (semanas)	38	41	41
PRN g (DE)	2690 (-1,1)	3250 (-0,2)	2890 (-1,5)
LRN cm (DE)	46 (-2,1)	50cm (-0,1)	48 (-1,6)
Edad primera fractura	7 meses	21 meses	6 meses
Callo hipertrófico	Sí	Sí	Sí
Edad diagnóstico callo hipertrófico	7 meses	4 años	6 años 3 meses
Localización callo hipertrófico	Fémur izquierdo	Tibia izquierda	Fémur derecho
Calcificación membrana interósea	No	Sí	No
Banda hiperintensa metafisaria	Sí	Sí	Sí
Aplastamientos vertebrales	Sí	Sí	Sí
Escleras azules	No	No	No
Dentinogénesis imperfecta	No	No	No
Huesos Wormianos	Sí	Sí	Sí
Edad inicio bifosfonatos	10 meses	3 años 10 meses	21 meses
Fracturas previo tratamiento	2	5	5
Fracturas durante tratamiento	2	3	3
DMO (z-score para la EC) previo tratamiento	-1,1	-2,5	-0,7
DMO (z-score para EC) tras 2 años de tratamiento	-0,6	-1,1	-1,2
Escoliosis	-	Sí	Sí
Edad cronológica última valoración	4 años 11 meses	9 años 3 meses	9 años 3 meses
Talla cm (DE)	105,5 (-1)	125 (-1,8)	128,5 (-1,4)
V. crecimiento cm/año (DE)	7 (-0,3)	5,4 (-0,1)	5,5 (-0,7)
Talla diana cm (DE)	172,2 (-0,6)	159,9 (-0,9)	175,2 (-0,3)

Abreviaturas: DE, desviación estándar; EC, edad cronológica.

veidad derecha con vértice en D8 y múltiples aplastamientos vertebrales. RMN craneal con impresión basilar clínicamente asintomática. Desarrollo de calcificación de membrana interósea parcial tibio-peronea izquierda (Figura 2).

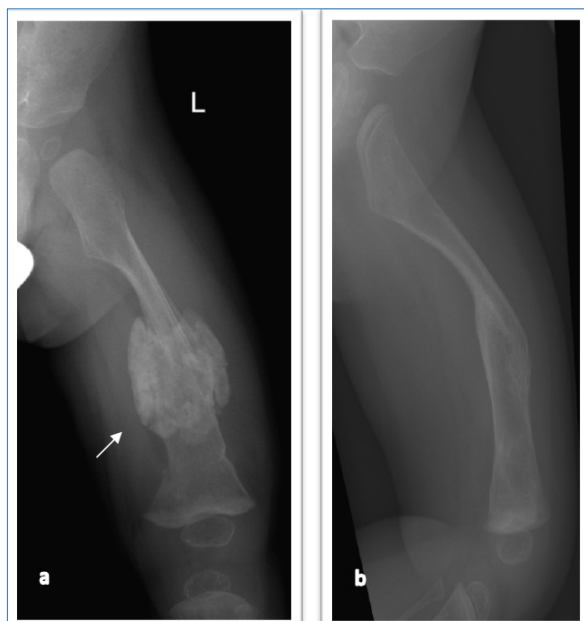
### Caso 3

Paciente varón de 9 años de edad. Estudio molecular con confirmación de OI tipo V secundaria a mutación c.-14C>T en heterocigosis en el gen *IFITM5*.

Primera fractura a nivel de cúbito izquierdo a los 6 meses. Fractura cúbito derecho a los 11 meses. Fractura radio-cubital izquierda a los 15,6 meses

con fractura similar contralateral a los 16,6 meses. Fractura de húmero y radio izquierdo a los 17 meses.

Inicia tratamiento con pamidronato a los 23 meses (11 ciclos totales). Cambio a zoledronato a los 5 años y 4 meses. Durante el tratamiento presenta a los 3 y 4,5 años fractura radio-cubital izquierda intervenida en las dos ocasiones. A los 6 años y 2 meses presenta fractura fémur izquierdo con desarrollo de callo hipertrófico tras intervención quirúrgica. Actualmente continúa tratamiento con zoledronato. Persiste callo hipertrófico de fémur, aunque de menor tamaño. Última fractura a nivel de tibia y peroné derechos sin desarrollo de hipertrofia de callo posterior.



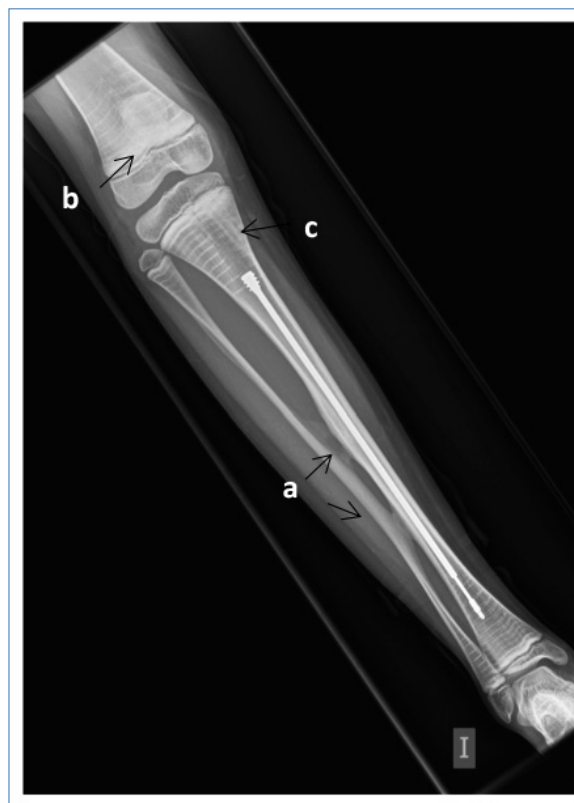
**Figura 1.** Callo hipertrofico secundario a fractura espontánea de femur izquierdo con resolución espontánea.

## Discusión

La OI tiene una elevada variabilidad fenotípica, incluso en pacientes afectos de una misma familia <sup>(16,18)</sup>. Describimos una serie de tres casos con OI tipo V (Phenotype MIM number: 610967), clasificados como formas moderadas.

En el año 2014 Van Dijk y Sillence proponen una clasificación de OI exclusivamente clínica en función del grado de afectación de los pacientes, sin tener en cuenta la mutación causante. Dicha clasificación se basa en datos clínicos pre y post natales, frecuencia de fracturas, calidad de densidad mineral ósea y movilidad <sup>(19)</sup>. Está compuesta por cuatro grandes grupos: formas leves, moderadas, severas y muy severas. La OI tipo V clásicamente se encontraría dentro del grupo de formas moderadas o severas.

En el caso de nuestros tres pacientes, actualmente están clasificados como OI tipo V con afectación moderada. Clínicamente carecen de antecedentes de fracturas antenatales o perinatales. La antropometría neonatal fue normal. Todos presentan una talla baja para la talla genética. Típicamente no presentan alteración de escleras ni dentinogénesis imperfecta. En los 3 casos comenzaron con fracturas antes de los 2 años de edad; dos de ellos a los 6 y 7 meses respectivamente. Todos han presentado varias fracturas de huesos largos, así como múltiples aplastamientos vertebrales y unos valores de Z-score corregidos para la edad en los estudios



**Figura 2.** Radiografía tibio-peronea izquierda. a) Calcificación membrana interósea; b) Banda radiodensa metafisaria; c) “Zebra lines” en relación al tratamiento con bifosfonatos.

densitométricos de columna lumbar por debajo de la normalidad.

Una de las manifestaciones frecuentes en los pacientes con OI son las deformidades a nivel de la columna vertebral, siendo la escoliosis y cifosis toracolumbar las más frecuentes en las formas moderadas-severas, sin olvidar la espondilolistesis lumbosacra y la invaginación basilar a nivel craneocervical <sup>(20)</sup>. Dos de nuestros pacientes presentan una escoliosis moderada con una curvatura mayor de 20°. La invaginación basilar sólo ha sido diagnosticada en uno de nuestros pacientes, diagnóstico realizado por imagen manteniéndose clínicamente asintomática.

Pese a lo descrito en otras publicaciones, la talla actual de nuestros pacientes se encuentra por encima de -2 DE y las velocidades de crecimiento durante el último año se encuentran dentro de la normalidad. Cabe destacar que los pacientes se encuentran en tratamiento con bifosfonatos (BF), habiéndose demostrado que los pacientes con OI en tratamiento presentan tallas mayores frente a aquellos no tratados, lo cual podría reflejarse también en la OI tipo V <sup>(21)</sup>.

El diagnóstico de sospecha lo proporcionan las manifestaciones clínicas y radiológicas que la diferencian del resto de tipos de OI.

La hipertrofia de callo se considera una característica clínica patognomónica de la OI tipo V, aunque se presenta en un 65% de los pacientes afectados <sup>(11)</sup>. Este fenómeno suele producirse en las fases de crecimiento rápido, siendo los miembros inferiores (fémur seguido de tibia) las localizaciones más frecuentes <sup>(17,22)</sup>. En dos de nuestros tres casos la hipertrofia de callo se produjo tras ser sometido el paciente a una intervención por fractura. Sólo en el segundo caso la hipertrofia se desarrolló tras la fractura sin haber realizado intervención quirúrgica. En el tercer caso expuesto este fenómeno se produjo tras ser intervenido de una fractura de fémur con la colocación de un clavo telescópico intramedular Fassier-duval. Actualmente persiste, aunque radiográficamente se objetiva una disminución del mismo. En los dos primeros casos la resolución del callo fue completa. La edad mínima de diagnóstico fue de 7 meses, en el primer paciente descrito, no habiéndose descrito en la literatura la formación de un callo antes de los 9 meses de edad <sup>(18)</sup>.

La calcificación de la membrana interósea sobre todo a nivel de antebrazos seguida de pierna es otra de las características específicas de este tipo de OI. Dichas calcificaciones suelen aparecer en edades tempranas generando una limitación de la pronosupinación a nivel de antebrazo y menos frecuente una dislocación de la cabeza del radio. Estudios más amplios obtienen una frecuencia de calcificaciones de hasta el 95% en los pacientes con esta misma mutación y a partir de los 4 años de edad <sup>(23,24)</sup>. En nuestra serie sólo en el caso 2 se ha diagnosticado una calcificación parcial de la membrana interósea a nivel tibio-peronea a los 9 años y medio.

En los tres pacientes se puede observar a nivel radiológico la presencia de una banda metafisaria hiperintensa ya descrita como hallazgo constante en este tipo de OI <sup>(10)</sup>. La dislocación de la cabeza del radio, ampliamente descrita en estos pacientes, no la ha presentado ninguno de nuestros casos.

Las opciones farmacológicas autorizadas para el tratamiento de la OI tienen como objetivo principal incrementar la masa ósea mediante la disminución de la actividad osteoclástica. Los BF son fármacos antirresortivos ampliamente administrados en niños con OI tipo I-III y IV tras la publicación por Glorieux et al en 1998 del primer protocolo de administración de pamidronato IV de forma cíclica <sup>(25)</sup>. Son múltiples los estudios publicados sobre los cambios histológicos inducidos por estos fármacos a nivel óseo generando un aumento del grosor de la cortical y un aumento del número de trabéculas con el consiguiente aumento de los Z-score vertebrales en las

densitometrías <sup>(26)</sup>. Clínicamente se ha evidenciado un aumento de la densidad mineral ósea, una recuperación de la altura de los cuerpos vertebrales, una disminución del número de fracturas y lo más importante, una disminución del dolor con aumento secundario de la movilidad <sup>(27,28)</sup>.

Pese a las características diferenciales presentes a nivel histológico en la OI tipo V, varios estudios han demostrado la eficacia del tratamiento con pamidronato IV de forma cíclica obteniendo beneficios similares a los ya descritos en las OI tipo I-IV <sup>(29,30)</sup>. Semejantes efectos se han encontrado con el uso de zoledronato IV <sup>(31)</sup>.

Nuestros tres pacientes recibieron tratamiento con pamidronato IV con dosis e intervalo ajustados a edad y cambio posterior a zoledronato intravenoso de manera semestral. Todos reciben suplementos de calcio y vitamina D ajustados a sus necesidades.

En nuestra experiencia no se han encontrado efectos adversos distintos a los encontrados en otros tipos de OI. En los primeros ciclos de tratamiento objetivamos una ligera elevación de los niveles de fosfatasa alcalina con normalización posterior. Dicha elevación ya fue descrita por Zeitlin et al en su publicación sobre el tratamiento con pamidronato IV de forma cíclica en pacientes con OI tipo V y no fue hallada en el grupo control formado por pacientes con OI tipo I-III y IV <sup>(30)</sup>.

Encontramos también una elevación de paratohormona post-tratamiento ligeramente mayor tras la administración de zoledronato en comparación con los ciclos iniciales de pamidronato. No se detectaron hipocalcemias sintomáticas; hallazgos similares a los encontrados en pacientes OI tipo I-IV en tratamiento con estos fármacos. Lo mismo sucede con los niveles de  $\beta$ -CrossLaps ( $\beta$ -CTX), marcador de resorción ósea analizado antes y después de la administración de cada ciclo. Se objetiva una disminución post-ciclo, más marcada tras la administración de zoledronato. Sin embargo, dicha disminución debería ser comparada con un grupo control sano para evaluar la efectividad, no siendo posible a día de hoy por carecer de valores de normalidad del  $\beta$ -CTX ajustados a la edad.

El grupo de Ranganath et al publicó en 2016 un empeoramiento del callo hipertrófico tras la administración de bifosfonatos sin embargo en nuestros pacientes no hemos encontrado empeoramiento siendo la evolución a la resolución del mismo <sup>(32)</sup>.

Los valores de Z-score ajustados a edad de los estudios densitométricos de columna lumbar reflejan un descenso más marcado durante los dos primeros años de tratamiento, permaneciendo estable en

los siguientes ciclos. Cabe destacar que en el primer y tercer paciente los valores del *Z-score* iniciales eran normales, hecho hallado frecuentemente en los pacientes con OI de menor edad debido a la dificultad de realización de estudios de densidad mineral ósea a estas edades.

A pesar de la eficacia de los bifosfonatos en los tipo V lo idóneo sería encontrar un tratamiento más dirigido. Además, desconocemos los efectos que pueda producir a largo plazo la inhibición del remodelado óseo producida por estos fármacos; hecho que preocupa no sólo en este tipo específico de OI.

En cuanto a la genética, la confirmación de la mutación IFITM5 es esencial para poder realizar un asesoramiento genético individualizado y un manejo más específico.

El gen *IFITM5* se encuentra en la región cromosómica 11p15.5 y codifica una proteína transmembrana de también conocida como BRIL (*bone restricted ifitm-like protein*)<sup>(13)</sup>. La mutación en heterocigosis c.-14C>T en el extremo 5' no traducido (5'UTR) es la más frecuentemente detectada en estos pacientes y la presente en nuestros tres casos descritos<sup>(15)</sup>.

Su mecanismo de actuación no es del todo conocido a día de hoy. Se estipula que dicha mutación de ganancia de función genera histológicamente una asociación paradójica de un fenotipo osteoporótico por un defecto en los osteoblastos trabeculares y una formación ósea exuberante en forma de callos hipertróficos, por afectación del hueso perióstico. Estos hallazgos histológicos explicarían la clínica típica de los pacientes.

A pesar de ser una enfermedad de origen autosómico dominante, en ninguno de nuestros casos se encontraron familiares afectados, considerando nuestros pacientes como portadores de mutaciones de novo, si bien no puede descartarse un mosaicismo germinal.

## Conclusiones

La osteogénesis imperfecta tipo V pertenece al 5% restante de OI no producidas por mutaciones en los genes *COL1A1* y *COL1A2*. Conocemos el gen causante de este tipo de OI pero siguen quedando en duda los mecanismos por los cuales mutaciones en dicho gen dan lugar a las manifestaciones específicas de estos pacientes. Los tres pacientes descritos presentan la mutación IFITM5 c.-14C>T y un fenotipo OI-V similar a otras poblaciones descritas anteriormente. Pese a que en otras publicaciones describen la calcificación de la membrana interósea como la manifestación más frecuente en este tipo de OI, tras analizar las características presen-

tes en nuestros casos ha sido la banda hiperintensa metafisaria la manifestación presente de forma constante en los tres sujetos.

La confirmación de la mutación IFITM5 específica es esencial para poder realizar un asesoramiento genético individualizado, un manejo clínico más específico y en un futuro poder desarrollar un tratamiento médico dirigido.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias Bibliográficas

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta [Internet]. Vol. 3, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2017.
2. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: Update zu Pathophysiology und Therapie. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2015;165(13-14):278-84.
3. MP Gutierrez-Diez, MA Molina-Gutierrez, L. Prieto Tato, JU Parra García ABS. Osteogenesis Imperfecta Nuevas Perspectivas. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2013 [cited 2020 Dec 9]. p. 4 (Suppl). Available from: <https://es.scribd.com/document/224772558/Osteogenesis-Imperfecta-Nuevas-Perspectivas>.
4. Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grénman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: A nationwide survey. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002;111(10):939-46.
5. Slayton RL, Deschenes SP, Willing MC. Non-sense mutations in the COL1A1 gene preferentially reduce nuclear levels of mRNA but not hnRNA in osteogenesis imperfecta type I cell strains. Matrix Biol. 2000;19(1):1-9.
6. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.



7. W H Battle SGS. A Remarkable Case of Diffuse Cancellous Osteoma of the Femur, following a Fracture, in which similar growths afterwards developed in connection with other bones - PubMed. *Proc R Soc Med*. 1908. p. 1(Pathol Sect):83-115.
8. Strach EH. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br*. 1953;35-B(3):417-22.
9. Reid BS, Hubbard JD. Osteosarcoma arising in osteogenesis imperfecta. *Pediatr Radiol*. 1979;8(2):110-2.
10. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res*. 2000;15(9):1650-8.
11. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type v with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):349-57.
12. Cho TJ, Lee KE, Lee SK, et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type v. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):343-8.
13. Kang H, Aryal A.C. S, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: new genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. Vol. 181, *Translational Research*. Mosby Inc.; 2017. p. 27-48.
14. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Vol. 387, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 1657-71.
15. Blouin S, Fratzl-Zelman N, Glorieux FH, et al. Hypermineralization and High Osteocyte Lacunar Density in Osteogenesis Imperfecta Type V Bone Indicate Exuberant Primary Bone Formation. *J Bone Miner Res*. 2017;32(9):1884-92.
16. Shapiro JR, Lietman C, Grover M, et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type v caused by an IFITM5 mutation. *J Bone Miner Res*. 2013;28(7):1523-30.
17. Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Natural history of hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V. *J Bone Miner Res*. 2007;22(8):1181-6.
18. Rauch F, Moffatt P, Cheung M, et al. Osteogenesis imperfecta type V: Marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet*. 2013;50(1):21-4.
19. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164(6):1470-81.
20. Jones M, Breakwell L, Cole A, Arundel P, Bishop N. Type V osteogenesis imperfecta undergoing surgical correction for scoliosis. *Eur Spine J*. 2018;27(9):2079-84.
21. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics*. 2003;111(5 I):1030-6.
22. N R, FE V, M C, JM F. Osteogenesis imperfecta and hyperplastic callus formation in a family: a report of three cases and a review of the literature. *J Pediatr Orthop B*. 2003;12(2):88-96.
23. Kim OH, Jin DK, Kosaki K, et al. Osteogenesis imperfecta type V: Clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients. *Am J Med Genet Part A*. 2013; 161(8):1972-9.
24. Brizola E, Mattos EP, Ferrari J, et al. Clinical and Molecular Characterization of Osteogenesis Imperfecta Type V. *Mol Syndromol*. 2015;6(4):164-72.
25. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339(14):947-52.
26. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2002;110(9):1293-9.
27. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta in Children under 3 Years of Age\*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1846-50.
28. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006; 148(4):456-60.
29. Fleming F, Woodhead HJ, Briody JN, et al. Cyclic bisphosphonate therapy in osteogenesis imperfecta type V. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(3):147-51.

30. Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta Type V. *Bone*. 2006;38(1):13-20.
31. Liu Y, Wang J, Ma D, et al. Osteogenesis imperfecta type V: Genetic and clinical findings in eleven Chinese patients. *Clin Chim Acta*. 2016;462:201-9.
32. Ranganath P, Stephen J, Iyengar R, Phadke SR. Worsening of callus hyperplasia after bisphosphonate treatment in type V osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr*. 2016;53(3):250-2.

# Beneficio teórico de la melatonina en el tratamiento de la COVID-19

## Theoretical benefit of melatonin in the treatment of COVID-19

Raúl Montero-Yéboles<sup>1</sup>, Beatriz Ruiz-Sáez<sup>2</sup>, Laura Díaz-Rueda<sup>1</sup>, Maria José Lorenzo-Montero<sup>1</sup>, Juan Luis Pérez-Navero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

<sup>2</sup>Infectología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Sra. Directora,

La melatonina o N-acetil-5-metoxiptriptamina es una hormona sintetizada a partir del aminoácido esencial triptófano fundamentalmente por los pinealocitos en la glándula pineal. Se produce bajo la influencia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que a su vez recibe información de la retina acerca de los ciclos diarios de luz y oscuridad modificándose su producción dependiendo de la fase de dicho ciclo.

Las funciones de la melatonina son muy variadas y muchas de ellas todavía poco conocidas. Se ha estudiado ampliamente su efecto antioxidante tanto *in vitro* como en modelos animales.

A su vez es bien conocida su función en la regulación del ciclo vigilia sueño. Tiene también efecto inmunomodulador, analgésico, antifibrótico y antiapoptótico. Regula la homeostasis del retículo en-

doplasmático y se está demostrando su papel en el control de infecciones por virus y bacterias. Ha resultado ser un potente antioxidante y anti-inflamatorio y tener efectos contra la sepsis y el fallo multiorgánico <sup>(1)</sup>.

La evidencia actual sobre la COVID-19 sugiere que la inflamación excesiva, la oxidación y la exagerada respuesta inmune que esta enfermedad produce es la principal responsable de su patogénesis produciendo una tormenta de citoquinas y una progresión a lesión pulmonar, SDRA y a menudo a la muerte.

Dadas las propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes de la melatonina se postula que pueda ser beneficiosa como coadyuvante en el tratamiento de la COVID-19. A sus efectos anti-inflamatorios hay que sumarle que reduce la permeabilidad vascular afectada en el paciente crítico, reduce la ansiedad y promueve la sedación y la mejora de la calidad del sueño. Todo ello resulta beneficioso en el manejo de este tipo de pacientes sumado con unos inexistentes efectos secundarios y una ausencia de dosis máxima letal <sup>(2)</sup>.

Los estudios *in vitro* sobre el papel de la melatonina en el tratamiento de la COVID-19 son cada vez más numerosos. El estudio de Reiter RJ <sup>(3)</sup> muestra como la melatonina inhibe la tormenta de citoquinas a tra-

---

### Correspondencia:

Raúl Montero-Yéboles  
Unidad de Cuidados Intensivos  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Av. Menéndez Pidal, 14004, Córdoba  
E-mail: rmyeboles@hotmail.com  
E-mail: bruizsaez@gmail.com

vés de la reversión de la glicólisis aerobia en las células inmunes que se produce en esta enfermedad.

El estudio de Anderson <sup>(4)</sup> explica cómo la regulación de las vías melatoninérgicas puede ser un aspecto importante en la forma en la que los virus, incluido el coronavirus, impulsan los cambios celulares que sustentan el control de la función celular. La falta de inhibición de la atracción de neutrófilos que se ve en la disminución de melatonina pineal contribuye a la tormenta de citoquinas inicial de la COVID-19. En este mismo estudio se explica cómo los cambios provocados por el virus y las citoquinas aumentan la permeabilidad intestinal y la disbiosis, suprimiendo así los niveles de ácidos grasos de cadena corta, butirato y aumentando el lipopolisacárido circulante (LPS). Las alteraciones en el butirato y el LPS pueden promover la replicación viral y la gravedad de los síntomas del huésped a través de impactos en la vía melatoninérgica.

El estudio de Shneider <sup>(5)</sup> postula que la melatonina tiene implicación en la gravedad de la COVID-19. A través de una disertación teórica, se describen los beneficios de la melatonina frente a esta enfermedad al ser una potente molécula antiinflamatoria, antioxidante y antifibrótica. Resalta el hecho de que esta enfermedad afecte menos a la población pediátrica pudiéndose explicar por el aumento de los niveles fisiológicos de melatonina a edades más tempranas. Y, a su vez, explica que los murciélagos, huéspedes habituales del coronavirus tienen niveles elevados de melatonina sanguínea.

Aparte de los efectos antiinflamatorios de la melatonina hay que tener en cuenta que la propia privación del sueño produce un efecto pro-inflamatorio con aumento de citoquinas como muestra el estudio de Nunes <sup>(6)</sup>.

Respecto a su utilidad en el tratamiento de la COVID-19 cabe destacar otra propiedad ya conocida de la melatonina: como se comenta en el trabajo de Zhou Y <sup>(7)</sup>, aparte de llegar a algunas conclusiones sobre asociaciones de drogas que podrían ser útiles (entre ellas aparece la melatonina, asociada a paroxetina), en una de las secciones habla del posible uso de los "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERMs) cuyo papel en la sobreexpresión de receptores estrogénicos en la replicación viral es conocido. Valoran la utilización de SERMs, por ejemplo, el toremifeno, como antivirales. Efectivamente se conoce el papel de la melatonina como SERM. También se conoce que la asociación de melatonina con los SERMs habituales, potencia sus efectos. Sólo por este efecto de la melatonina ya sería una justificación para su uso en la COVID-19.

El estudio de El-Missiry MA <sup>(8)</sup> hace una revisión de las publicaciones en las que se evidencia la utilidad de la melatonina en esta enfermedad dado su potente efecto antioxidante, antiinflamatorio y su acción inmunomoduladora. Dado que la COVID-19 desarrolla un curso más grave en personas obesas, con diabetes mellitus, hipertensión o enfermedades crónicas sería una opción su uso en estos pacientes que tienen de base un sistema inmunológico más débil.

Por último, en la amplia revisión de Kobra Bahrampour <sup>(9)</sup> se realiza una visión general completa de las numerosas propiedades de la melatonina en el tratamiento de infecciones virales, estrés oxidativo, inflamación y disfunción inmune. Los autores establecen que dada la falta de una vacuna disponible o de tratamiento eficaz para COVID-19, el uso de la melatonina, cuya eficacia y seguridad ha sido ampliamente demostrada en estudios animales y ensayos clínicos en humanos, debiera ser considerado.

Todos los estudios anteriormente citados son estudios teóricos o de investigación *in vitro* que muestran los beneficios que, a priori, la melatonina puede ofrecer contra la COVID-19. Desafortunadamente, hasta la fecha no se disponen de estudios aleatorizados, doble ciego con el uso de esta molécula en el tratamiento de esta devastadora enfermedad. En mayo del 2020 se inició el primer ensayo ("MELCOVID") de estas características en el tratamiento de pacientes adultos ingresados en UCI cuyos resultados aparecerán a finales de este año.

La melatonina se convierte en otro de los medicamentos teóricos que pudiesen ser eficaces contra esta enfermedad. Desgraciadamente algunos de los medicamentos previamente utilizados han mostrado efectos secundarios graves en algunos de los pacientes. La ventaja fundamental de esta molécula reside en la nula existencia de efectos secundarios ni de dosis tóxica.

A la espera de más evidencia sobre el uso de melatonina en la COVID-19 se nos plantea su utilidad en la población pediátrica. En la población adulta ya aparece su uso en algoritmos de tratamiento y prevención frente a esta enfermedad como muestra Reiter RJ <sup>(10)</sup>.

Existen experiencias previas satisfactorias sobre su uso en pediatría en otras patologías como en la sepsis <sup>(11)</sup> en la que Gitto E. encuentra una disminución de radicales libres y una reducción significativa de la mortalidad con su uso.

Se ha estudiado también su efecto en el neonato con hipoxia. El estudio de Fulia F <sup>(12)</sup>, comprueba la disminución de los radicales libres en el grupo de

melatonina en 20 neonatos con asfixia neonatal comparándolos con 10 controles sanos.

También se ha estudiado en ratones su papel como reductor de la inflamación sistémica tras infección vírica. Así Huang S <sup>(13)</sup> encuentra menor estrés oxidativo por el virus respiratorio sincitial en el grupo que recibe melatonina.

Respecto a la seguridad de su uso existen multitud de artículos que la corroboran. El estudio de Posadzki PP <sup>(14)</sup> revisa 195 publicaciones previas encontrando mínimos efectos secundarios destacando fundamentalmente la somnolencia y el mareo. A su vez el estudio de Nordlund JJ <sup>(15)</sup> aunque con un número muy reducido de pacientes es relevante, puesto que se administra una dosis diaria alta de 1gramo al día durante un total de 30 días encontrando sólo la somnolencia como el principal efecto adverso sin encontrar impacto significativo de esa alta dosis en parámetros clínicos como la presión arterial, frecuencia cardíaca, ECG, analítica sanguínea o análisis de orina).

Tranquiliza mucho el estudio de Colunga <sup>(16)</sup> en el que se observa que no existe una dosis letal de melatonina, siendo la LD50 (dosis letal para el 50% de la población) de infinito.

El metabolismo de la melatonina depende del hígado y su excreción del riñón. Se han visto variabilidades interindividuales en el metabolismo que se achacan a la diferente actividad interindividuo de las enzimas de citocromo P450, fundamentalmente de CYP1A1 y CYP1A2 que convierten la melatonina en su metabolito 6-hydroxymelatonina pasando después a la circulación sistémica. Esta conversión en su metabolito se realiza a través de sulfuración (80%) o glucuronización (10%). Sólo un 5% se elimina sin metabolizarse.

Existen actualmente un gran número de publicaciones en las que se constata el beneficioso papel que la melatonina puede desempeñar en el tratamiento de esta enfermedad. A día de hoy no se dispone de un estudio en humanos amplio, aleatorizado y doble ciego sobre el uso de esta molécula, siendo la mayoría de estudios in vitro o en animales. A la espera de los resultados de estudios que se están desarrollando en pacientes tratados con melatonina nos planteamos el posible uso de la melatonina en pacientes pediátricos afectados de COVID-19.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias Bibliográficas

1. Hu W, Deng C, Ma Z, et al. Utilizing melatonin to combat bacterial infections and septic injury. *British Journal of Pharmacology*. 2017; 174: 754-768. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13751>.
2. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;250:117583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>.
3. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Domínguez-Rodríguez A, Marik PE, Abreu-Gonzalez P. Melatonin Inhibits COVID-19-induced Cytokine Storm by Reversing Aerobic Glycolysis in Immune Cells: A Mechanistic Analysis. *Med Drug Discov*. 2020; 6:100044.
4. Anderson G, Reiter RJ. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2109. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2109>.
5. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic?. *Int Rev Immunol*. 2020;39(4):153-162.
6. Nunes JOF, Apostolico JS, Andrade DAG, et al. Sleep deprivation predisposes allergic mice to neutrophilic lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1018-1027.
7. Zhou Y, Hou Y, Shen J. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/ SARS-CoV-2. *Cell Discov* 2020; 6: 14.
8. El-Missiry MA, El-Missiry ZMA, Othman AI. Melatonin is a potential adjuvant to improve clinical outcomes in individuals with obesity and diabetes with coexistence of Covid-19. *Eur J Pharmacol*. 2020; 882:173329.
9. Kobra BJ, Mohammad HP, Azam H, Karim H, Saeed M. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: current evidence and new findings. *Virus research* 2020; 287:198108.



10. Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7: 226.
11. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*. 2001;50(6):756-60. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-200112000-00021>.
12. Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, et al. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *Journal of pineal research*. 2001; 31(4): 343-349.
13. Huang SH, Cao XJ, Liu W, Shi XY, Wei W. Inhibitory effect of melatonin on lung oxidative stress induced by respiratory syncytial virus infection in mice. *J Pineal Res*. 2010; 48: 109-116.
14. Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med*. 2018; 16:18.
15. Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977; 45: 768-74.
16. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1):S54-S65. doi:<https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.85>.

## Premios 'Revista Española de Endocrinología Pediátrica'. Bases participación 2021

'Revista Española Endocrinología Pediátrica' Awards. 2021 Application

Patrocinio: Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (FSEEP)

### REQUISITOS Y CRITERIOS

1. Los objetivos de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio tiene carácter internacional y será convocado anualmente.
2. Son candidatos a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.
3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.
4. Se convocan DOS PREMIOS anuales, bajo el patrocinio de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (FSEEP):
  - Premio al mejor Artículo Original, dotado con diploma y 1.000 euros.
5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* que incluye un miembro de la FSEEP, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.
6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.
7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.
8. Los premios serán entregados en el transcurso del 43º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, que tendrá lugar en Santiago de Compostela del 9 al 11 de junio de 2021.
9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias a la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.

#### Correspondencia:

Itxaso Rica Echevarría  
Presidencia del Patronato  
Fundación de la Sociedad Española de  
Endocrinología Pediátrica

## Premio 2020 al mejor artículo Original de la Revista

### 2020 Journal Award-winning Best Original article

Lidia Castro-Feijóo, Laura Audí Parera, Diego de Sotto Esteban, Concepción Fernández-Ramos, José M<sup>a</sup> Gómez-Vida, Alfonso Lechuga-Sancho, Leandro Soriano Guillén

*Directora y Directores asociados. JURADO: Comité editorial de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica*

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2019;10(2):13-25. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.May.510>.

#### **Prevención de hipoglucemia mediante terapia integrada con suspensión predictiva antes de hipoglucemia**

[Prevention of hypoglycemia with sensor-augmented insulin pump therapy and predictive discontinuation before hypoglycemia]

Jesús González De Buitrago Amigo<sup>1</sup>, Francisco Javier Arroyo Díez<sup>2</sup>, Inmaculada Rojo Durán<sup>1</sup>, Mercedes Fernández Llamas<sup>1</sup>, Piedad González Vacas<sup>2</sup>, Estela Gil Poch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

<sup>2</sup>Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

#### **Correspondencia:**

Lidia Castro-Feijóo  
Directora y Directores asociados  
Comité editorial de la Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

#### **Resumen**

**Introducción y objetivos.** La hipoglucemia constituye una de las principales limitaciones para conseguir los objetivos metabólicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). El sistema integrado Mini-Med 640G<sup>®</sup> con suspensión automática antes de hipoglucemia (SmartGuard<sup>®</sup>) ofrece una protección frente a la misma. El objetivo principal del estudio fue analizar la repercusión de SmartGuard sobre los eventos hipoglucémicos en pacientes en edad pediátrica con DM1. **Pacientes y métodos.** Estudio analítico, longitudinal y prospectivo, multicéntrico, en pacientes en edad pediátrica con DM1, efectuado en tres fases consecutivas: monitorización continua de glucosa (MCG) ciega dos semanas, MCG a tiempo real (MCG-TR) dos meses y MCG-TR+SmartGuard dos meses más. Tras cada fase se analizaron para su posterior comparación entre sí: porcentaje de tiempo y área bajo la curva (AUC) en hipoglucemia (<70 mg/dL) e hiperglucemia (>180 mg/dL), HbA1c, mediciones diarias de glucemia capilar, complicaciones, percepción de hipoglucemias y calidad de vida. **Resultados.** Se incluyeron 32 pacientes de 12,16 ± 3,34 años con DM1 de 7,61 ± 4,09 años de evolución. La MCG-TR se asoció a menor porcentaje de tiempo diario en hipoglucemia (7,13 ± 5,23 vs 3,99 ± 2,35%;  $p=0,009$ ) y

AUC<70 mg/dL ( $0,9 \pm 0,82$  vs  $0,5 \pm 0,48$ ;  $p=0,009$ ). Asimismo, el uso de SmartGuard disminuyó significativamente ambas variables (tiempo en hipoglucemia  $2,8 \pm 2,13\%$  y AUC<70 mg/dL  $0,3 \pm 0,35$ ) respecto al empleo aislado de la MCG-TR ( $p=0,031$  y  $p=0,022$  respectivamente). No se objetivó modificación significativa de la HbA1c pero sí de la necesidad de medición capilar ( $p<0,001$ ). **Conclusiones.** Tanto la MCG-TR como su implementación con SmartGuard permiten reducir el riesgo de hipoglucemia en población pediátrica con DM1 adecuadamente instruida, disminuyendo la necesidad de medición capilar, sin incremento de la HbA1c.

## Abstract

**Background and aims.** Hypoglycemia is one of the main limitations for the achievement of adequate metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). The MiniMed640G®, sensor-augmented insulin pump system implemented with automatic suspension before hypoglycemia (SmartGuard®), provides further protection against it. The main objective of this study was to analyse the impact of SmartGuard technology on hypoglycemic events in pediatric age patients with DM1. **Patients and methods.** Analytical, longitudinal, prospective and multicentric study, in pediatric age patients with DM1, carried out in three consecutive phases: blind continuous glucose monitoring (CGM) during two weeks, real time-CGM (RT-CGM) during two months and RT-GCM + SmartGuard during two months. After each phase, the following analyses were assessed for subsequent comparison: percentage of time and area under the curve (AUC) in hypoglycemia (<70 mg/dL) and hyperglycemia (>180 mg/dL), HbA1c, daily capillary blood glucose measurements, complications, perception of hypoglycemia and quality of life. **Results.** 32 patients of  $12.1 \pm 3.34$  years (range: 5.06-17.96) with DM1 of  $7.61 \pm 4.09$  years of evolution were studied. RT-GCM was associated with a reduction in hypoglycemia daily time ( $7.13 \pm 5.23$  vs  $3.99 \pm 2.35\%$ ;  $p=.009$ ) and AUC <70 mg/dL ( $0.9 \pm 0.82$  vs  $0.5 \pm 0.48$ ;  $p=.009$ ). Moreover, the use of SmartGuard decreased significantly both variables (time in hypoglycemia  $2.8 \pm 2.13\%$  and AUC <70 mg/dL  $0.3 \pm 0.35$ ) compared to the isolated use of RT-CGM ( $p=.031$  and  $p=.022$  respectively). No significant increase of HbA1c was detected, but the need for capillary measurement decreased throughout the study ( $p<.001$ ). **Conclusions.** Both RT-CGM and its implementation with SmartGuard make it possible to reduce the risk of hypoglycemia in pediatric population with DM1 adequately instructed in its use, reducing the need for capillary measurement, without an increase of HbA1c.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

# Premio 2020 al mejor Caso Clínico de la Revista

## 2020 Journal Award-winning Best Case Report

Lidia Castro-Feijóo, Laura Audí Parera, Diego de Sotto Esteban, Concepción Fernández-Ramos, José M<sup>a</sup> Gómez-Vida, Alfonso Lechuga-Sancho, Leandro Soriano Guillén

*Directora y Directores asociados. JURADO: Comité editorial de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica*

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2019;10(2):74-80. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.Dec.567>.

### Síndrome de Wolfram

[Wolfram Syndrome]

Pilar Silva<sup>1</sup>, Liliana Cedres<sup>1</sup>, Alejandra Vomero<sup>1</sup>, Alejandra Tapie<sup>2</sup>, Soledad Rodríguez<sup>2</sup>, Víctor Raggio<sup>2</sup>, Sandra Feder<sup>2</sup>, Loreley García<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)

<sup>2</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)

<sup>3</sup>Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)

#### Correspondencia:

Lidia Castro-Feijóo

Directora y Directores asociados

Comité editorial de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica

### Resumen

**Introducción.** El Síndrome de Wolfram (SW) es una anomalía genética infrecuente debida a una disfunción del retículo endoplásmico que lleva a muerte celular fundamentalmente de células  $\beta$  del páncreas y células neuronales. **Objetivo.** Reportar el caso de una adolescente en quien se documentó un SW revisando los aspectos diagnósticos y terapéuticos más relevantes. **Caso clínico.** Adolescente de 14 años en quien se confirmó SW tras presentar diabetes mellitus y diabetes insípida central. En su historial se destacó ser la segunda hija de padres no consanguíneos y entre sus hallazgos relevantes se encontró un adelgazamiento de nervios ópticos con ausencia de señal normal en neurohipófisis y alteraciones nefrourológicas como vejiga átona y ureterohidronefrosis. El diagnóstico fue confirmado mediante estudio molecular, el cual identificó 2 mutaciones en heterocigosis compuesta en el gen *WFS1*. **Discusión.** El SW es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva de inicio en la infancia, siendo necesario un elevado índice de sospecha ante todo paciente portador de diabetes mellitus que instale atrofia del nervio óptico, diabetes insípida y alteraciones urológicas o auditivas. No existe en la actualidad un tratamiento efectivo que pueda retrasar la progresión de la enfermedad.



Es fundamental un diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado. Es necesario el abordaje por un equipo multidisciplinario.

## Abstract

**AbIntroduction.** Wolfram Syndrome (SW) is a rare genetic disorder due to endoplasmic reticulum stress that leads to cell death mainly of pancreatic  $\beta$  cells and neurones. **Objective.** to report the case of a teenager with diagnosis of SW, reviewing the most relevant diagnostic and therapeutic aspects. **Case report.** 14 years, female sex, second child of non-consanguineous parents, carrier of Diabetes Mellitus and central diabetes insipidus. The most relevant findings were thinning of optic nerves with absence of normal signal in neurohypophysis and nephrourological alterations: atonic bladder and ureterohydronephrosis. The diagnosis was confirmed by the molecular study, which identified 2 compound heterozygous mutations in the *WFS1* gene. **Discussion.** SW is an autosomal recessive neurodegenerative disease of childhood onset, and a high index of suspicion is necessary in a patient with Diabetes Mellitus associated with optic nerve atrophy, diabetes insipidus, urological or auditory alterations. There is currently no effective treatment that can delay the progression of the disease. The approach by a multidisciplinary team is fundamental, a high index of suspicion to achieve an early diagnosis and an adequate follow up is necessary.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

# Fe de errores para "Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento"

Erratum for "GH therapy in Noonan syndrome: bibliographical review and guidelines"

Atilano Carcavilla<sup>1</sup>, Larisa Suárez-Ortega<sup>2</sup>, Marta Ramón-Krauel<sup>2</sup>, Begoña Ezquieta Zubicaray<sup>3</sup>, José Ignacio Labarta Aizpún<sup>4</sup>, Sofía Quinteiro González<sup>5</sup>, Amparo Rodríguez Sánchez<sup>6</sup>, Juan Pedro López Siguero<sup>7</sup>, Isolina Riaño Galán<sup>8</sup>, Isabel González Casado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

<sup>3</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>4</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

<sup>5</sup>Endocrinología Pediátrica. Complejo Universitario Insular. Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria

<sup>6</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>7</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

<sup>8</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo/Oviéu, Asturias

## Resumen

En referencia a: Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Ramón-Krauel M, Ezquieta Zubicaray B, Labarta Aizpún JI, Quinteiro González S, Rodríguez Sánchez A, López Siguero JP, Riaño Galán I, González Casado I. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2020 Jul 22;11(1):23-39. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Jul.584>.

Fe de errores en: Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2020; 22;11(2):xx.

## Correspondencia:

Atilano Carcavilla Urquí  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario La Paz, Madrid  
E-mail: [atilano.carcavilla@salud.madrid.org](mailto:atilano.carcavilla@salud.madrid.org)  
E-mail: [atcarcavilla@gmail.com](mailto:atcarcavilla@gmail.com)

doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Oct.613>.

## Abstract

Refers to: Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Ramón-Krauel M, Ezquieta Zubicaray B, Labarta Aizpún JI, Quinteiro González S, Rodríguez Sánchez A, López Siguero JP, Riaño Galán I, González Casado I. [GH therapy in Noonan syndrome: bibliographical review and guidelines]. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2020 Jul 22;11(1):23-39. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Jul.584>.

Erratum in: Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2020; 22;11(2):xx.

doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Oct.613>.

Sra. Directora:

En el artículo "Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento", publicado en Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2020 Jul 22;11(1):23-39, se han detectado varios errores de transcripción en la Tabla 2 titulada "Estudios postcomercialización con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan a talla adulta", los cuales afectan a unas de las dosis de rhGH, por contener valores totales semanales en lugar de los diarios como se indica para toda esa columna. El PDF del artículo anteriormente publicado ha sido corregido y publicamos aquí la Tabla 2 con la columna de la dosis corregida. Les pedimos disculpas.

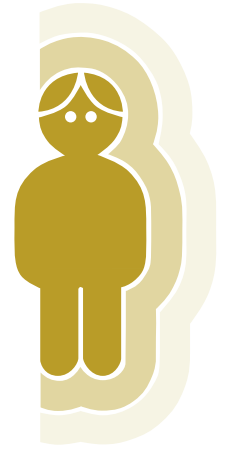
Tabla 2. Estudios postcomercialización con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan a talla adulta.

Referencia	Diseño	Estudio genético	Duración (años)	Edad inicio (años)	HSDS inicio	Dosis (µg/kg/d)	ΔHSDS 1a	Edad (años)/ Criterio talla adulta	Talla adulta	Δ talla adulta
<b>Kirk 2001</b> <sup>(49)</sup>	Observacional KIGS	No	5,3	10,2 ± 3,3	-2,9 ± 0,7	40 ± 20	0,4	♂ >17 ♀ >15 VC <2,5 cm/a	(n=10) ♂ 159,9 cm (-2,2 SDS) ♀ 147,2 cm (-2,5 SDS)	3,1 cm (0,8 DE)
<b>Raaijmakers 2008</b> <sup>(50)</sup>	Observacional KIGS	No	7,59	10,17	-3,24	34	0,54	♂ >17 ♀ >15 VC <2 cm/a	(n=24) ND	0,61 DE
<b>Romano 2009</b> <sup>(23)</sup>	Observacional NCGS	No	5,6 ± 2,6	11,6 ± 3,0	-3,5 ± 1,0 ♂ -3,2 ♀ -3,8	47	ND	♂: EO ≥ 16 ♀: EO ≥ 14 (proyectada en el 30%)	(n = 64) ♂ -2,0 SDS ♀ -2,3 SDS media total: -2,1 ± 1,0 SDS	1,4 DE ♂ 8,9 cm (1,2 DE) ♀ 10,0 cm (1,5 DE)
<b>Ranke 2019</b> <sup>(48)</sup>	Observacional KIGS	No	>3	9,6 (4,6-14,6)	♂ -3,3 ♀ -3,7	37 (24-53)	ND	♂: EO >16 ♀: EO >14 VC <2 cm/a	(n = 140) ♂ -1,3 SDS (n = 74) ♀ -1,3 SDS (n = 66)	♂ 1,2 DE ♀ 1,3 DE

HSDS: talla en DE para la población de referencia. HSDS 1a: talla al final del primer año de tratamiento en DE para la población de referencia. n: número de pacientes evaluados con talla adulta o talla próxima a talla adulta. Δ talla adulta: ganancia media de talla al llegar a talla adulta, calculada como DE para la población de referencia o su equivalente en centímetros. ND: no disponible.

# Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2021

FUNDACIÓN SEEP



## Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica de la FSEEP

### REQUISITOS Y CRITERIOS

1. Los **objetivos** de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio tiene carácter internacional y será convocado anualmente.
2. Son **candidatos** a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.
3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.
4. Se convocan **DOS PREMIOS** anuales, bajo el patrocinio de la *Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica* (FSEEP):
  - Premio al mejor **Artículo Original**, dotado con diploma y 1.000 euros.
  - Premio al mejor **Caso Clínico**, dotado con diploma y 500 euros.
5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* que incluye un miembro de la FSEEP, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.
6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.
7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.
8. Los premios serán entregados en el transcurso del 43º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, que tendrá lugar en Santiago de Compostela del 9 al 11 de junio de 2021.
9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias a la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.