

Sumario

Abril 2015, VOLUMEN 6 / NÚMERO 1

EDITORIAL

¿Qué nos faltaría hacer?.....	5
-------------------------------	---

ORIGINALES

Caracterización clínica, bioquímica y molecular de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.....	7
Alteraciones endocrinológicas en pacientes con defectos congénitos de la glicosilación	13

CONSENSO DE LOS GRUPOS DE TRABAJO SEEP

Consenso sobre la detección y el manejo de la Prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes	21
--	----

CONTROVERSIA

Atenuación del crecimiento en niños con profunda discapacidad. Reflexiones éticas a propósito de dos casos	39
---	----

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO

Documento de posicionamiento: Disforia de Género en la infancia y la adolescencia. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GIDSEEN).....	45
---	----

CASOS CLÍNICOS

Pseudopseudohipoparatiroidismo, a propósito de un caso	51
Hipobetalipoproteinemia familiar por mutación en el gen de la apolipoproteína B	55
Cuarto caso de síndrome de Langer-Giedion y TRPS-1 no deleciónado. Variabilidad genotipo-fenotipo.....	61
Recién nacido con hiperfosfatemia. Caso clínico	67





JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Luis Antonio Castaño González

Secretaría general

María Victoria Borrás Pérez

Tesorera

M^a José Martínez-Aedo Ollero

Vocales

Fernando Aleixandre Blanquer

Purificación Ros Pérez

Diego de Sotto Esteban

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Laura Audí Parera

Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de
acceso libre en:

www.seep.es/revista



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

PULSO
ediciones

Rambla del Cellar, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264
Fax: +34 935 895 077

Calle Cronos, 24 - bloque 1, bajos E14
28037 Madrid
Telf.: +34 913 205 827
Fax: +34 917 418 122

Calle Zamora, 187
Colonia Condesa
Delegación Cuauhtémoc
06140 México D.F.

Calle 90 n° 16-18, 5ª planta.
Bogotá D.C. Colombia
Telf.: +571 7428800

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

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2015 SEEP

Reservados todos los derechos mundiales. El contenido de esta obra no puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso por escrito del editor.

sumario



Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 6
Número 1

EDITORIAL

- ¿Qué nos faltaría hacer?..... 5
María José López García

ORIGINALES

- Caracterización clínica, bioquímica y molecular de pacientes con hiperplasia suprarrenal
congénita no clásica..... 7
Carolina Bezanilla Lopez, Lucía Sentchordi Montané
Alteraciones endocrinológicas en pacientes con defectos congénitos de la glicosilación 13
Julio Guerrero-Fernández, Ana Coral Barreda Bonis, Luis Salamanca Fresno, Isabel González Casado

CONSENSOS DE LOS GRUPOS DE TRABAJO SEEP

- Consenso sobre la detección y el manejo de la Prediabetes.
Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes..... 21
*Manel Mata-Cases, Sara Artola, Javier Escalada, Patxi Ezkurra-Loyola, Juan Carlos Ferrer-García,
José Antonio Fornos, Juan Gírbés, Itxaso Rica, en nombre del grupo de trabajo de consensos
y guías clínicas de la Sociedad Española de Diabetes*

CONTROVERSIAS

- Atenuación del crecimiento en niños con profunda discapacidad.
Reflexiones éticas a propósito de dos casos 39
*Ignacio Díez López, Elizabeth Blarduni Cardón, María Chueca Guindulain, María Victoria Borrás Pérez,
Lidia Castro Feijóo, Gertrudis Martí Aromir, Pilar Terradas Mercader, Isolina Riaño Galán*

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO

- Documento de posicionamiento: Disforia de Género en la infancia y la adolescencia.
Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología
y Nutrición (GIDSEEN) 45
*Isabel Esteve de Antonio, Nuria Asenjo Araque, Felipe Hurtado Murillo, María Fernández-Rodríguez,
Ángela Vidal Hagemeijer, Óscar Moreno-Pérez, María Jesús Lucio Pérez, Juan Pedro López Siguero,
Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. GIDSEEN*

CASOS CLÍNICOS

- Pseudopseudohipoparatiroidismo, a propósito de un caso..... 51
Noura Taibi, Manuel Roig Riu, Nuria Espinosa Seguí, Fernando Goberna Burguera
Hipobetalipoproteinemia familiar por mutación en el gen de la apolipoproteína B..... 55
*María Sanz Fernández, Ana Hernández Moreno, Esther González Ruiz de León,
Amparo Rodríguez Sánchez, María Dolores Rodríguez Arnao*
Cuarto caso de síndrome de Langer-Giedion y TRPS-1 no deleciónado.
Variabilidad genotipo-fenotipo 61
*Pilar Terrádez Marco, Ignacio Güemes Heras, Alberto Cuñat Romero, Amparo Plasencia Couchud,
Rosa Fornés Vivas, Antonio Pérez Aytés*
Recién nacido con hiperfosfatemia. Caso clínico 67
María R. Montero, Ana Filgueira, Susana Herrero, Vanesa Segarra, Rocío Bermejo, Carmen Vidal

¿Qué nos faltaría hacer?

María José López García

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) tiene ya una larga trayectoria desde que, en 1978, se inició el núcleo de la misma en el monasterio de la Cogullada de Zaragoza y al que tuve el honor de poder asistir. Año tras año en una progresión creciente se han ido incorporando muchos socios y trabajando cada vez más y mejor, aunque el reconocimiento oficial definitivo tarda en llegar. Sin tregua se va recorriendo el camino y en pocos años se llegará a celebrar nuestras bodas de oro. El área de influencia de nuestros mejores investigadores es bien conocida y los trabajos quedan publicados en las mejores revistas.

En el año 2010, por iniciativa de la Junta Directiva de la SEEP y con gran esfuerzo por parte del Comité Editorial entonces escogido, se inicia la andadura del órgano principal de expresión de nuestra Sociedad como es la Revista Española de Endocrinología Pediátrica (REEP). El proyecto es acogido con entusiasmo. ¡Vamos a tener una revista online, con lo que ello supone: llegada gratuita a todos los interesados, gran facilidad de acceso, mayor difusión, pero todo ello con garantía de rigor científico al quedar avalado por los propios fundadores y gestores. Habrá que controlar lo que se publica, no sólo en calidad, como es obvio, sino también en su cantidad y en estos aspectos no cabe más que felicitar a los componentes del Comité Editorial. En el año 2012 se consiguen los primeros números regulares de esta revista ya que hasta este momento había sido el vehículo que recogía las conferencias, mesas redondas y encuentros con el experto del Congreso anual de la SEEP así como todas sus comunicaciones. Se había cumplido el objetivo de llegar al menos a un total de 3 ejemplares anua-

les. Cuando se leen los artículos se puede apreciar que han pasado una buena revisión, existe rigor en la evaluación de los contenidos y su calidad es a todas luces adecuada a los conocimientos y expresiones más actualizadas. Entre los autores hay un predominio de gente joven, ¿pero es eso suficiente?

REEP está iniciando su consolidación pero de forma lenta, por supuesto es todavía muy pronto, sería imposible que en tan pocos años pudiera llegar a ser considerada como una de las revistas mejor valorada tanto a nivel de calidad formal o como exponente de la actividad científica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Estas apreciaciones no van a disminuir su importancia creciente, ni mucho menos minusvalorar las valiosas revisiones que en ellas están contenidas, tan sólo se pretende que la mirada no se desvíe de la realidad presente y de lo que todavía y desgraciadamente nos hace ser diferentes. Creo que mientras no dediquemos el esfuerzo de todos y seamos capaces de remitir nuestras experiencias no llegará ese día. No todos sus artículos salen en buscadores de biomedicina, por lo que su citación posterior resulta escasa. Es fácil la búsqueda si se conoce el título casi entero pero no por su propio contenido, de hecho unos artículos aparecen más rápidamente que otros lo que podría explicar un amplio rango de visitas entre unos y otros. Ahondando en esta aspecto, las cifras inducen al optimismo; existe un notable índice de visitas (se han llegado a superar las cuatro mil en algunos aspectos) lo que podría llevar a la conclusión que nuestra publicación trasciende incluso nuestro propio ámbito de la Endocrinología Pediátrica.

Estamos en una época de competitividad, que quizá los mayores no hemos vivido con similar presión. El currículum personal parece estar condicionado, no tanto por el trabajo realizado y la calidad de la investigación, sino por el lugar de su publicación. Esto requeriría una aproximación crítica sobre qué significa

Correspondencia:

María José López García
Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario
Av. Blasco Ibáñez, 17, 46010, Valencia
E-mail: lopez_margar@gva.es

publicar resultados en revistas de alto factor de impacto, en contraposición a qué es en realidad hacer (y publicar) buena ciencia. Puedo aceptar que algún trabajo de categoría excepcional deba ir a esas revistas de impacto pero ¿no podrían hacerse reseñas o cartas al editor en nuestra revista? Y qué decir de comunicaciones realizadas en nuestros propios Congresos de la SEEP que jamás llegan a ser publicadas en una debida extensión, no sólo como un resumen, y que quedan muchas veces en ese poster expuesto que pasado el tiempo no se puede volver a visualizar; ¿es que los más jóvenes se conforman con eso? Sé positivamente de trabajos requeridos por la propia revista después de un congreso, porque revestían suficiente interés, y de los que jamás los autores han respondido a esa llamada, es más, ni tan siquiera han sido llevados a ninguna otra revista. Es cierto que la presentación en un congreso permite hacer llegar más rápidamente las ideas incluso las más avanzadas a diferentes grupos de investigación y mejorar con ello el intercambio mediante su discusión. Sin embargo, a largo plazo, tiene un alcance limitado y la vía más sólida es la publicación de los trabajos en revistas especializadas. ¿Y qué decir de ciertas casuísticas clínicas cuya difusión jamás llegará a una repercusión general si no está publicada debidamente?

Desde aquí quiero hacer una llamada a las nuevas generaciones para que los resultados de sus estudios e investigaciones clínicas sean remitidos a nuestra revista. Únicamente con el esfuerzo de todos se podrá salir adelante. Queda un largo camino por recorrer. Decía un refrán que "lo mejor es enemigo de lo bueno"... en este caso podría traducirse en que deberíamos empezar por cuidar nuestra revista que no será perfecta mientras nosotros no contribuyamos a ello.

Este número nos ofrece dos documentos fruto de trabajos colaborativos: un Consenso sobre la detección

y el manejo de la prediabetes, elaborado por la Sociedad Española de Diabetes, en el que han colaborado varias otras sociedades, entre ellas la SEEP, y que se publica simultáneamente en varias revistas (Aten Primaria, Endocrinol Nutr, Av Diabetol, Semergen y Rev Clin Esp) y un Documento de Posicionamiento elaborado por el Grupo de Trabajo GIDSEEN de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) en el que participan miembros de la SEEP. También este número incluye dos trabajos originales, uno sobre casuística de hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica y otro sobre una serie de pacientes con defectos de la glicosilación, un documento de controversia sobre la atenuación del crecimiento en niños con profunda discapacidad y reflexiones éticas al respecto; finalmente se incluyen cuatro casos clínicos sobre hiperfosfatemia, un síndrome de Langer-Giedion, una hipobetalipoproteinemia y un pseudohipoparatiroidismo.

Aprovecho la ocasión para haceros partícipes de la gran ilusión que tenemos de nuestro próximo Congreso en Valencia. Sé que puedo contar con vuestra máxima colaboración, que casi está ya garantizada como en otros años, y que será ese conjunto de entusiasmo y empuje de todos nosotros lo que imperará en los resultados finales. Esperamos que vuestras expectativas sean semejantes a las nuestras y podamos quedar todos sobradamente satisfechos del nivel científico y humano del XXXVII Congreso de la SEEP. Pero no puedo terminar sin hacer una vez más, esa llamada que repetidamente se deduce de todo esta Editorial y que ya había comentado el Dr. Alfonso Lechuga en editoriales anteriores: *Hay que hacer un esfuerzo adicional y elaborar en forma de artículos científicos esos trabajos, ya presentados como comunicaciones, para poder conseguir darles difusión y colaborar definitivamente a que nuestra revista vaya adquiriendo el lugar que se merece.*

Caracterización clínica, bioquímica y molecular de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica

Clinical, biochemical and molecular characteristics in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia

Carolina Bezanilla Lopez¹, Lucía Sentchordi Montané²

¹ Servicio de Pediatría. Hospita Alcorcón. Alcorcón, Madrid (España)

² Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Leonor. Madrid (España)

Resumen

Introducción: La forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad autosómica recesiva frecuente en nuestro medio.

Objetivo: Describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de una serie de pacientes afectos.

Material y métodos: Se recogieron datos de los pacientes diagnosticados entre los años 2009 –2014 de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por déficit de 21-hidroxilasa en dos consultas de endocrinología pediátrica de dos hospitales de la Comunidad de Madrid de similares características.

Resultados: Se diagnosticaron diez pacientes, 6 mujeres y 4 hombres. La edad media al diagnóstico fue de 7,6 años (1,8-15,3). La pubarquia precoz fue el motivo de consulta principal (7/10). La edad ósea estaba adelantada en 9/10. Todos los pacientes presentaron valores de 17 hidroxiprogesterona basal > 2 ng/ml. Se encontraron valores de 17 hidroxiprogesterona tras estímulo > 10 ng/ml en 7/8. Se encontró la mutación Val282Leu en homocigosis en 8/10 y en heterocigosis compuesta con mutación severa en 2/10. Se inició tratamiento con hidrocortisona en 7 pacientes. Un paciente desarrolló durante el seguimiento una pubertad precoz central.

Conclusiones: La población estudiada presenta características similares a las descritas en la literatura. El adelanto de la edad ósea y las cifras basales de 17-OHP sugieren el diagnóstico. Consideramos importante realizar estudios auxológicos a largo plazo para establecer la estrategia terapéutica más adecuada.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, Pubarquia precoz, Edad ósea adelantada, 17-OH progesterona, Hidrocortisona.

Abstract

Introduction: Non-classical congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a highly prevalent autosomal recessive disease.

Objective: To describe the clinical, biochemical and molecular characteristics of these patients.

Material and methods: Descriptive cross-sectional study of patients diagnosed between 2009 and 2014 of nonclassical CAH due to 21-hydroxylase deficiency in two public hospitals in Madrid with similar characteristics.

Results: During the period, ten patients were diagnosed: 6 women and 4 men. Mean age at diagnosis was 7.6 years (1.8-15.3). Early pubarche as main complaint in 7/10, advanced bone age at diagnosis in 9/10, evolutionary development of precocious puberty in 1/10, baseline 17-OH progesterone > 2 ng/ml in 10/10, peak values after ACTH stimulation > 10 ng/ml in 7/8. The most prevalent mutation was homozygous Val282Leu in 8/10 and compound

Correspondencia:

Carolina Bezanilla Lopez
Servicio de Pediatría
Hospita Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España
Tel: 676034620

heterozygosity with a severe mutation in 2/10. Seven patients were treated with hydrocortisone. One patient developed a precocious puberty during the follow up.

Conclusions: Our population has similar characteristics to others described in the literature. Bone age advance and baseline levels of 17-OH suggest the diagnosis. Long-term auxologic studies are paramount to establish the most appropriate therapeutic strategy.

Key Words: *Congenital adrenal hyperplasia non clásica, Early Pubarche, Advanced bone age, 17-OH progesterone, Hydrocortisone.*

Introducción

La forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita es una de las enfermedades recesivas más frecuentes^(1,2,3). Su prevalencia es 1:100-1000 según el grupo étnico estudiado. La forma de presentación es variable dependiendo en gran medida de la edad y de otros factores aun desconocidos^(1,2)

En la edad peripuberal la clínica característica es pubarquia precoz, acné, aumento de velocidad de crecimiento y talla por encima de la talla genética así como edad ósea adelantada. La pubarquia precoz suele ser el signo de alerta y el motivo por el que los pacientes son remitidos para estudio.⁽⁴⁾

El diagnóstico bioquímico se basa en la presencia de 17-OH progesterona > 10 ng/ml tras estímulo con ACTH, siendo necesaria la confirmación molecular para establecer el diagnóstico. El estudio genético del paciente y sus progenitores no sólo permite confirmar el diagnóstico sino que informa del genotipo de cada paciente. En aquellos pacientes en los que se detecte una mutación severa será necesario además el consejo genético en el futuro.^(3,5)

El adelanto de la maduración ósea en edades precoces puede condicionar una talla final por debajo de la esperada. En la edad puberal y postpuberal el exceso de producción de andrógenos suprarrenales tiene expresión clínica sobre todo en mujeres, siendo el síndrome de ovario poliquístico muy frecuente. Hirsutismo, acné, irregularidades menstruales y oligoovulación forman parte del cortejo sintomático.

Una de las complicaciones en edad prepuberal es la pubertad precoz central. Se postula que la causa es que el exceso de andrógenos suprarrenales sensibiliza el eje hipofisogonadal; el tratamiento de elección son los análogos de GnRH siguiendo las recomendaciones habituales.

Objetivo

Describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de los pacientes diagnosticados de hiperplasia suprarrenal no clásica durante cinco años en dos hospitales de la comunidad de Madrid.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica entre los años 2009 y 2014 en dos hospitales de la Comunidad de Madrid de similares características.

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de los registros de las consultas. La talla se expresa en desviaciones estándar (DE) con respecto al estudio Español de Crecimiento 2010⁽⁶⁾.

Se analizó la edad ósea de los pacientes según el método de Greulich y Pyle.

Los valores de 17 hidroxiprogesterona basal y tras estímulo fueron analizados según inmunoensayo enzimático sobre fase sólida competitivo (ELISA). La estimulación se realizó con 250 mcgr de tetracosactrin intravenoso (Synacthen®), con extracción de sangre a los 0 y 60 minutos de la inyección.

En todos los casos se realizó estudio molecular del gen CYP21A2 en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular del Hospital Gregorio Marañón.

Resultados

Durante el periodo analizado se diagnosticaron 10 pacientes. Seis de los casos correspondían a mujeres. Nueve de los niños eran prepuberales siendo la edad media al diagnóstico de 7,6 años (rango 1,8-15,3 años)

El motivo de consulta más frecuente fue la pubarquia precoz (7/10)⁽⁴⁾. Un paciente fue remitido por obesidad, al apreciarse vello púbico durante la examen físico se solicitó edad ósea, lo que sugirió el diagnóstico. Otra paciente fue diagnosticada tras hallar 17 OHProgesterona >2ng/ml en analítica basal realizada por otro motivo. La tercera paciente fue diagnosticada en el contexto de un estudio familiar.

Los datos clínicos, antropométricos, así como los parámetros biológicos, la edad ósea y el genotipo se exponen en la tabla 1. Ocho pacientes presentaban vello pubiano. Una paciente había completado la pubertad (caso 5, estudio familiar).

Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas y moleculares de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.

Caso	Edad	Edad ósea (años)	Sexo (M/H)	Motivo consulta	Tanner	Talla (DE)	Diferencia con talla genética (DE)	17-OHP basal (ng/ml)	17-OHP tras estímulo (ng/ml)	Estudio CYP21A2
1	7,6	8,8	M	Pubarquia	M1P2A0	+0,41	1,18	10,5	-	Val282Leu homocigosis
2	7,5	11	H	Pubarquia Talla alta	P2A0	+2,5	2,77	12,5	14,7	Val282Leu homocigosis
3	7	11	H	Pubarquia	P3A0	+3,99	3,44	16,3	40	Val282Leu homocigosis
4	8,1	11	H	Pubarquia Talla alta	P2A0	+1,58	1,73	5,1	18,5	Val282Leu homocigosis
5	15,3	-	M	Estudio familiar	M5P5A2	+0,11	-0,46	3,6	9,7	Val282Leu homocigosis
6	6,1	7,5	M	Pubarquia	M1P2A0	+0,85	1,07	14,3	> 100	Val282Leu (duplicación génica)
7	6,1	8	M	Pubarquia	M1P2A0	-1,10	0,00	> 20	> 20	Val282Leu c.292+5G>A
8	8,6	12,6	H	Obesidad Pubarquia	P2A0	+1,96	1,08	> 20	-	Val282Leu Pro31Leu
9	7	8,5	M	Pubarquia Sudoración	M1P2A0	+1,60	0,30	21,35	62	Val282Leu homocigosis
10	1,8	2	M	Telarquia	M1P1A0	-0,14	-0,13	10,9	70	Val282Leu homocigosis

La edad ósea estaba adelantada en todos los pacientes en los que se analizó con una diferencia media con respecto a la edad cronológica de 2,27 años (rango 0,6-4 años).

Respecto a los hallazgos bioquímicos cabe destacar que en todos los casos la 17-OH progesterona basal fue > 2ng/ml y sólo en un caso no superó los 5 ng/ml. Este caso correspondía a una paciente con una forma criptogénica diagnosticada por estudio familiar. Dicha paciente presentaba valores basales moderadamente elevados y un pico tras estímulo de 9,4 ng/ml. Se realizó el test de estímulo ACTH a 8 pacientes y en 7 de ellos con la excepción de la previamente comentada, el pico superó los 10 ng/ml.

En el estudio molecular la mutación Val282Leu fue la más prevalente, estando en un 70% en homocigosis, en un caso asociado a una duplicación génica y en

los dos casos restantes en heterocigosis compuesta con una mutación severa en el otro alelo (casos 7 y 8)⁽⁹⁾. Estas dos mutaciones severas encontradas fueron: la alteración intrónica 292+5G>A y Pro31Leu.

Siete pacientes de la serie iniciaron tratamiento. El motivo fue el importante adelanto de la edad ósea respecto a la cronológica en todos los casos, siendo el objetivo intentar mejorar el pronóstico de talla^(7,8). La media de edad cuando se inició el tratamiento fue de 7,9 años. La media de la diferencia de la talla de los pacientes en DE con respecto a su talla diana en DE fue de 1,1. La edad ósea estaba adelantada en todos los casos siendo la media de esta diferencia de 2,9 años de adelanto entre la edad ósea y la cronológica.

El tratamiento utilizado en todos los casos fue hidrocortisona a una dosis media de 8,7 mg/m²/día (ran-

go 5,8-10 mg/m²/día). Los pacientes recibieron tratamiento durante una media de 2,29 años, con una gran dispersión (rango 0,6 años- 4 años). En un paciente se retiró al objetivarse disminución de la velocidad de crecimiento.

En el momento en que se recogieron los datos ningún paciente había alcanzado su talla final por lo que no disponemos de datos auxológicos de talla final en nuestra serie.

Un paciente presentó pubertad precoz central durante la evolución precisando tratamiento con triptorelina mensual.

Discusión y conclusiones

La forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita es una entidad frecuente en nuestro medio. Las características de nuestra serie se superponen con las descritas en la literatura en cuanto a edad de presentación (media de 7,6 años), signos y síntomas clínicos (pubarquia precoz en 90% de los pacientes), adelanto de la edad ósea (90% de los pacientes con adelanto medio de 2,27 años) y talla por encima de la talla diana. ^(1,2)

Encontramos valores basales de 17 OHP >2 ng/dl en el 100% de los pacientes de nuestra serie; los valores de 17OHP tras estímulo con ACTH se encontraron por encima de 10 ng/ml en el 87,5% de los pacientes en quienes se llevó a cabo. Estos datos sugieren que el test de ACTH debería reservarse a aquellos niños cuyos valores de 17-OH progesterona basal y recogido a primera hora de la mañana supere los 2 ng/ml.

El grado de pubarquia no es siempre un buen signo guía; los pacientes de nuestra serie presentaban pubarquias muy moderadas. La edad ósea adelantada, una talla en edad prepuberal por encima de la esperada (en un percentil superior al de su talla genética) y/o una velocidad de crecimiento elevada son datos cruciales y aún en ausencia de otros signos clásicos de hiperandrogenismo (pubarquia, acné, sudoración) deben hacer sospechar al pediatra una secreción anormal de andrógenos ^(1,2)

Existen formas de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica paucisintomáticas o asintomáticas; en este caso son los estudios familiares los que nos llevan al diagnóstico. Los pacientes afectados son susceptibles de seguimiento por el riesgo potencial de hiperandrogenismo sintomático en otros periodos de la vida.

Una de las complicaciones en edad prepuberal es que se desencadene una pubertad precoz central; nuestra serie recoge un caso.

El genotipo Val282Leu en homocigosis es el más frecuente en la población ⁽³⁾; en nuestro estudio así se muestra. Sólo dos pacientes presentaron heterocigosis compuesta con un alelo con mutación grave; es en estos pacientes donde el consejo genético es primordial.

El objetivo del tratamiento con hidrocortisona en los pacientes afectados de la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita durante la infancia tiene como finalidad mejorar el pronóstico de talla en aquellos pacientes con un adelanto importante de la edad ósea. Se postula que al disminuir los niveles de andrógenos circulantes disminuye su efecto potencial sobre la maduración ósea. ^(7,8)

Su utilidad está actualmente en discusión ⁽⁶⁾. No ha podido ser demostrada en nuestra muestra ya que carecemos de datos de talla final; son necesarios estudios a largo plazo como sugiere la literatura para evaluar sus potenciales beneficios.

Referencias Bibliográficas

1. Speiser PW, Asís R, Bassin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP et. al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4133-4160.
2. Soriano Guillén L, Velázquez de Cuéllar Paracchi M. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Pediatr Integral* 2007;XI(7):601-610.
3. Ezquieta B, Ruano LM, Dulin E, Rodríguez-Arnan D, Rodríguez A. Prevalence of frequent recessive diseases in the Spanish population through DNA analyses on samples from the neonatal screening. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(13): 493-5.
4. Bizarri C, Francesca C, Marini R, Benevento D, Porzzio O, Ravá L et al. Clinical features suggestive of non-classical 21-hydroxylase deficiency in children presenting with precocious pubarche. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(11-12): 1059-64.
5. Cavarzere P, Vicenzi M, Teofoli F, Gaudino R, Lauriola S, Maines E et al. Genotype in the diagnosis of 21-hydroxylase deficiency: who should undergo CYP21A2 analysis? *J Endocrinol Invest*. 2013; 36 (11): 1083-9.
6. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Disponible en http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios_Espanoles_de_Crecimiento_2010.pdf.

-
7. Javed A, Lteif A, Kumar S . Update on treatment strategies for optimization of final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 10(1):164-173.
 8. Pijnenburg-Kleizen KJ, Borm GF, Otten BJ, Schott DA, van den Akker EL, Stokvis-Brantsma WH et al. Absence of clinically relevant growth acceleration in untreated children with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Pediatr* 2012; 77(3): 164-9.

Alteraciones endocrinológicas en pacientes con defectos congénitos de la glicosilación

Endocrine abnormalities in patients with congenital disorders of glycosylation

Julio Guerrero-Fernández, Ana Coral Barreda Bonis, Luis Salamanca Fresno,
Isabel González Casado

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

Resumen

Los defectos congénitos de la glicosilación (DCG) son anomalías genéticas que determinan alteraciones en la síntesis o en la unión de restos glucídicos a proteínas y lípidos. Se pueden dividir en cuatro grupos en función del tipo de glicosilación. Aunque una gran parte de estos defectos son diagnosticados por problemas neurológicos, no son infrecuentes las anomalías endocrinas en muchos subtipos de DCG. Describimos la presentación clínica y la evolución de 3 casos de DCG con diversas anomalías endocrinas asociadas.

Palabras clave: defectos congénitos glicosilación, *Talla baja, hipotiroidismo, Retraso mental, insuficiencia suprarrenal, Hipoglucemia, hipocolesterolemia, criptorquidia, transferrina glicosilada.*

Abstract

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are genetic defects that determine changes in the synthesis or the attachment of carbohydrate moieties to glycoproteins and glycolipids. They can be divided into four groups depending on the type of glycosylation. Although much of these defects are diagnosed by

neurological problems, it's not uncommon endocrine abnormalities in certain subtypes of CDG. We describe the clinical presentation and outcome of 3 cases of CDG with different endocrine abnormalities.

Keys Words: *congenital defects glycosylation, Short stature, hypothyroidism, Mental retardation, adrenal insufficiency, Hypoglycemia, hypocholesterolemia, cryptorchidism, glycosylated transferrin.*

Introducción

Los defectos congénitos de la glicosilación (DCG) son anomalías genéticas que determinan alteraciones en la síntesis, transferencia o unión final de restos glucídicos a glucoproteínas y glucolípidos. En función del tipo de glicosilación alterada, los DCG se pueden dividir en cuatro grupos: defectos de la N-glicosilación proteica, defectos de la O-glicosilación proteica, defectos de la glicosilación lipídica y defectos mixtos o de otras vías de glicosilación.

Algunos de tales defectos suponen alteraciones en la glicosilación de hormonas, de sus proteínas transportadoras y/o de sus receptores, conllevando disfunción endocrina. Las endocrinopatías descritas en algunos DCG son el hipogonadismo hipergonadotropo en la mujer, la criptorquidia en el varón, el hipocortisolismo, el hipotiroidismo, el hipocrecimiento, la hipoglucemia no cetósica y la hipocolesterolemia.

Describimos la presentación clínica, el abordaje terapéutico y la evolución de 3 casos de DCG con diversas anomalías endocrinas asociadas.

Correspondencia:

Julio Guerrero-Fernández
Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz
Pso. Castellana, 261, 28046, Madrid, España
Tel: 917277210
E-mail: jguerrerofernandez@gmail.com
E-mail: jguerrero@yahoo.es

Casuística

Caso 1: Mujer de 9 años que padece DCG por deficiencia de fosfomanomutasa 2 (DCG tipo Ia) y que conlleva retraso psicomotor moderado con hipotonía, coagulopatía por defecto leve de antitrombina III y disfunción hepática moderada. Es remitida para valoración endocrinológica aunque no ha presentado antecedentes de hipoglucemia y el crecimiento se ha situado siempre en el p25-50. Su desarrollo puberal se encuentra en Tanner I, si bien, se detectan niveles de FSH de 129.20 mUI/mL, LH 26.40 mUI/mL y estradiol < 10 pg/mL. En su evolución acaba requiriendo terapia sustitutiva con valerato de estradiol sin llegar a normalizarse el hipergonadotropismo.

Caso 2: Varón de 5 años que padece DCG Ia (retraso psicomotor leve, coagulopatía moderada por defecto de proteína C y antitrombina III y disfunción hepática leve). El estudio endocrinológico demuestra una hipertirotropinemia moderada mantenida que precisa de terapia sustitutiva, en ausencia de autoinmunidad y alteración en la morfología tiroidea. El resto de los ejes hormonales no muestran, hasta el momento, alteración.

Caso 3: Varón de 7 meses que padece DCG Ia (retraso psicomotor moderado y disfunción hepática moderada con colestasis). La exploración física muestra distribución típica de la grasa a nivel suprapúbico, inguinal y supraglúteo (figuras 1 y 2), pezones invertidos (figura 3), estrabismo y criptorquidia bilateral intraabdominal. Durante su ingreso se constatan episodios recurrentes de hipoglucemia no cetósica controladas con nutrición enteral, hipertirotropinemia con T4L baja y probable hipocortisolismo que precisaron de terapia sustitutiva. En la evolución ceden espontáneamente los episodios de hipoglucemia, se descarta la deficiencia glucocorticoidea pero persiste la necesidad de tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Discusión

La glicosilación constituye un proceso que acontece en todas las células del organismo y resulta esencial para el funcionamiento de gran parte de las proteínas y lípidos, por cuanto les confiere las propiedades requeridas para su maduración postrasduccional, les dota de resistencia a las proteasas, favorece el tráfico de señalización intracelular o su interacción con otras células ^(1,2). Defectos en este procesamiento tienen repercusiones variables dependiendo del tipo de anomalía, de modo que algunas proteínas o lípidos pueden resultar completamente afectadas en su funcionamiento mientras que otras pueden no verse alteradas en absoluto. El término reservado para estas anomalías es el de *deficit congénito de la glicosilación* (DCG) ^(1,2).

Figura 1. Distribución anormal de la grasa (acumulo de grasa peripúbico, inguinal y supraglúteo - flecha). Criptorquidia bilateral.



Figura 2. Distribución anormal de la grasa (acumulo de grasa peripúbico, inguinal y supraglúteo - flecha). Criptorquidia bilateral.



Hasta hace unos años la clasificación más extendida de estos trastornos estaba basada en la fase de glicosilación donde tenía lugar el defecto: *síntesis, transferencia o remodelado*. Entonces se sabía que en la

Figura 3. Pezones invertidos.



fase de *síntesis* se utilizaba un oligosacárido precursor universal de 14 azúcares; que la *transferencia* del mismo a las proteínas tenía lugar en el retículo endoplásmico; y que, finalmente, determinadas glucosidasas acababan con el *remodelado* de la proteína glicosilada hacia una forma ya madura en el aparato de Golgi⁽¹⁾. De este modo, cuando el defecto se encontraba en la síntesis o transferencia del oligosacárido universal mencionado se hablaba de DCG de tipo I seguido de una letra por orden alfabético (Ia, Ib, Ic, etc.), mientras que se denominaba DCG de tipo II (IIa, IIb, etc.) cuando el defecto tenía lugar a otro nivel de esta vía^(1,3).

Actualmente se conoce que este proceso de glicosilación es más complejo y tiene varias vías (O-glicosilación proteica, N-glicosilación proteica, glicosilación lipídica y mixta), de modo que se tiende a adoptar una nueva clasificación (tabla 1)^(2,4,5).

Con mucho, la forma más frecuente (incidencia estimada de 1/20.000) es la deficiencia de fosfomanomutasa 2 (PMM2, antiguo DCG-Ia - OMIM 212066), causado por mutaciones en el gen de la PMM2 (6p13), enzima encargada de la conversión de Manosa 1P a Manosa 6P y que, estando afectada, provoca una reducción en la síntesis del oligosacárido universal. Le siguen en frecuencia la deficiencia de la fosfomanosa isomerasa (DCG-Ib, gen MPI: 15q22.qter) y la de alfa-1,3 glicosil transferasa (DCG-Ic, gen ALG6: 1p22.3); el resto de DCGs son excepcionales^(1,4,3). Todos estos, y la mayoría de los DCG, siguen una herencia autosómica recesiva, si bien, algunos subtipos están ligados al cromosoma X⁽⁴⁾.

Como se muestra en las tablas 1 y 2, la clínica de los DCG es muy heterogénea^(1,2,4,5) aunque, con excepción de DCG por mutación de MPI (tipo Ib), el retraso psicomotor suele ser una constante en estos pacientes.

La mortalidad de estos niños varía según el tipo de DCG pero se estima genéricamente en torno a un 20% en los primeros años de la vida⁽¹⁾. El deterioro

neurológico, sobre todo el motor, progresa durante la infancia y se estabiliza posteriormente^(1,3).

Para el diagnóstico general de estos procesos se utiliza la determinación de la transferrina mediante el denominado patrón de enfoque isoeléctrico de esta glicoproteína a nivel sérico (TIEF, isoelectric focusing pattern)^(2,3,5). La incapacidad de este método para determinar el tipo concreto de defecto ha obligado en los últimos tiempos al desarrollo de otros procedimientos diagnósticos como la espectrometría de masas que podría orientar, según su peso molecular, hacia determinados subtipos de DCG, o el empleo de estudios moleculares directos^(1,2,4-7). Pese a ello, la determinación del grado de glicosilación de transferrina continua siendo la prueba inicial de despistaje de DCG debido a su alta sensibilidad y especificidad, pero exige el conocimiento de la existencia de falsos positivos (fructosemia no controlada, galactosemia, el consumo excesivo de alcohol y algunas causas de disfunción hepática) y falsos negativos hasta en un 25% de los casos (nuevas formas de DCG). En este sentido, la tabla 1 y el algoritmo adjunto proponen diferentes secuencias diagnósticas basadas en el TIEF y en la sospecha clínica^(2,5,6).

Desde un punto de vista terapéutico, solo tres entidades pueden beneficiarse de terapias específicas: la deficiencia de la fosfomanosa isomerasa (antiguo tipo Ib), la deficiencia del transportador de GDP-fucosa (MPDU1 o antiguo DCG tipo IIb) y la deficiencia de manosil-transferasa (PIGM, DCG recientemente descrito por anomalía de glicosilación lipídica)^(2,3,5). El tratamiento del primero de ellos (DCG-Ib) requiere de altas dosis de manosa para convertirse intracelularmente en Manosa-6P por vía hexokinasa, permitiendo la repleción de los depósitos de manosa GDP; este hecho se traduciría en una reversión de las hipoglucemias y una mejora en los niveles de antitrombina III en pocas semanas, mientras que normalizaría el nivel proteico haciendo desaparecer la enteropatía pierde proteínas en unos meses. Solo algunos casos severos de enteropatía requerirían el uso inicial de heparina como alternativa a la manosa cuando ésta resulta inefectiva al no poder ser absorbida por vía digestiva^(1,2,5). Por otro lado, ningún paciente que llega a adulto con este defecto requiere finalmente de manosa, sugiriéndose que esta terapia no es necesaria de por vida⁽²⁾.

La segunda entidad (MPDU1) suele responder a fucosa, mientras que la tercera (PIGM) a butirato⁽⁵⁾. Para el resto de los casos no existe terapia efectiva, si bien, se ha reportado éxito parcial de la funcionalidad de determinados sistemas (disfunción hepática, coagulopatía, enteropatía y cardiopatía) en el trasplante de los órganos implicados en pacientes con determinados DCG (hepático para la deficiencia de MPI y PMM2, y cardíaco para la deficiencia de DK1)^(1,2,8).

Tabla 1. Clasificación actual de los Defectos Congénitos de Glicosilación (DCG).

	Características clínicas	Aproximación diagnóstica
DC de la O-glicosilación proteica: PMM2 (DCG-Ia) MPI (DCG-Ib) ALG6 (DCG-Ic) ALG3 (DCG-Id) ALG12 (DCG-Ig) ALG8 (DCG-Ih) ALG2 (DCG-Ii) DPAGT1 (DCG-Ij) ALG1 (DCG-Ik) ALG9 (DCG-Il) RFT1 (DCG-In) ALG11 (DCG-Ip) TUSC3 MAGT1 MGAT2 (DCG-IIa) GCS1 (DCG-IIb)	Retraso psicomotor, hipotonía, retraso en el habla, ataxia, convulsiones, neuropatía periférica. Rasgos faciales dismórficos, distribución grasa anómala. Estrabismo, cataratas, retinitis pigmentaria, pérdida visual. Enteropatía pierde proteínas, vómitos, disfunción hepática con o sin fibrosis, hepatomegalia. Hipocrecimiento, hipotiroidismo, hipocolesterolemia, criptoquidia, hipogonadismo hipergonadotropo en la niña. Miocardiopatía, derrame pericárdico. Trombosis, anomalías de la coagulación, Otros: proteinuria, osteoporosis, infecciones recurrentes, trombocitopenia.	El cribado mediante enfoque isoeléctrico de la transferrina (TIEF) permite la detección de los patrones tipo I o tipo II de la antigua clasificación. Cuando el resultado es indicativo de tipo I, debe procederse a la medición de la actividad enzimática en los leucocitos o fibroblastos de la fosfomanomutasa (PMM2) y la fosfomanoisomerasa (MPI); un resultado normal exige un análisis de oligosacáridos ligado a lípidos en los fibroblastos. En el tipo II, se precisa de una espectrometría de masas de N-glicano sérico aislado o una isoelectroforesis en suero de ApoC-III. En función de los hallazgos, se elegirá el análisis molecular adecuado. Por último, un resultado normal de la transferrina glicosilada mediante TIEF requerirá de un análisis molecular de otras formas de DCG.
DC de la N-glicosilación proteica: EXT1/EXT2 B4GALT7 GALNT3 SLC35D1 POMT1/POMT2 POMGNT1 SCDO3 B3GALT1	Exostosis múltiple. Talla baja / hiperlaxitud articular / progeria Calcinosis tumoral familiar. Displasia esquelética. Disostosis espondilocostal Distrofia muscular, anomalías del desarrollo cerebral; Anomalías oculares congénitas / catarata.	La sospecha clínica resulta esencial para indicar el análisis molecular adecuado.
DC de la glicosilación lipídica (de glucoesfingolípidos y de anclaje de glucosil-fosfatidil-inositol): SIAT9 PIGM PIGV	Retraso psicomotor . Epilepsia. Hepatomegalia / trombosis de vena portal Hiperfosfatasa.	Análisis molecular específico. Análisis de la expresión de las proteínas ligadas a glicosil-fosfatidil-inositol (v.g. CD59 o CD24) en células hematopoyéticas).
DC de la glicosilación múltiple y de otras vías: DPM1 (DCG-Ie) DPM3 (DCG-Io) MPDU1 (DCG-If) GNE B4GALT1 (DCG-IId) SLC35A1 (DCG-IIIf) SLC35C1 (DCG-IIc) DK1 (DCG-Im) SRD5A3 (DCG-Iq) COG (COG1, COG4, COG5, COG6, COG7, COG8) ATP6V0A2 SEC23B	Retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones, ataxia. Rasgos faciales dismórficos Estrabismo, pérdida visual. Cardiomiopatía Distrofia muscular Hepatomegalia Infecciones recurrentes Trombosis / sangrado. Ictiosis, cutis laxa. Displasia esquelética. Hipertermia Aducción de pulgares	El cribado mediante enfoque isoeléctrico de la transferrina (TIEF) permite la detección de los patrones tipo I o tipo II de la antigua clasificación. La detección de un patrón tipo II requerirá de un enfoque isoeléctrico adicional para la detección de Apo-C III. En pacientes con TIEF normal, si hay una presentación sindrómica se realizará el análisis molecular de la mutación sospechada. En los pacientes con distrofia muscular realizar tinción distroglicano en la biopsia muscular.

Tabla 2. Clínica de los déficits congénitos de glicosilación ^(2,3,6).

Alteraciones neurológicas	El retraso psicomotor, la hipotonía y la ataxia suelen ser las primeras manifestaciones (primer año de la vida); posteriormente pueden aparecer arreflexia, epilepsia y episodios pseudoisquémicos (PMM2 y ALG6). Otros hallazgos encontrados en otros tipo de DCG son la neuropatía periférica y la distrofia muscular. A nivel estructural son frecuentes los hallazgos de hipoplasia cerebelosa (PMM2 y ALG6), retraso de mielinización (PMM2, MPI y DPM1), alteraciones de la migración, microcefalia y atrofia cortical (PMM2, ALG6la, DPM1 y ALG3).
Dismorfia facial	Frente prominente, grandes pabellones auriculares, labio superior fino.
Alteraciones digestivas	Casi todos los pacientes con DCG presentan problemas de alimentación y fallo de medro. Otras alteraciones digestivas: reflujo gastroesofágico, enteropatía pierde proteínas, diarrea con o sin esteatorrea, vómitos, disfunción hepática (con y sin fibrosis) y hepatomegalia.
Alteraciones oculares	Estrabismo (signo precoz que predomina en PMM2). Son menos comunes la ceguera cortical, el nistagmus, las cataratas, la degeneración retiniana y el coloboma del iris.
Alteraciones endocrinas	Frecuentes en las formas PMM2 y MPI: Hipoglucemia no cetósica, hipoprecimiento, hipotiroidismo, hipocortisolismo, criptorquidia, insuficiencia ovárica e hipocolesterolemia.
Alteraciones renales	Quistes renales y tubulopatía proximal. Hiperecogenicidad renal.
Alteraciones cardíacas	Infrecuentes. Cardiomiopatía, pericarditis.
Alteraciones cutáneas	Piel de naranja, distribución anormal de la grasa (figuras 1 y 2) y, muy típicamente, pezones invertidos (figuras 3 y 4). Ictiosis, cutis laxa e hipertriosis en formas más raras de DCG.
Alteraciones osteoarticulares	Cifosis, limitación articular de los miembros. Hiperlaxitud articular. Displasia esquelética, exostosis múltiple. Aducción de pulgares, clinodactilia, camptodactilia.
Otras alteraciones	Alteraciones de la coagulación (hipo o hipercoagulabilidad), infecciones recurrentes, trombopenia, hiperfosfatasa, hipertermia, etc.

Alteraciones endocrinas asociadas a DCG

Los defectos de glicosilación pueden afectar a todos los ejes del sistema endocrino ya que determinan alteraciones a distintos niveles: en la estabilidad estructural de las hormonas, en la función de sus proteínas transportadoras o en la afinidad a sus receptores ^(1,4).

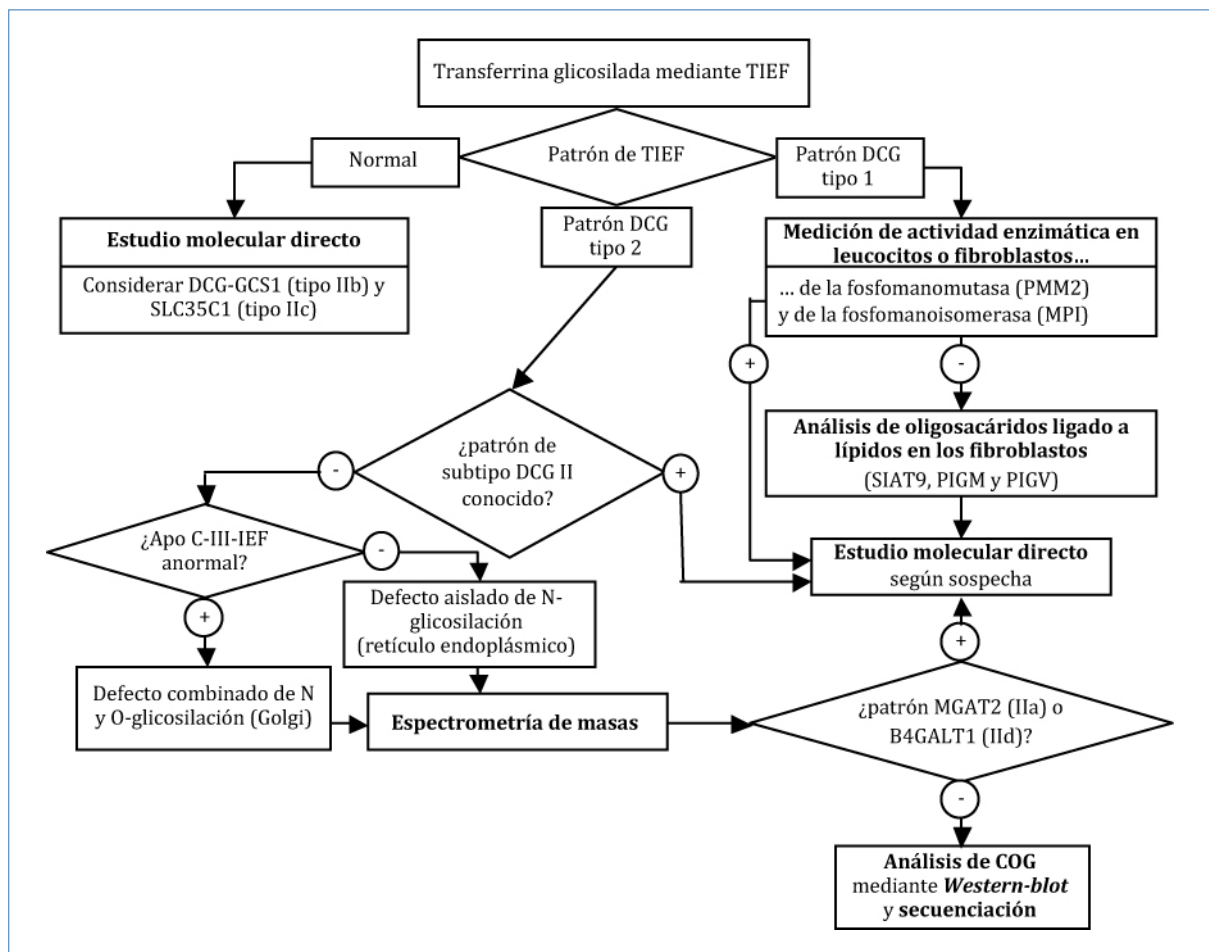
Las alteraciones endocrinológicas descritas en algunos DCG son la hipoglucemia no cetósica recidivante,

el hipoprecimiento, el hipotiroidismo, el hipogonadismo hipergonadotropo en la mujer, la criptorquidia en el varón, el hipocortisolismo y la hipocolesterolemia ^(1,4,3).

1. Hipoglucemia

Aunque típicamente descrita en la deficiencia de la fosfomanosa isomerasa (DCG-Ib), también se ha descrito en la deficiencia de fosfomanomutasa (tipo Ia),

Algoritmo.



como sucede en uno de nuestros pacientes. Habitualmente son debidas a hiperinsulinismo por un mecanismo no bien conocido, frente al cual se ha especulado un posible malfuncionamiento del canal de K por hipoglicosilación de la subunidad sulfonil-urea SUR1. Tales formas suelen responder a diazóxido, si bien, el tratamiento con manosa en la forma Ib podría permitir su retirada y la normalización de las glucemias en pocas semanas ^(1,3). Pese a lo mencionado, en una pequeña proporción de los casos descritos no ha podido demostrarse analíticamente el hiperinsulinismo como origen de las hipoglucemias ^(1,9).

Algunas formas no tipificadas de DCG han presentado hipoglucemias reiteradas debidas a déficit de GH ⁽¹⁾.

2. Hipocrecimiento

El crecimiento de los DCG suele verse comprometido en un alto porcentaje de los casos, en parte debido al problema nutricional que padecen y, en parte, a defectos en la señalización del eje GH-IGF1 ^(1,10), sin olvidar los casos secundarios a otros déficits hormonales concomitantes como el hipotiroidismo o el hipogonadismo durante la adolescencia ⁽¹⁾.

Son diversas las posibilidades patogénicas que pueden encontrarse a este nivel, desde el déficit de GH, pasando por la resistencia a su acción, y hasta una alteración en la conformación del complejo ternario ^(1,10). En este sentido, se ha encontrado defectos de glicosilación sobre GHBP que alteran sus niveles en sangre y su funcionamiento ⁽¹⁾, sobre IGF-BP3 que no afecta a su unión con IGF-1 pero si puede incrementar la susceptibilidad del complejo ternario a la proteólisis, y sobre la estabilidad de la subunidad ácido-lábil (ALS) alterando los niveles de IGF-1 ^(1,10). Todo ello explica el nivel bajo de ALS, IGF-BP3, IGF-1 total y libre detectado en muchos de estos pacientes ⁽¹⁰⁾, aunque el tratamiento con manosa de los casos secundarios a deficiencia de fosfomano isomerasa (tipo Ib) normalizarían dichos niveles y permitiría un crecimiento recuperador ^(1,10).

3. Hipotiroidismo

Aunque son frecuentes las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas en los pacientes con DCG, éstos deben considerarse, en términos globales, eutiroideos. Son dos los patrones posibles ^(1,3):

- Función tiroidea normal con nivel total de T4 bajo y una deficiencia parcial de su proteína transportadora (TBG), hallazgo presente en el 75% de los casos, con claro predominio entre los que presentan una deficiencia de PMM2 (DCG Ia) y MPI (DCG Ib). Dicho patrón se debe a un incremento de formas hipoglicosiladas de TBG que reducen su vida media en un 15% pero, como se ha detectado en algunos estudios, sin reducirse la afinidad por T4 y T3.
- Hipotiroidismo primario subclínico con T4 libre normal o disminuida y TSH elevada, situación presente en dos de nuestros pacientes. En tales casos se ha observado que el nivel de TSH suele acabar normalizándose con la edad, motivo por el que solo se aconseja terapia sustitutiva en aquellos que presentan T4L disminuida.

4. Hipocortisolismo

Esta anomalía es muy poco prevalente. Se ha descrito en casos de DCG que cursan con disminución de la transcortina secundaria a hipoproteinemia por enteropatía pierde proteínas; por tanto, parece exclusiva de los defectos de la O-glicosilación, fundamentalmente en la deficiencia de alfa-1,3 glicosil transferasa (subtipo Ic) ^(1,4).

5. Criptorquidia en el varón e hipogonadismo hipergonadotrofo en la mujer.

Aunque no existen casuísticas concluyentes, la incidencia de criptorquidia parece muy elevada, superior al 50% en los DCG tipo Ia. Este hallazgo, junto con la ausencia de ambigüedad genital en varones, parece explicarse por un fenómeno de hipoglicosilación que afecta exclusivamente a la FSH y a su receptor, no a la LH. Este mismo fenómeno explica porque en mujeres existe, a diferencia de los varones, hipogonadismo hipergonadotrofo ⁽¹⁾. Ambos hallazgos están presentes en dos de nuestros casos, uno de sexo masculino y otro femenino.

No obstante, la pubertad en varones puede verse retrasada en algunos casos con tamaños testiculares y niveles de testosterona que oscilan desde la normalidad hasta la disminución en diverso grado, esto último generalmente presente en la época adulta ^(1,4).

En la niña, esa falta de glicosilación de FSH y su receptor explica la presencia de un fallo ovárico por falta de estimulación folicular pero con respuesta adecuada a beta-hCG. Suele observarse falta de desarrollo puberal y, secundariamente, la tasa de osteopenia resulta ser mayor en estas pacientes ^(1,4).

7. Hipocolesterolemia.

Basándose en la fisiopatología que explica el incremento de LDL y triglicéridos de la hiperglucemia, se especula que el fenómeno contrario, una hipoglicosilación de la LDL, mejoraría la captación de dicha molécula por parte del hígado y explicaría los casos de DCG con hipocolesterolemia. Por otro lado, también parece que el grado de glicosilación sobre las apoproteínas alterarían su estabilidad y contribuirían a este hecho ⁽¹⁾.

Conclusiones

La sospecha clínica de DCG debe estar presente en pacientes con alteraciones endocrinológicas, fundamentalmente hipoglucemias no cetósicas, que se combinen con la afectación de otros sistemas, básicamente el neurológico (retraso psicomotor, hipotonía) y el digestivo (malabsorción y hepatopatía). Aunque el estudio de la transferrina glicosilada mediante el denominado patrón de enfoque isoelectrico (TIEF, isoelectric focusing pattern) constituye el método inicial de screening, otros procedimientos diagnósticos como la espectrometría de masas o el empleo de estudios moleculares directos suelen ser necesarios para confirmar los casos sospechosos. Solo tres formas de DCG tienen terapias específicas y eficaces, por lo que el pronóstico global del resto de los DCG, aunque dependiente del subtipo, suele ser pobre.

Referencias Bibliográficas

1. Miller BS, Freeze HH. New disorders in carbohydrate metabolism: Congenital disorders of glycosylation and their impact on the endocrine system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:103-13.
2. Theodore M, Morava E. Congenital disorders of glycosylation. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:581-7.
3. De Lonlay P, Seta N, Barrot S, Chabrol B, Drouin V, Gabriel BM, et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet.* 2001;38:14-9.
4. Krasnewich D. Human glycosylation disorders. *Cancer Biomarkers.* 2014;14:3-16.
5. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): It's (nearly) all in it! *J Inher Metab Dis.* 2011;34:853-8.
6. Mohamed M, Guillard M, Wortmann SB, Cirak S, Marklova E, Michelakakis H, et al. Clinical and diagnostic approach in unsolved CDG patients

- with a type 2 transferrin pattern. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* Elsevier B.V.; 2011;1812(6):691-8.
7. Freeze HH. Understanding human glycosylation disorders: Biochemistry leads the charge. *J Biol Chem.* 2013;288(10):6936-45.
 8. Janssen MCH, de Kleine RH, van den Berg a. P, Heijdra Y, van Scherpenzeel M, Lefeber DJ, et al. Successful Liver Transplantation and Long-Term Follow-up in a Patient With MPI-CDG. *Pediatrics.* 2014;134(1):e279-83.
 9. Shanti B, Silink M, Bhattacharya K, Howard NJ, Carpenter K, Fietz M, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia: Heterogeneity in the clinical presentation from multivisceral failure to hyperinsulinaemic hypoglycaemia as leading symptoms in three infants with phosphomannomutase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32.
 10. Miller BS, Khosravi MJ, Patterson MC, Conover C a. IGF system in children with congenital disorders of glycosylation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:892-7.

Consenso sobre la detección y el manejo de la Prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes*

Consensus on the detection and management of Prediabetes.
Consensus and Clinical Guidelines Working Group of the Spanish Diabetes Society**

Manel Mata-Cases, Sara Artola, Javier Escalada, Patxi Ezkurra-Loyola, Juan Carlos Ferrer-García, José Antonio Fornos, Juan Gírbés, Itxaso Rica, en nombre del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes***

****Componentes del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes*

F. Álvarez Guisasola, S. Artola Menéndez, J. Escalada San Martín, F. Escobar Jiménez, P. Ezkurra Loyola, J.C. Ferrer García, J.A. Fornos Pérez, J. Gírbés Borrás, J. Lafita Tejedor, J.L. Martín Manzano, M. Mata Cases, E. Menéndez Torre, C. Ortega Millán, I. Rica Echevarría.

Promovido por la Sociedad Española de Diabetes (SED) con la colaboración de la: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN, Javier Escalada San Martín). Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP, Itxaso Rica Echevarría). Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC, José Antonio Fornos Pérez). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC, Fernando Álvarez Guisasola). Sociedad Española de Médicos Generales (SEMG, Carlos Miranda Fernández-Santos). Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN, Javier Mediavilla Bravo). Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI, Javier Ena Muñoz). Asociación de Enfermería Comunitaria (AEC, Grupo de atención a la cronicidad. Miguel Ángel Núñez) y la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (RedGDPS, Sara Artola Menéndez).

Nota: Entre paréntesis los nombres de los profesionales que han revisado el documento.

Resumen

En España, según datos del estudio *Di@bet.es*, un 13,8 % de la población adulta padece diabetes y un 14,8 % algún tipo de prediabetes (Intolerancia a la Glucosa, Glucemia Basal Alterada o ambas). Puesto que la detección precoz de la prediabetes puede faci-

litar la puesta en marcha de medidas terapéuticas que eviten su progresión a diabetes, consideramos que las estrategias de prevención en las consultas de atención primaria y especializada deberían consensuarse. La detección de diabetes y prediabetes mediante un cuestionario específico (test de FINDRISC) y/o la determinación de la glucemia basal en pacientes de riesgo permiten detectar los pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad y es necesario considerar cómo debe ser su manejo clínico. La intervención sobre los estilos de vida puede reducir la progresión a diabetes o hacer retroceder un estado prediabético a la normalidad y es una intervención coste-efectiva. Algunos fármacos, como la metformina, también se han mostrado eficaces en reducir la progresión a diabetes aunque no son superiores a las intervenciones no far-

Correspondencia:

Manel Mata-Cases

Centro de Atención Primaria La Mina

Gerencia d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona.

E-mail: manelmatacases@gmail.com

macológicas. Finalmente, aunque no hay pruebas sólidas que apoyen la eficacia del cribado en términos de morbilidad, sí que ha observado una mejora de los factores de riesgo cardiovascular.

El Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes (SED), ha elaborado unas recomendaciones que han sido consensuadas con la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC), la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFC), la Sociedad Española de Médicos Generales (SEMG), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Asociación de Enfermería Comunitaria (AEC) y la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (RedGDPS).

***Publicación simultánea en: Aten Primaria. 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.12.002> **Endocrinol Nutr 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.10.008> **Av Diabetol. 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.avdiab.2014.10.007> **Semergen 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.12.001> **Rev Clin Esp. 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.10.012>.

Palabras clave: *Prediabetes, Diabetes, Detección, Prevención, Recomendaciones, Estilo de vida, Metformina*

Abstract

In Spain, according to the *Di@bet.es* study, 13.8% of the adult population suffers from diabetes and 14.8% from some form of prediabetes (Impaired Glucose Tolerance, Impaired Fasting Glucose or both). Since early detection of prediabetes can facilitate the implementation of therapeutic measures to prevent its progression to diabetes, we believe that preventive strategies in primary care and specialized clinical settings should be agreed. Screening for diabetes and prediabetes using a specific questionnaire (FINDRISC) and/or the measurement of fasting plasma glucose in high risk patients leads to detecting patients at risk of developing diabetes and it is necessary to consider how they should be managed. The intervention in lifestyle can reduce the progression to diabetes and reverse a prediabetic state to normal and is a cost-effective intervention. Some drugs, such as metformin, have also been shown effective in reducing the progression to diabetes but are not superior to non-pharmacological interventions. Finally, an improvement in some cardiovascular risk factors has been observed although there is no strong evidence supporting the effectiveness of screening in terms of morbidity and mortality.

The Consensus and Clinical Guidelines Working Group of the Spanish Diabetes Society has issued some recommendations that have been agreed by the Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), Sociedad Española de Médicos Generales (SEMG), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Asociación de Enfermería Comunitaria (AEC) and Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (RedGDPS).

****Simultaneous publication in: Aten Primaria 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.12.002> **Endocrinol Nutr 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.10.008> **Av Diabetol 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.avdiab.2014.10.007> **Semergen 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.12.001> **Rev Clin Esp 2014.** <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.10.012>.

Key Words: *Prediabetes, Diabetes, Screening, Prevention, Recommendations, Lifestyle, Metformin.*

1. INTRODUCCIÓN: CONCEPTO Y DEFINICIÓN

El término de “prediabetes”, también llamado “hiperglucemia intermedia” o “disglucemia”, incluye la presencia de una glucemia basal alterada (GBA), de una intolerancia a la glucosa (ITG) o de ambas condiciones a la vez (GBA+ITG), situaciones todas ellas que implican un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2 (DM2) y de sufrir complicaciones cardiovasculares ⁽¹⁾. La GBA, definida entre los márgenes de 110-125 mg/dl, según la Organización Mundial de la Salud -OMS- y de 100-125 mg/dl según la American Diabetes Association -ADA- ⁽¹⁾ es una situación intermedia entre la glucemia basal (GB) normal y la diabetes. La ITG se define como una glucemia plasmática en sangre venosa entre 140 mg/dl y 199 mg/dl a las dos horas del test de tolerancia oral a la glucosa de 75 g (TTOG). Actualmente no existe una denominación de consenso para la prediabetes en función de la hemoglobina glucosilada (HbA1c): la ADA considera como prediabetes un valor de HbA1c entre 5,7% y 6,4%, mientras que el NICE ⁽²⁾ propone el intervalo de 6 a 6,4%.

La prediabetes se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM2 pero la progresión es evitable. Más de la mitad de los europeos mantiene una situación de GBA o ITG hasta el final de su vida ⁽²⁾. El riesgo promedio de desarrollar DM2 aumenta un 0,7% por año en las personas con niveles normales de glucosa, y entre el 5%-10% por año, en las que tienen GBA o ITG. Aquellos con GBA e ITG simultáneamente presentan el doble de probabilidades de desarrollar DM2, que

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones y de los niveles y calidad de la evidencia aplicando el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)

RECOMENDACIÓN	GRADO/FUERZA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA	OBSERVACIONES
Se sugiere utilizar como puntos de corte para definir prediabetes: 110 mg/dl como glucemia basal plasmática y el 6% como HbA1c (según método DCCT/NGSP)	A FAVOR/DÉBIL  / ↑	BAJA(1) BAJA(2)	(1) Incidencia/prevalencia de retinopatía diabética para HbA1c (2) Incidencia/prevalencia de retinopatía diabética para GB
Se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con GB cada cuatro años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular	A FAVOR/DÉBIL  / ↑	BAJA(1)	(1) Eficacia morbilidad/mortalidad cribado vs no cribado
Se sugiere el cribado en dos etapas mediante el test de FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años y la GB cuando la puntuación obtenida sea mayor o igual a 15	A FAVOR/DÉBIL  / ↑	BAJA(1) MODERADA(2) MODERADA(3)	(1) Eficacia morbilidad/mortalidad cribado vs no cribado (2) Validez de Findrisc para cribado. (3) Cribado mediante Findrisc para retrasar /disminuir incidencia de DM2
Se recomienda la modificación de estilos de vida (dieta y/o ejercicio) a las personas con prediabetes	A FAVOR/FUERTE  / ↑↑	MODERADA(1) MODERADA(2) ALTA(3)	(1) Dieta vs nada (2) Ejercicio vs nada (3) Dieta+ ejercicio vs varios
Se sugiere no prescribir fármacos de forma rutinaria en las personas con prediabetes	A FAVOR/DÉBIL  / ↑	BAJA(1)	(1) Fármacos vs placebo
Se sugiere utilizar metformina en personas con prediabetes, que han fracasado con dieta y ejercicio y que presentan obesidad grado 2 (IMC ≥ 35 kg/m ²) o historia de diabetes gestacional y edad menor de 60 años	A FAVOR/DÉBIL  / ↑	MODERADA(1)	(1) Biguanidas vs placebo La metformina no tiene indicación en prediabetes Los fármacos tienen efectos adversos. La prevención primaria con fármacos promueve la medicalización

FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; GB: Glucemia basal.

quienes tienen sólo una de las dos situaciones ⁽²⁾. Sin embargo, es posible retroceder de un estado prediabético a la normalidad. Se ha demostrado que durante un período de 3-5 años, alrededor del 25% de los individuos progresan a DM2, el 25% retornan a un estado normal de tolerancia a la glucosa y el 50% permanece en el estado prediabético ⁽³⁾.

En España, según datos del estudio *Di@bet.es*, un 14,8 % de la población adulta estudiada padece algún tipo de prediabetes: GBA (110-125 mg/dl) 3,4%; ITG 9,2% y ambas 2,2%, después de ajustarlas por edad y sexo ⁽⁴⁾.

El grupo de trabajo ha realizado una revisión narrativa de las guías de práctica clínica y publicaciones relacionadas con la detección de prediabetes y su tratamiento para prevenir la diabetes, con los siguientes criterios de estrategia de búsqueda bibliográfica: Prediabetes (MESH) y texto libre; clinicalQuery: diagnóstico y reglas de predicción clínica en las bases MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) y Cochrane (Wiley) de 2008 a marzo 2014.

En la Tabla 1 se muestra el resumen de las recomendaciones y de los niveles y calidad de la evidencia aplicando el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). En el anexo 1 se puede ver la clasificación del sistema GRADE.

2. DETECCIÓN DE PREDIABETES

2.1. Estrategias de cribado de diabetes y prediabetes

Existen varias estrategias para el cribado de la diabetes ⁽³⁾ que permiten detectar situaciones de prediabetes:

a) El “cribado oportunista”, mediante la realización de glucemia sobre poblaciones que presentan un mayor riesgo de padecer prediabetes o DM2 [por ejemplo a partir de una edad o de un índice de masa corporal (IMC)]. Esta estrategia permite conocer una situación de prediabetes prevalente, así como una diabetes no diagnosticada.

b) La utilización de “reglas de predicción clínica” para la detección de personas con riesgo de DM2 y prediabetes, a través de registros de bases de datos o historia clínica informatizada (alertas).

c) El uso de “escalas de riesgo o cuestionarios” para la detección de prediabetes y DM2 como sistemas de detección primaria para identificar subgrupos de la población en los que, en una segunda etapa, la prueba de glucemia puede ser realizada de manera más eficiente.

2.2. Efectividad del cribado

Hasta ahora, la supuesta eficacia del cribado se ha basado en modelos matemáticos que estimaban la disminución de mortalidad y de complicaciones relacionada con la DM2⁽⁶⁾. Sin embargo, la mejor evidencia la proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), en los que se evalúa el cribado como intervención y las variables de resultado son la disminución de la morbilidad atribuida a la condición que se quiere cribar. Recientemente se han publicado 2 estudios de cohortes^(6,7) y un ECA⁽⁸⁾ que evalúan la eficacia del cribado y en los que no se han mostrado reducciones significativas en la morbilidad. Además, la evidencia disponible no permite confirmar ni descartar posibles efectos perjudiciales del cribado^(9,10).

En nuestro medio la estrategia de cribado habitual (oportunisto, con determinación de la GB en función de la edad y de otros factores de riesgo) no ha sido evaluada mediante ECA. Un estudio observacional⁽¹¹⁾ sobre los indicadores de calidad asistencial en las personas con DM2 en atención primaria entre 1996 y 2007, con datos de 335 centros de salud, de los que se eligieron aleatoriamente las historias de 33.506 pacientes, muestra que el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) ha mejorado mucho, incluyendo la media de hemoglobina glucosilada (HbA1c); así mismo, se ha reducido de forma significativa la prevalencia de complicaciones, sobre todo microvasculares pero también macrovasculares. Estos datos, junto con la existencia de intervenciones efectivas tanto en prediabetes como en DM2, pueden constituir una evidencia indirecta que justifique la necesidad de seguir haciendo el cribado oportunístico, especialmente en personas con factores de riesgo.

En conclusión, no hay pruebas sólidas que apoyen la eficacia del cribado de DM2 en términos de morbilidad, al menos en poblaciones con bajo riesgo de desarrollar DM2^(8,12), pero no puede descartarse su eficacia en poblaciones de mayor riesgo o con diferentes prevalencias de DM2, por lo que en un reciente documento del National Screening Committee Norteamericano se recomienda mantener el cribado oportunístico dentro del contexto de la valoración del riesgo cardiovascular⁽¹²⁾.

2.3. Validez de Reglas de Predicción Clínica (RPC) y test de FINDRISC

Con el fin de mejorar la identificación de individuos con riesgo de padecer diabetes sin necesidad de someterlos sistemáticamente a pruebas de laboratorio (TTOG, HbA1c o GB), se han publicado multitud de estudios de validación de RPC. Hemos encontrado varias revisiones sistemáticas de diferentes RPC y de distintas estrategias de cribado, algunas de ellas en 2 etapas. Resulta imposible hacer una valoración comparativa entre ellas y dar un estimador común, por su variabilidad en numerosos aspectos⁽¹³⁻¹⁵⁾. Todas coinciden en afirmar que las RPC han de validarse en el contexto en que se vayan a aplicar, pero parece que la balanza se inclina a considerar el test de FINDRISC (anexo 2) como el de mejor rendimiento diagnóstico. El cuestionario FINDRISC (*Finnish Diabetes Risk Score*), basado en los resultados en la incidencia de DM2 durante el seguimiento prospectivo de una cohorte de base poblacional durante 10 años fue desarrollado para identificar los sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes en el futuro. Se trata de un test de 8 ítems que puede ser autoadministrado y que permite detectar sujetos de alto riesgo en la población general y en la práctica clínica habitual con el fin de posteriormente identificar DM2 no detectada, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico. Se trata de una alternativa al TTOG que se considera un procedimiento de cribado invasivo, costoso y que consume mucho tiempo^(1,12,15).

En los estudios de validación del FINDRISC realizados en España existe cierta controversia acerca de cuál es el mejor punto de corte^(16,17). El punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad del FINDRISC en el estudio Pizarra fue de 9 puntos, con un valor predictivo positivo de 22,2% y un valor predictivo negativo del 95,1%⁽¹⁶⁾. En cambio, en el ensayo clínico DE-PLAN de prevención de la diabetes, el punto de corte de riesgo elevado utilizado fue de 15^(17,18) que es el recomendado por las guías europeas⁽³⁾ a propuesta de los autores del test⁽¹⁵⁾ y por tanto el recomendado en este documento. En el estudio DE-PLAN el área bajo la curva ROC determinó el valor igual o superior a 14 como el mejor para detectar diabetes con una sensibilidad del 75,9% y una especificidad del 52,3% y para la prediabetes del 65,8% y 56,7%, respectivamente. El valor predictivo negativo para diabetes fue del 95,5% y del 78,4% para la prediabetes⁽¹⁷⁾.

Una gran limitación para el uso del FINDRISC es que el paciente no sabe calcular su propio IMC y que la medición del perímetro de cintura no se realiza habitualmente en nuestro medio. En nuestro medio el cribado de la diabetes se realiza habitualmente mediante la determinación de la GB en el contexto de la detección o seguimiento de otros factores de riesgo cardiovascular.

2.4. Recomendaciones de cribado

El NICE ⁽²⁾ recomienda realizar el cálculo de riesgo mediante el test de FINDRISC al menos cada 3-5 años en personas a partir de los 40 años, y también entre los 25-39 años, en caso de presencia de FR de DM2 o raza china o negra. El Canadian Task Force on Preventive Health Care ⁽⁶⁾ recomienda también cribado mediante una RPC validada como el FINDRISC cada 3-5 años, con una frecuencia anual en personas con alto riesgo de DM2 y recomienda la utilización de HbA1c como prueba diagnóstica tras el FINDRISC. En cambio la ADA, recomienda la GB cada cuatro años en pacientes mayores de 45 años y anual en los que tengan alguna glucemia previa alterada o riesgo elevado de diabetes ⁽¹⁾.

Tras sopesar las ventajas e inconvenientes de ambas opciones (Tabla 2), el grupo de trabajo recomienda una periodicidad de cribado de DM2 cada 4 años en personas a partir de 40-45 años y una frecuencia anual en personas con alto riesgo de padecer DM2. Hasta que se disponga de los resultados de nuevos estudios que aporten evidencia de mayor calidad, se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con GB cada cuatro años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular (Figura 1) o bien el cribado en dos etapas mediante el test de FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años y la GB cuando la puntuación obtenida sea mayor o igual a 15 (Figura 2), en función de las características de los servicios asistenciales o el lugar en que se realiza el cribado. En el anexo 2 se muestra el test de FINDRISC tal como aparece en la página web de la revista Diabetes, de la Sociedad Española de Diabetes (www.revistadiabetes.org/test.asp), lo que permite que la población general pueda acceder al test tanto a través de diferentes páginas web como de otros servicios, como por ejemplo en las farmacias comunitarias, y si éste es positivo, recomendar al paciente que contacte con los servicios sanitarios.

3. DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE LA PRE-DIABETES

3.1. Métodos diagnósticos

La hiperglucemia puede evaluarse mediante la glucemia basal (en ayunas), la glucemia a las dos horas de un TTOG con 75 g de glucosa y/o mediante determinación de HbA1c. Cada prueba tiene sus ventajas y sus desventajas en términos de conveniencia, coste y reproducibilidad. La HbA1c fue incluida por la ADA ⁽¹⁾ en el 2009 para el diagnóstico de diabetes y prediabetes y ha mostrado algunas ventajas: no precisa de ayuno previo, tiene una mayor estabilidad preanalítica y ausencia de alteraciones día-a-día en periodos de enfermedad o estrés. La HbA1c además, es mejor

predictor de eventos cardiovasculares que la glucemia basal ⁽¹⁹⁾. Entre las desventajas se encuentran su coste, el difícil acceso a la prueba en determinadas áreas del mundo y la correlación inadecuada con la glucemia media en algunos individuos que presentan alteraciones en la vida media eritrocitaria o más discutido, en algunas etnias. Algunos autores recomiendan la realización del TTOG en sujetos con GBA porque un tercio de dichos individuos serán diagnosticados de diabetes ^(18, 20) y porque la glucemia posprandial determinada por TTOG se ha correlacionado también con la enfermedad cardiovascular ⁽²¹⁾. Sin embargo su coste elevado, el tiempo consumido por profesionales y pacientes y su gran variabilidad, la han relegado en la práctica clínica habitual y ha sido desplazada por la GB y la HbA1c ^(1,12). Finalmente, debemos señalar que la GBA, la ITG y la HbA1c identifican poblaciones diferentes ^(18,20,21). También en pacientes tras un evento coronario agudo el TTOG permite detectar un mayor número de pacientes con diabetes que la GB o la HbA1c ⁽²²⁾, por lo que cuando los valores de GB y HbA1c no son concluyentes o normales sería recomendable realizar el TTOG en este grupo de pacientes ⁽²³⁾.

Los criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes se muestran en la Tabla 3. A pesar de que la ADA recomienda valores de HbA1c 5,7% y GB 100 mg/dl ⁽¹⁾ para el diagnóstico de prediabetes, el grupo de trabajo ha optado por los valores de GB de 110 mg/dl (criterio de la OMS 2006) ⁽²⁴⁾ y de HbA1c del 6% (límite superior de la normalidad según el método DCCT/NGSP) tal como propone el NICE ⁽²⁾. La OMS en su informe de 2011 no ha aceptado un valor de diagnóstico de HbA1c para la prediabetes por no haber suficientes evidencias para recomendar uno u otro punto de corte ⁽²⁵⁾. Al igual que la OMS en su informe de 2006 ⁽²⁴⁾ un grupo de trabajo de la EASD ⁽²⁶⁾, también recomendó mantener el valor de 110 mg/dl como límite superior de la normalidad.

3.2. Evaluación de otros factores de riesgo

Los mismos FR asociados a la diabetes están asociados a la prediabetes, la obesidad (especialmente visceral o abdominal), la dislipemia con triglicéridos elevados y/o colesterol-HDL reducido y la hipertensión arterial.

Debemos controlar:

- **Peso:** debe determinarse en cada visita y calcular el IMC. También se recomienda medir el perímetro de la cintura, pues la obesidad central es un predictor de riesgo cardiovascular elevado y de riesgo de diabetes. En general se considera un valor de riesgo elevado 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres, excepto en personas de origen asiático que se reduce a 90 y 80 cm, respectivamente (criterios de obesidad central del

Tabla 2. Estrategias de cribado de prediabetes y diabetes.

Cribado oportunista actual dentro del contexto de cribado de otros factores de riesgo cardiovascular: • Cribado de prediabetes y DM2 cada 4 años, mediante GB, a partir de los 45 años • Cribado de DM2 anual mediante GB en personas de riesgo, definidas por antecedentes familiares de primer grado, hipertensión, hiperlipemia, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, tratamientos con fármacos hiperglucemiantes (antipsicóticos, corticoides, etc.), diabetes gestacional o patología obstétrica previas, GBA o ITG, hiperandrogenismo funcional ovárico o etnias de riesgo. • Si existe GB 110-125 mg/dl, realizar una HbA1c (o TTOG). • Si son diabéticos: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico.
Cribado en dos etapas mediante el test FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años, y entre los 25-39 años si existen factores de riesgo de DM2, y realizando la GB en segundo término. • < 15 puntos: repetir FINDRISC a los 4 años. • ≥ 15 puntos: realizar GB: a) Si no hay DM2 ni prediabetes: FINDRISC cada año y si es ≥ 15 realizar GB b) Si hay Prediabetes: HbA1c (o TTOG) y control anual con GB y HbA1c c) Si existe Diabetes: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico
GB: Glucemia Basal (mg/dl); GBA: Glucemia Basal Alterada; ITG: Intolerancia oral a la Glucosa; TTOG: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa.

ATP-III, 2005). En nuestro país estos criterios han sido asumidos por la Estrategia NAOS (Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad, http://www.naos.aesan.msssi.gob.es/naos/estrategia/que_es/), que establece dos niveles de riesgo:

- Riesgo aumentado:
Hombres: > 95 cm y Mujeres: > 82 cm.
- Riesgo muy aumentado:
Hombres: > 102 cm y Mujeres: > 88 cm.

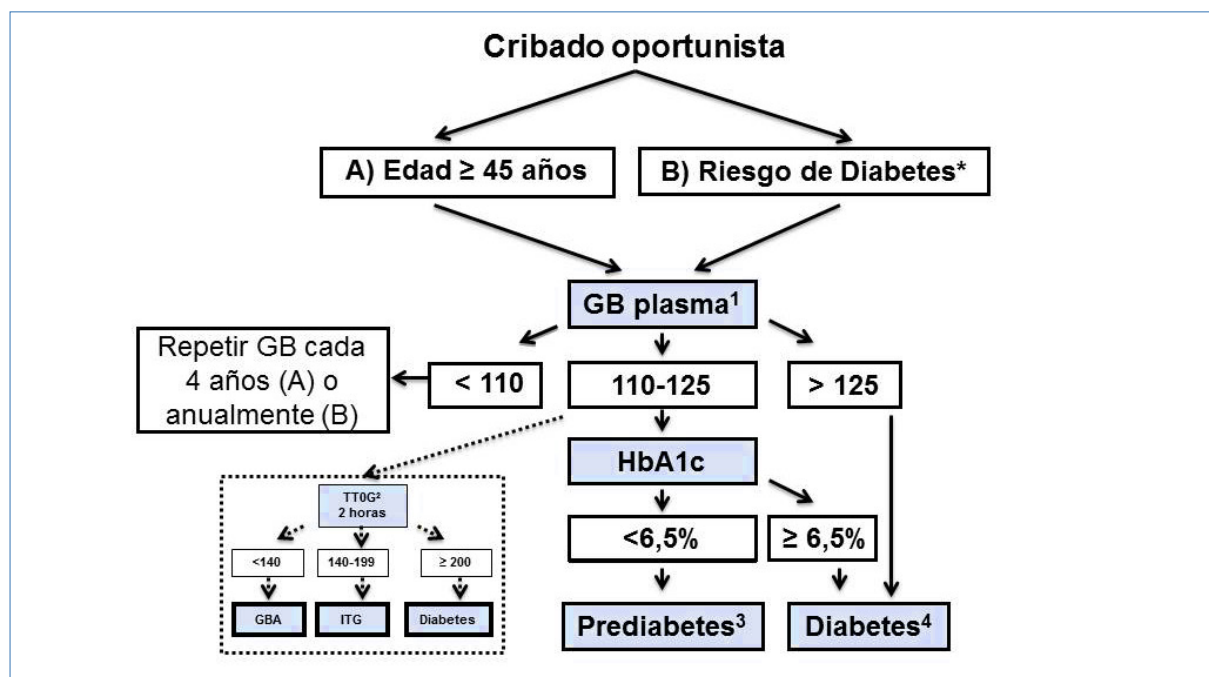
Además de la intervención dietética individualizada, en pacientes con un IMC > 35 kg/m² debe considerarse la posibilidad de la cirugía bariátrica. La prescripción de fármacos antiobesidad como Orlistat, puede ser una ayuda para algunos pacientes, aunque su eficacia es limitada a largo plazo.

- **Presión arterial (PA):** Las recomendaciones no difieren de las de los pacientes con diabetes, con un objetivo de PA < 140/90 mm Hg según el JNC 8 ⁽²⁶⁾, aunque las sociedades europeas de cardiología y diabetes mantienen el corte en 140/85 ⁽²³⁾ y la ADA en 140/80 mmHg ⁽²⁷⁾.
- **Dislipemia:** Se recomienda un perfil lipídico anual. Las sociedades científicas proponen la utilización del colesterol-LDL como objetivo principal para el tratamiento de la dislipemia, quedando el colesterol-noHDL como objetivo secundario y el límite dependerá de si se trata de prevención primaria o secundaria, sin que haya ninguna indicación específica para los pacientes con prediabetes, por lo que hemos asumido los criterios aplicados a los pacientes con DM2. Así, la ADA ⁽¹⁾ y las socie-

dades europeas de cardiología y diabetes ⁽²³⁾ proponen para la DM2 un objetivo general de colesterol-LDL < 100 mg/dl y, opcionalmente, < 70 mg/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular o bien una reducción del LDL del 30-40% (ADA) ⁽²⁷⁾ o incluso superior al 50% ⁽²³⁾ respecto del valor inicial si no se consigue el objetivo mencionado con el tratamiento con estatinas. Aunque las estatinas se han asociado a un aumento del riesgo de diabetes en población no diabética, los beneficios del tratamiento superan con creces este inconveniente en pacientes de riesgo cardiovascular elevado ^(23,27).

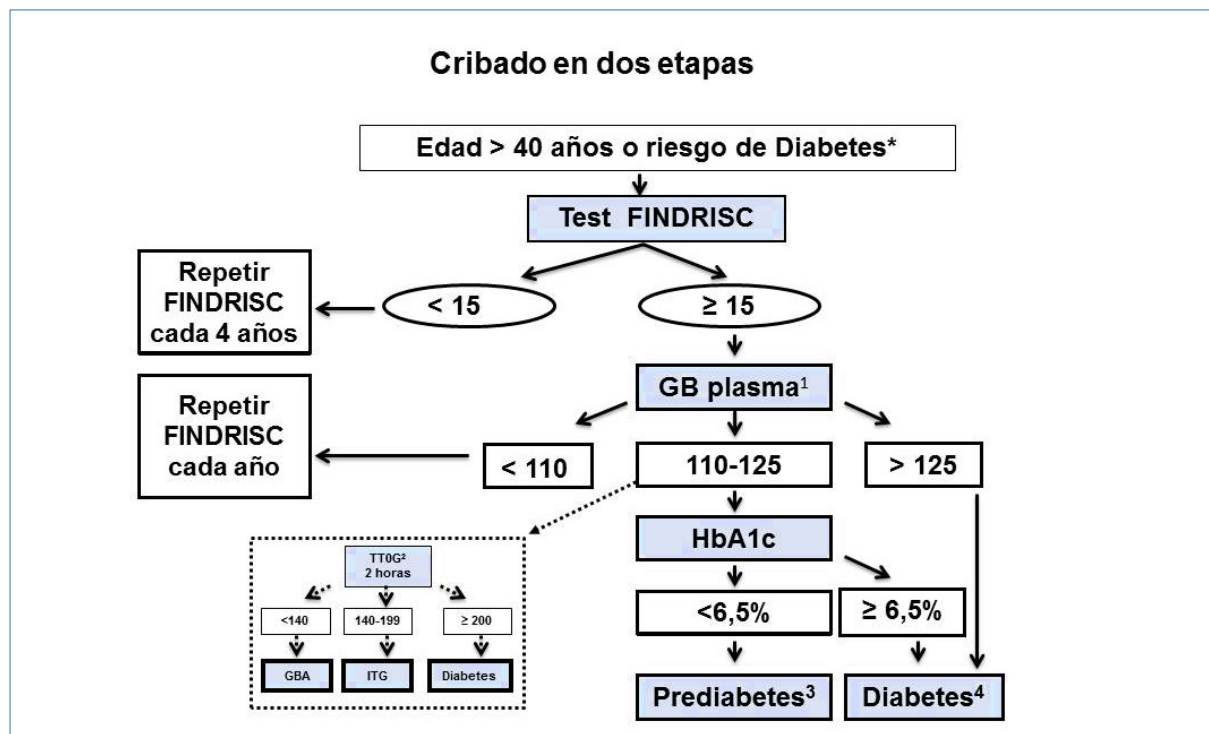
- **Tabaquismo:** debe registrarse en la historia clínica de todos los pacientes y ofrecer al paciente un programa activo para dejar de fumar.
- **Riesgo cardiovascular:** se recomienda realizar el cálculo de riesgo de enfermedad cardiovascular a los 10 años. En nuestro medio se utilizan las escalas de Framingham, Regicor (Framingham calibrada en la provincia de Girona) y SCORE calibrada para España. Estas últimas son las recomendadas por la SEH-LELHA y la Sociedad Europea de Hipertensión, mientras que las Regicor son las utilizadas por la historia informatizada en Cataluña y otras comunidades autónomas.
- **Hábitos nutricionales:** debe incluir la ingesta calórica total diaria y la frecuencia de consumo de los distintos grupos de alimentos ⁽²⁸⁾.
- **Actividad física:** debe recogerse el nivel de actividad física en todos los individuos con prediabetes, utilizando cuestionarios sencillos o mediante podómetros.

Figura 1. Algoritmo de detección de prediabetes y diabetes basado en la glucemia basal (I).



* Riesgo de diabetes: uno o más factores de riesgo para desarrollar diabetes (ver tabla 2). GB: Glucemia Basal (mg/dl). GBA: Glucemia Basal Alterada; ITG: Intolerancia oral a la Glucosa. TTOG: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (mg/dl).
¹ Repetir cada cuatro años si edad ≥ 45 años y GB < 110 mg/dl y anualmente si riesgo de diabetes. ² Considerar el TTOG especialmente en pacientes que han sufrido recientemente un evento coronario agudo. ³ Repetir GB y HbA1c cada año si prediabetes. ⁴ Confirmar en dos ocasiones.

Figura 2. Algoritmo de detección de prediabetes y diabetes mediante cribado en dos etapas (II).



* Riesgo de diabetes: uno o más factores de riesgo para desarrollar diabetes (ver tabla 2). GB: Glucemia Basal (mg/dl). GBA: Glucemia Basal Alterada; ITG: Intolerancia oral a la Glucosa. TTOG: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (mg/dl).
¹ Repetir GB cada año si prediabetes o FINDRISC ≥ 15 puntos. ² Considerar el TTOG especialmente en pacientes que han sufrido recientemente un evento coronario agudo. ³ Repetir GB y HbA1c cada año si prediabetes. ⁴ Confirmar en dos ocasiones.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes.

Diabetes tipo 2. • HbA1c $\geq 6,5\%$ • Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl • Glucemia a las 2 horas del TTOG ≥ 200 mg/dl Dos determinaciones en días distintos con cualquiera de los 3 criterios anteriores permiten establecer el diagnóstico. • Glucemia en plasma venoso al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas típicos.
Prediabetes • HbA1c 6-6,4% * • Glucemia basal en ayunas 110- 125 mg/dl** • Glucemia a las 2 horas del TTOG 140 a 199 mg/dl
TTOG: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa * La ADA recomienda un valor de 5,7% para el diagnóstico de prediabetes, mientras que el NICE y el grupo de trabajo de la SED recomienda el 6% (límite superior de la normalidad para valores de HbA1c normalizados DCCT-NGSP). **La ADA recomienda un valor de 100 mg/dl como límite superior de la normalidad.

4. TRATAMIENTO DE LA PREDIABETES

El objetivo general es intentar revertir la condición de prediabetes y evitar que evolucione a diabetes. Los objetivos específicos son:

- Conseguir una reducción de un 5-10% de peso
- Que el sujeto realice una actividad física de moderada intensidad (30 min/día), al menos 5 días a la semana
- Tener una glucemia basal < 110 mg/dl

4.1. Medidas no farmacológicas

La pérdida de peso y el ejercicio mejoran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en sujetos diabéticos y no diabéticos ⁽²⁹⁻³¹⁾. Varios estudios prospectivos importantes ⁽³²⁻⁴²⁾ y revisiones sistemáticas ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ concluyen que la conversión de ITG a DM2 puede retrasarse o evitarse mediante un régimen de tratamiento basado en la dieta y el ejercicio ⁽³²⁻⁴²⁾, obteniéndose reducciones del riesgo de diabetes que van desde el 28% en el "Indian Study" ⁽⁴⁰⁾ hasta el 67% en el "Japanese study" ⁽³⁹⁾. En la Tabla 4 se detallan los resultados de ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia de la modificación de los estilos de vida en personas con prediabetes.

La pérdida de peso es el factor determinante en la prevención de la diabetes ⁽³⁰⁾, aunque en el estudio PREDIMED ⁽⁴²⁾ se concluye que la dieta mediterránea reduce la aparición de DM2 hasta un 40%, sin necesidad de reducción de peso (efecto cualitativo de la dieta).

Un metanálisis publicado recientemente ⁽⁴⁵⁾ incluyó un total de 22 estudios con desenlaces evaluados al me-

nos tras 12 meses de una intervención clasificada como prevención primaria no farmacológica y dio como resultado una pérdida de 2,71 Kg de peso (IC95% -4,22 a 1,19) en el grupo de intervención respecto al grupo control. Traducido en términos de prevención, según los resultados del estudio DPP ⁽⁴⁶⁾, cada Kg de peso reducido se traslada a una reducción de un 16% en la incidencia de diabetes.

Una descripción pormenorizada de las intervenciones realizadas y las publicaciones resultantes está disponible en las páginas web oficiales de los estudios DPP <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/preventionprogram/> y PREDIMED <http://www.predimed.es/>.

En cuanto a los costes económicos, las intervenciones sobre los estilos de vida (dieta y ejercicio) se han mostrado clínicamente efectivas y coste-efectivas en frenar la progresión a diabetes, tal como se determinó en la evaluación económica del Health Technology Assessment (HTA) Programme británico ⁽⁴³⁾. Más recientemente, se ha publicado el análisis de Coste-efectividad del estudio DE-PLAN-CAT_PREDICE en Cataluña que también lo corrobora ⁽⁴¹⁾. En este estudio, con una reducción de la incidencia de diabetes del 36,5% la intervención intensiva fue coste-efectiva, siendo el incremento del coste por participante frente a la intervención estándar de 106€ en la intervención individual y de sólo 10€ en la intervención grupal ⁽⁴¹⁾. Finalmente, la intervención intensiva comportó un sobrecoste de 3.243 € por año de vida ganado ajustado por calidad ⁽⁴¹⁾.

En relación a la reducción de complicaciones crónicas de la diabetes, en el estudio Da Qing, en población china, la intervención dietética durante 6 años en pacientes con ITG, y seguidos durante 20 años una vez finalizado el ensayo clínico, supuso una reducción del

Tabla 4. Ensayos clínicos aleatorizados sobre modificación de estilos de vida en pacientes con prediabetes.

ESTUDIOS	Tipo de intervención	Número de participantes	Duración media de la intervención (años)	Reducción de riesgo (%)	Seguimiento posterior (años)	Reducción de riesgo durante el seguimiento (%)
Malmö, Suecia ³²	MEV Control	181 79	6	37	-	-
Da-Qing, China ^{33,34}	Dieta Ejercicio Dieta y ejercicio	130 141 126	6	31 46 42	20	43
DPS, Finlandia ^{35,36}	MEV Control	265 257	3,2	58	7	43
DPP, USA ^{37,38}	MEV Metformina Placebo	1079 1073 1082	2,8	58 31	10	34
Japanese Lifestyle Intervention Trial, Japón ³⁹	MEV Control	102 356	4	67,4	-	-
IDPP, India ⁴⁰	MEV Metformina MEV y Metformina	133 133 129	2,5	28,5 26,4 28,2	-	-
DE-PLAN, España ⁴¹	MEV Control	333 219	4	36,5	-	-

MEV: Modificación del estilo de vida basada en dieta y ejercicio; DPS: Diabetes Prevention Study; DPP: Diabetes Prevention Program; IDPP-1: Indian Diabetes Prevention Program; DE-PLAN: Diabetes in Europe-Prevention using Lifestyle, Physical Activity and nutritional intervention. Tomado de Umpierrez GE y Pasquel FJ³¹.

47% de la retinopatía diabética ⁽⁴⁷⁾, del 29% en la mortalidad cardiovascular y del 41% en la mortalidad por todas las causas ⁽⁴⁸⁾. Se trata del primer estudio que ha reportado beneficios en términos de eventos mayores y, aunque al tratarse de población china sus resultados pueden ser difíciles de extrapolar a otras poblaciones, refuerzan la necesidad de promover los cambios de estilo de vida en los pacientes con prediabetes.

4.1.1 Modificación de los estilos de vida

Los bajos índices de cumplimiento terapéutico impulsan a plantear abordajes distintos, en los que se intenta transferir gradualmente la responsabilidad del cuidado de la diabetes a la persona afectada. Este proceso recibe el nombre de empoderamiento (*empowerment*) y básicamente consiste en darle la información y las habilidades necesarias al sujeto afecto para que se convierta en su propio gestor, involucrándole plenamente en el proceso terapéutico.

La educación terapéutica continuada y sistemática ^(49,50) tiene por objetivo formar a los pacientes mediante programas educativos adecuados en la autogestión, en la adaptación del tratamiento a su propia enfermedad y a permitirle realizar su vida cotidiana. Así mismo, contribuye a reducir los costes de la atención sanitaria de larga duración para los pacientes y la sociedad.

4.1.2 Reducción de peso en personas con sobrepeso u obesidad

Para perder peso son necesarias dietas con restricción calórica, ya sean bajas en hidratos de carbono, bajas en grasas con restricción de hidratos de carbono o la dieta mediterránea ^(1,29,42). Esta última es más equilibrada, aporta ácidos grasos omega-3 y fibra y tiene numerosos beneficios metabólicos ⁽²⁹⁾.

La pérdida de peso efectiva y duradera es aquella que se produce lentamente y de forma progresiva. Es la que permite disminuir el porcentaje de grasa corporal, manteniendo la masa muscular y debe adaptarse al tipo de vida del individuo. Tras la consecución del peso adecuado es necesario su mantenimiento mediante un adecuado equilibrio ingesta/ejercicio, que constituye con toda seguridad la mayor dificultad. Es fundamental conseguir cambios en la conducta alimentaria y en la práctica de ejercicio y reforzarlos periódicamente ⁽⁴⁹⁾.

4.1.3 Alimentación

La recomendación general es realizar una alimentación equilibrada y cardiosaludable que aporte todos los nutrientes y la energía necesaria para evitar carencias. La dieta mediterránea es un buen modelo a seguir. La principal característica de la alimentación en el paciente con prediabetes es el control de la cantidad

de hidratos de carbono de absorción rápida (azúcar, dulces, zumos, etc.) y la limitación de las grasas saturadas (carnes rojas, embutidos, bollería, etc.). Se debe estimular el consumo de frutas, vegetales, legumbres, cereales integrales y lácteos desnatados. El aceite de oliva, preferiblemente virgen extra, debería ser la principal fuente de grasa por su calidad nutricional, pero también son recomendables los frutos secos o las aceitunas.

4.1.4 Ejercicio físico

Se debe hacer una prescripción individualizada de ejercicio estableciendo las características generales del ejercicio aeróbico:

- **a. Nivel de intensidad:** debe estar entre el 60-75% de lo que se denomina el nivel de reserva cardíaca. Para calcular este nivel el Colegio Americano de Medicina del Deporte (*American College of Sports Medicine*)⁽⁵¹⁾ recomienda utilizar la fórmula de Karvonen. Esta fórmula tiene en cuenta el ritmo cardíaco en reposo, lo que permite ajustar la intensidad conforme mejora la forma física de la persona.

Así para un ejercicio a una intensidad del 60% sería: $REE = RR + 0.6 (FC_{max} - RR)$. Siendo: *REE*: ritmo estimado en esfuerzo; *FC_{max}*: frecuencia cardíaca máxima (220-edad); *RR*: ritmo en reposo.

Otra forma más simple pero menos exacta para calcular la intensidad del ejercicio es usar el "Talking test". En este caso se trata de hacer ejercicio con una intensidad suficiente como para que la persona tenga dificultad para mantener una conversación.

- **b. Frecuencia y progresión:** el ejercicio debe realizarse de forma continuada.
- **c. Duración:** se recomienda un mínimo de 30 minutos al día de ejercicio aeróbico moderado, realizado al menos 5 días a la semana^(27,52) o bien, 90 minutos a la semana de ejercicio de alta intensidad⁽⁵²⁾. También puede realizarse una combinación de ejercicio aeróbico y ejercicio de resistencia.

4.2. Tratamiento farmacológico

En la Tabla 5 se detallan los resultados de estudios en los que se evalúa la eficacia de medicamentos en el tratamiento de la prediabetes⁽⁵³⁻⁵⁹⁾. Actualmente en Europa, ningún fármaco incluye en su ficha técnica la indicación de prevención de la diabetes, a pesar de que en las recomendaciones de la ADA se justifica el uso de metformina en pacientes con prediabetes de riesgo muy elevado: obesidad grave ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), historia de diabetes gestacional y edad menor de 60 años⁽²⁷⁾. Para otros fármacos, la ADA considera que hasta la fe-

cha no hay argumentos suficientes para recomendar su uso en pacientes con prediabetes, debido a sus costes, sus efectos secundarios o su efecto no persistente⁽²⁷⁾.

En el metanálisis de Phung *et al*⁽⁶⁰⁾ se analiza la eficacia de los antidiabéticos orales para revertir la hiperglucemia a normoglucemia. Incluye 13 estudios con 11.600 pacientes y muestra que el uso de fármacos antidiabéticos multiplica por dos la probabilidad de que los pacientes con prediabetes regresen a la normalidad en comparación con el placebo/control. En concreto las glitazonas y los inhibidores de alfa-glucosidasas aumentaron individualmente en 2 veces dicha probabilidad, mientras que biguanidas y sulfonilureas no alcanzan la significación estadística en la regresión a normoglucemia, pero se observó un efecto favorable sobre la glucemia para cada uno de estos antidiabéticos. Sin embargo, se debe ser cauto al comparar o extrapolar los resultados de estos ensayos clínicos, ya que muchas de las intervenciones se han hecho en pacientes con intolerancia a la glucosa y no se pueden aplicar estrictamente a otros tipos de pacientes con prediabetes definidos por la GB o la HbA1c. Finalmente se debe recordar que estaríamos tratando una entidad asintomática con fármacos que pueden producir efectos adversos graves (glitazonas) o molestos (acarbosea y meformina) y que, como se ha dicho previamente, ninguno de ellos está autorizado en esta indicación en Europa.

5. LA PREDIABETES EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE

En la década de los 90 se observó un incremento notable del diagnóstico de DM2 entre niños y adolescentes obesos en población americana, hasta el punto de etiquetar esta situación de epidemia⁽⁶¹⁾. Diversos estudios posteriores pusieron de manifiesto que la DM2 constituía entre un 20 y 30% de los nuevos diagnósticos de diabetes entre niños en edad escolar y adolescentes americanos. Los factores de riesgo que se relacionaron con esta enfermedad fueron: la presencia de una obesidad exógena, la edad puberal, una raza no caucásica, la existencia de antecedentes familiares de DM2 y la aparición de datos clínicos de insulinoresistencia (acantosis nigricans o síndrome de ovario poliquístico).

La ADA⁽⁶²⁾ en el año 2000 estableció unas indicaciones para hacer una detección precoz de DM2 en población infanto-juvenil asintomática. Proponía descartarla mediante una determinación basal de glucosa o un test de tolerancia oral de glucosa (TTOG), practicado cada dos años en aquellos niños y adolescentes obesos que asociara, además, 2 de los factores de riesgo anteriormente citados.

Los datos del estudio epidemiológico americano STOPP-TD2⁽⁶³⁾ fueron realmente alarmantes. Mostra-

Tabla 5. Ensayos clínicos aleatorizados con fármacos en pacientes con prediabetes.

ESTUDIOS	N&	IMC medio	Fármaco	Duración (años)	Incidencia acumulada DM2 (%)*	RR (%)	NNT
DPP US (2002) ³⁷	1073 ITG	34	Metformina 850 mg dos veces/día	2,8	29 vs 22	-31	14
DREAM (2006) ⁵³	2365 ITG y/o GBA	31	Rosiglitazona 8 mg/día	3	26 vs 11,6	-60	7
ACT-NOW (2011) ⁵⁴	303 ITG	34,5	Pioglitazona 15 a 45mg/día	2,4	16,7 vs 5	-72	8
CANOE (2010) ⁵⁵	103 ITG	31,3	Rosiglitazona 2mg+ Metformina 500mg, dos veces/día	3,9	39,4 vs 13,6	-66	4
STOP-NIDDM (2002) ⁵⁶	714 ITG	31	Acarbosa 50 a 100 mg tres veces/día	3,3	41 vs 32	-25	11
ORIGIN (2012) ⁵⁷	6264 ITG o GBA	29,8 [#]	Glargina	6,2	31 vs 25	-28	ND
NAVIGATOR (2010) ⁵⁸	4645 ITG	30,5	Nateglinida 60mg, tres veces/día	5	34 vs 36	7	ND
XENDOS (2004) ⁵⁹	350 ITG	37,3	Orlistat 120mg tres veces/día	4	28,8 vs 18,8	-45	10

&Número de pacientes tratados con el fármaco correspondiente; *Placebo vs Intervención. #IMC medio de la población tratada con glargina (incluye pacientes ya diagnosticados de diabetes). GBA: Glucemia basal alterada. ITG: intolerancia a la glucosa. ND: no definido. NNT: número necesario para tratar. RR: reducción del riesgo.

ron que en el año 2006 el 50% de los niños en edad escolar padecía sobrepeso u obesidad. Al realizar un TTOG, un 41% de los niños y adolescentes estaban en situación de prediabetes, hecho que tenía una mayor prevalencia a mayor proporción de obesidad y entre minorías raciales.

En la última década numerosos autores han estudiado la presencia de una DM2 mediante TTOG en niños y adolescentes europeos, obesos, de raza caucásica sin que asociaran otros factores de riesgo añadido. El resultado global de estos trabajos muestra una muy baja prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en este grupo de pacientes que se sitúa globalmente en torno al 10% y, en general, se trata de una intolerancia hidrocarbonada o elevación de la glucemia basal, siendo el diagnóstico de DM2 anecdótico ^(64,65). Aguayo y cols ⁽⁶⁶⁾, en 2013 mostraron que en un grupo de 150 niños y adolescentes obesos de raza caucásica sólo un 3% tenía prediabetes y ninguno DM2. Sí es un hecho reseñable y común en muchos de estos trabajos demostrar la presencia de una insulinoresistencia entre estos pacientes y su asociación a factores de riesgo cardiovascular, entre otros hipertensión y dislipemia ^(65,66).

Existen pocos datos en relación con el desarrollo de DM2 en pacientes pediátricos obesos con prediabetes. Weiss R. y cols en 2003 mostraron que la cuarta

parte de pacientes obesos con intolerancia a los hidratos de carbono en dos años desarrollaba una DM2 ⁽⁶⁷⁾, progresión similar a la objetivada en la población adulta. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes fueron de nuevo, la raza no caucásica, el mayor IMC basal y el aumento de peso en el tiempo de estudio, a pesar del tratamiento instaurado.

La ADA en el 2014 ha establecido las recomendaciones actuales para descartar una DM2 con un grado de recomendación E (basado en la opinión de expertos), en la población menor de 19 años ⁽²⁷⁾. Propone iniciar la detección a partir de los 10 años de edad o en el inicio de la pubertad, mediante la determinación de una HbA1C (glucemia basal o TTOG como alternativas en situaciones concretas de hemoglobinopatías o fibrosis quística) y repetir la determinación cada 3 años, si se cumplen los supuestos planteados en la Tabla 6. Para la estimación del sobrepeso u obesidad se recomienda utilizar las tablas de peso y talla en población infantil española ⁽⁶⁸⁾.

Dentro del planteamiento terapéutico en pacientes en edad pediátrica, obesos, con resistencia insulínica, prediabetes o DM2, el tratamiento inicial se basa en modificar los hábitos de vida para reducir la obesidad a través de incentivar una alimentación más saludable, con un contenido calórico adecuado para cada edad y un incremento de la práctica de ejercicio físico ⁽⁶²⁾. Este

Tabla 6. Cribado de prediabetes y diabetes en niños y adolescentes menores de 19 años.

Pacientes con obesidad o sobrepeso (IMC > Percentil 85 para edad y sexo, Peso/Talla > Percentil 85 o Peso > 120% del ideal para su talla) * **que asocien dos o más de los siguientes factores de riesgo:**

- Historia familiar de DM2 en familiares de 1er o 2º grado.
- Componente racial de riesgo: Indios Americanos, Afroamericanos, Latinos, Americanos Asiáticos y población de las Islas del Pacífico
- Existencia de signos derivados ó relacionados con una insulinoresistencia: *acantosis nigricans*, hipertensión, dislipemia, ovario poliquístico o antecedente de haber nacido pequeño para la edad gestacional
- Historia materna de diabetes o de diabetes gestacional en el embarazo del paciente

IMC: Índice de Masa Corporal

* Utilizar las tablas de peso y talla en población infantil española ⁽⁶⁸⁾

tipo de recomendaciones generales son similares a las descritas en el apartado 4 de este documento. No existen datos concluyentes en relación con la idoneidad de una terapia dietética concreta en población pediátrica. Es importante señalar algunos aspectos específicos para niños y adolescentes:

- Las modificaciones de vida se han de realizar en el conjunto del núcleo familiar.
- Un niño no debe recibir una alimentación con un contenido calórico inferior al adecuado para su edad, salvo en situaciones excepcionales y bajo un control médico estrecho.
- Durante la edad pediátrica y, dado que los niños están en crecimiento, mantener el peso corporal en muchas ocasiones significa disminuir el grado de obesidad y, por lo tanto mejorar.
- Como objetivo a medio plazo se pretende que el IMC de los pacientes se sitúe por debajo del rango de sobrepeso (IMC < Percentil 85).
- El ejercicio físico en los niños ha de ser incorporado a su vida habitual y cuando se programe, elegir uno que le resulte atractivo y, a ser posible lo pueda realizar en grupo.
- Han de plantearse metas alcanzables a medio plazo y de forma consensuada, especialmente con los adolescentes.

La metformina es el único antidiabético oral aprobado para pacientes con DM2 de edad superior a 10 años. Sin embargo, no existen datos que hayan valorado la eficacia de dicha droga en la prevención del desarrollo de DM2 en pacientes pediátricos obesos con prediabetes y no está autorizada con esta indicación.

Para finalizar, Imperatore G y cols ⁽⁶⁹⁾ estiman que la prevalencia de DM2 en población americana de edad inferior a 20 años se cuadruplicará en el año 2050 respecto a 2010 (22.820 casos en 2010 y 84.136 en 2050), según las cifras existentes y la evolución de la

obesidad exógena en su población. La estimación más optimista augura un incremento notable de personas jóvenes afectas de DM2 y, por lo tanto, su prevención ha de seguir siendo una prioridad de salud pública. Para ello se han de establecer estrategias eficaces de prevención de la obesidad infantil y de intervención primaria en niños y adolescentes obesos con riesgo de desarrollar una DM2.

6. CONCLUSIONES

La prediabetes afecta a un porcentaje elevado de la población y se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar DM2. Sin embargo, es posible retroceder de un estado prediabético a los valores normales de glucosa en sangre.

El cribado oportunista en grupos de riesgo o bien en dos etapas, mediante el test FINDRISC, aunque no ha demostrado beneficios en términos de morbilidad, puede contribuir a detectar casos de prediabetes y a prevenir la DM2 y probablemente sus complicaciones crónicas. La detección y tratamiento precoz con cambios en los estilos de vida puede prevenir la aparición de DM2 y es una intervención coste-efectiva. En situaciones de riesgo muy elevado (IMC $\geq$ 35 Kg/m² y edad < 60 años) podría ser útil el tratamiento farmacológico coadyuvante con metformina, aunque ningún fármaco tiene aprobada esta indicación.

ABREVIATURAS

ACT-NOW: Actos Now for the prevention of diabetes
 ADA: American Diabetes Association
 ACSM: American College of Sports Medicine
 CANOE: Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus
 DM2: diabetes mellitus tipo 2
 DREAM: Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication
 DPP: Diabetes Prevention Program
 DPS: Diabetes Prevention Study
 ECA: ensayo clínico aleatorizado

FCmax: frecuencia cardíaca máxima
 FRCV: factor de riesgo cardiovascular
 GB: glucemia basal
 GBA: glucemia basal alterada
 IMC: índice de masa corporal
 ITG: intolerancia a la glucosa
 NAVIGATOR: Long-term Study of Nateglinide+ Valsartan to Prevent or Delay Type II Diabetes Mellitus and Cardiovascular Complications
 NICE: National Institute for Health and Care Excellence
 ORIGIN: Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 REE: ritmo estimado en esfuerzo
 RPC: reglas de predicción clínica
 RR: ritmo en reposo
 STOP-NIDDM: STOP-Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus
 TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa
 XENDOS: XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects

Referencias Bibliográficas

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1):S81-S90
- NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38 guidance.nice.org.uk/ph38. 2012.
- Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010; 42(Suppl 1): S3-36.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.esStudy. *Diabetologia* 2012; 55:88-93.
- Pottie K, Jaramillo A, Lewin G, Dickinson J, Bell N, Brauer P et al. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. *CMAJ*. 2012; 184(15):1687-96.
- Simmons RK, Rahman M, Jakes RW, Yuyun MF, Niggebrugge AR, Hennings SH, et al. Effect of population screening for type 2 diabetes on mortality: long-term follow-up of the Ely cohort. *Diabetologia*. 2011; 54 (2): 312-9.
- Klein Woolthuis EP, de Grauw WJ, van Keeken SM, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, et al. Vascular outcomes in patients with screen-detected or clinically diagnosed type 2 diabetes: Diabscreen study follow-up. *Ann Fam Med*. 2013; 11 (1): 20-7.
- Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9855): 1741-8.
- Park P, Simmons RK, Prevost AT, Griffin SJ. Screening for type 2 diabetes is feasible, acceptable, but associated with increased short-term anxiety: a randomised controlled trial in British general practice. *BMC Public Health*. 2008 Oct 7;8:350. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-350>.
- Eborall HC, Griffin SJ, Prevost AT, Kinmonth AL, French DP, Sutton S. Psychological impact of screening for type 2 diabetes: controlled trial and comparative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. *BMJ*. 2007; 335 (7618): 486.
- Franch Nadal J, Artola Menendez S, Díez Espino J, Mata Cases M. Evolucion de los indicadores de calidad asistencial al diabetico tipo 2 en atencion primaria (1996-2007). Programa de mejora continua de calidad de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atencion Primaria de la Salud. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135 (13) :600-7. *Epub* 2009/09/22.
- Wagh NR, Shyangdan D, Taylor-Phillips S, Suri G, Hall B. Screening for type 2 diabetes: a short report for the National Screening Committee. *Health Technol Assess*. 2013; 17(35):1-90. <http://dx.doi.org/10.3310/hta17350>.
- Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2011; 343: d7163.
- Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev*. 2011; 33(1): 46-62.
- Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ*. 2012; 345: e5900.
- Soriguer F, Valdés S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, et al. [Validation of the FINDRISC (FINnish Diabetes Risk SCore) for prediction of the risk of type 2 diabetes in a popula-

- tion of southern Spain. Pizarra Study]. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138 (9): 371-6.
17. Costa B, Barrio F, Piñol JL, Cabré JJ, Mundet X, Sagarra R, et al. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med*. 2013; 11:45.
18. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Piñol JL, Cos X, Solé C et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia*. 2012; 55 (5): 1319-28.
19. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800-81.
20. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Díaz-Cadorniga F. HbA(1c) in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: The Asturias study (1998-2005). *Diabetes Metab*. 2011;37(1):27-32.
21. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753-9.
22. de la Hera JM, García-Ruiz JM, Martínez-Cambor P, Martín M, Tellería AL, Corros C et al. Real incidence of diabetes mellitus in a coronary disease population. *Am J Cardiol*. 2013;111(3):333-8.
23. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014; 11(3):133-73
24. World Health Organization (WHO) 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. 14 January 2006. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=1
25. World Health Organization (WHO) 2011. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Systematic review. WHO/NMH/CHP/CPM/111 [Internet]. 2011. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf?ua=1
26. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006; 49: 822-7.
27. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (1): S14-S80.
28. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. Published online December 18, 2013. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
29. Viscogliosi G, Cipriani E, Liguori ML, Marigliano B, Saliola M, Ettorre E, et al. Mediterranean dietary pattern adherence: associations with prediabetes, metabolic syndrome, and related microinflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11(3): 210-6.
30. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005270. DOI: 10.1002/14651858. CD005270.
31. Umpiérrez GE y Pasquel FJ. Primary prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention in primary care setting. *Rev Clin Esp* 2014;214:79-82.
32. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*. 1991;34:891-8.
33. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-44.
34. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Grong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1783-90.
35. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type

- 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
36. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al., Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673-9.
37. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
38. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-86.
39. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 152-62.
40. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-97.
41. Sagarra R, Costa B, Cabré JJ, Solà-Morales O, Barrio F; el Grupo de Investigación DE-PLAN-CAT/PREDICE. Coste-efectividad de la intervención sobre el estilo de vida para prevenir la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp* 2014;214:59-68.
42. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al, for the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-90.
43. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012; 16 (33): 1-236, iii-iv.
44. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159 (8): 543-51.
45. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014; 37(4): 922-33
46. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2102-7
47. Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, Longterm effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54:300-7.
48. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474-80
49. Assal JP, Lacroix A. L'éducation thérapeutique des patients. Nouvelles approches de la maladie chronique. Editions Vigot. Paris 1998.
50. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. 2012 Standards Revision Task Force. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care* 2014; 37 (suppl 1): S144-53
51. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lea & Febiger; 2000
52. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Singh MA, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: A position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport* 2012; 15 (1): 25-31.
53. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired

- fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
54. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011; 364 (12): 1104-15.
55. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010; 376: 103-11.
56. Chiasson J, Josse R, Gomis G, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2072-7.
57. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4): 319-28.
58. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events.. *N Engl J Med* 2010; 362:1463-76.
59. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-61.
60. Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012; 46(4): 469-76.
61. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22 (2): 345-54.
62. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23:381-9.
63. Baranowski T, Find all citations by this author (default).Or filter your current search Cooper DM, Find all citations by this author (default).Or filter your current search Harrell J, Find all citations by this author (default).Or filter your current search Hirst K, Find all citations by this author (default). Kaufman FR, Goran M, et al. Presence of diabetes risk factors in a large U.S. eighth-grade cohort. *Diabetes Care* 2006; 29 (2): 212-7Or filter your current search Find all citations in this journal (default).Or filter your current search
64. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Grüters A. Type 2 DM and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no longer restricted to minority groups”. *Eur J Endocrinol*. 2004; 15 (2):199-206.
65. López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. López-Capapé M,et al. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155 (2): 313-9.
66. Aguayo A, Vela A, Aniel-Quiroga A, Blarduni E, Fernández C, Grau G, et al. Absence of diabetes mellitus type 2 in obese children and adolescents in the North of Spain. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26 (1-2): 25-9.
67. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WT, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 2005; 28 (4): 902-9.
68. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E y Grupo Colaborador. Estudio Transversal Español de Crecimiento 2008. Pfizer SA, 2008. Ed. Gráficas Hercu, SL. ISBN: 978-84-612-3046-4.
69. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, Case D, Dabelea D, Hamman RF, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged 20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care* 2012; 35: 2515-20.

Anexo 1. SISTEMA GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) de evaluación de las evidencias y recomendaciones (<http://www.gradeworkinggroup.org/>)

Dirección:
A FAVOR: Los efectos deseados de una intervención frente a otra intervención superan los efectos indeseados. EN CONTRA: Los efectos indeseados de una intervención frente a otra intervención superan los efectos deseados
Fuerza
FUERTE: Disponemos de una confianza alta respecto a un balance favorable de los efectos deseables frente a los indeseables de una intervención frente a otra. DEBIL: Existen dudas sobre el balance entre los efectos deseables y los indeseables de una intervención frente a otra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA
ALTA: Confianza alta en que la estimación del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real. MODERADA: Es probable que la estimación del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales. BAJA: La estimación del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real. MUY BAJA: es muy probable que la estimación del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

Anexo 2. TEST DE FINDRISC. Tomado de la página web de revista Diabetes de la Sociedad Española de Diabetes. Disponible en: www.revistadiabetes.org/test.asp.

Seleccione una opción de cada una de las preguntas y pulse el botón "Calcular riesgo" para calcular la suma de los puntos. Se le indicará el resultado según la escala de riesgo.	
1. Edad	
☐ Menos de 45 años ☐ Entre 45-54 años ☐ Entre 55-64 años ☐ Más de 64 años	
2. Índice de masa corporal (IMC)	
☐ Menos de 25 Kg/m ² ☐ Entre 25-30 Kg/m ² ☐ Más de 30 Kg/m ²	
3. Perímetro de la cintura medido a la altura del ombligo	
VARONES ☐ Menos de 90 cm ☐ Entre 90-102 cm ☐ Más de 102 cm MUJERES ☐ Menos de 80 cm ☐ Entre 80-88 cm ☐ Más de 88 cm	
4. ¿Normalmente practica usted 30 minutos cada día de actividad física en el trabajo y/o en su tiempo libre (incluida la actividad diaria normal)?	
☐ SÍ ☐ NO	
5. ¿Con cuánta frecuencia come usted vegetales o frutas?	
☐ Todos los días ☐ No todos los días	
6. ¿Ha tomado usted medicación para la hipertensión con regularidad?	
☐ NO ☐ SÍ	
7. ¿Le han encontrado alguna vez niveles altos de glucosa en sangre, por ejemplo, en un examen médico, durante una enfermedad, durante el embarazo?	
☐ NO ☐ SÍ	
8. ¿A algún miembro de su familia le han diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2)?	
☐ NO ☐ SÍ: Abuelos, tíos o primos-hermanos (pero no: padres, hermanos o hijos) ☐ SÍ: Padres, hermanos o hijos	
Escala de riesgo total	
..... puntos Si tiene entre 50 y 69 años y su puntuación en este test es MAYOR DE 14 Usted debe ponerse en contacto con el Centro de Salud que le corresponda para que le hagan una valoración médica de su riesgo de diabetes, y le den información más detallada sobre cómo evitarla o retrasarla. Igualmente corregir enfermedad y otras expresiones según el riesgo.	

Atenuación del crecimiento en niños con profunda discapacidad. Reflexiones éticas a propósito de dos casos

Ignacio Díez López¹, Elizabeth Blarduni Cardón², María Chueca Guindulain³, María Victoria Borrás Pérez⁴, Lidia Castro Feijóo⁵, Gertrudis Martí Aromir⁶, Pilar Terradas Mercader⁷, Isolina Riaño Galán⁸

**Pediatria Endocrino. HU de Alava. Vitoria, Álava (España)*

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

²Servicio de Pediatría. Hospital de Zumarraga. Zumarraga, Guipuzkoa (España)

³Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra (España)

⁴Servicio de Pediatría. Hospital General de Granollers. Granollers, Barcelona (España)

⁵Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (España)

⁶Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Manresa, Barcelona (España)

⁷Servicio de Pediatría. Pius Hospital de Valls. Valls, Barcelona (España)

⁸Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés, Asturias (España)

Resumen

El uso de fármacos fuera de ficha técnica plantea conflictos de tipo ético. Este artículo presenta dos casos clínicos de pacientes con discapacidad severa, donde el uso de estrógenos exógenos se postuló como tratamiento para atenuar el crecimiento. Se realiza una revisión bibliográfica y discusión actual de esta problemática.

Palabras clave: Bioética, pubertad precoz, tumores, "uso fuera de indicación autorizada", estrógenos

Key Words: Bioethics, precocious puberty, tumors, off label, estrogen

Introducción

Las decisiones que tenemos que tomar en la actividad profesional inciden de forma directa en la vida,

la integridad física y la salud de las personas; decisiones que en muchas ocasiones deben tomarse en poco tiempo y bajo la presión de diversos factores implicados en el proceso asistencial ⁽¹⁾. Esto se complica cuando los clínicos difieren acerca de las opciones de tratamiento o las estrategias diagnósticas de un proceso ⁽²⁾, y por ello, ante un mismo problema varios profesionales podrían adoptar actitudes diferentes ⁽³⁾, ya que en la toma de decisiones influyen no solamente los datos biológicos, los hechos, sino también los valores.

Para que una decisión sanitaria sea correcta debería tener en cuenta los valores del paciente, y su familia, de los profesionales y de la sociedad. Es fundamental que la decisión se apoye no solo en la evidencia científica sino también en unos criterios éticos adecuados, con el objetivo de cuidar y proteger la salud del paciente, el cual ha de prestar su consentimiento tras recibir toda la información necesaria. Además, en pediatría, debido a la edad de los pacientes, la actuación tiene particularidades, puesto que el consentimiento lo dan los padres por representación ^(2,3).

Presentamos dos casos con un nexo común, la decisión o no de utilizar un fármaco relativamente familiar para el endocrinólogo pediatra, pero cuyo uso se plantea fuera de indicación autorizada ^(4,5). Se realiza un análisis desde el punto de vista ético.

Correspondencia:

Ignacio Díez López
Pediatria Endocrino, HU de Alava, C/Jose Atxotegui s/n
(Servicio de pediatría, 1º planta) (HU Araba-sede Txagorritxu),
01009, Vitoria, Álava, España
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.net
E-mail: idlcorreio@hotmail.com

Tabla 1. Evolución de los datos antropométricos: longitud, maduración ósea (estimación según método de Grewlich y Pyle) y predicción de talla adulta (según método de Bayley-Pinneau) durante el tratamiento.

Fecha	Edad	Longitud	Edad Ósea	Predicción
24/04/2007	8 años 5 meses	120 cm	8 años 10 meses	152,15
04/03/2008	9 años 4 meses	129 cm	10 años	149,65
02/06/2009	10 años 7 meses	138 cm	12 años	153,16
11/09/2012	13años10 meses	143 cm	15 años	145,03

Caso1

Niña de 8 años diagnosticada a los cinco años de un tumor cerebral tipo glioblastoma de localización temporal profunda/supraselar, poco agresivo pero de muy difícil abordaje quirúrgico. Fue intervenida quirúrgicamente presentando complicaciones (múltiples sangrados e HIC secundaria) que obligaron a re-intervenir y poner una válvula de derivación V-P. La niña queda en un estado clínico de deterioro cognitivo severo considerado neurológicamente irreversible y solo se comunica con el entorno mediante gestos, sonrisas y llanto. El tratamiento con radioterapia provoca un déficit total de TSH, ACTH y parcial de GH, requiriendo tratamiento sustitutivo con L-tiroxina e hidrocortisona; al existir sospecha de persistencia de restos tumorales no se sustituye el déficit de GH.

La niña permanece encamada o en silla de ruedas semi-inclinada, alimentada a base purés, y no controla esfínteres. Acude con frecuencia a los servicios de urgencias, precisando en ocasiones hospitalización por cuadros respiratorios. Tiene tendencia progresiva hacia la obesidad debido al uso de corticoides, al encamamiento y a que el proceso tumoral afecta al hipotálamo. Ha ganado 15 Kg en un año, a pesar del control dietético. A la edad de 8 años su peso es de 48 Kg (+3,1 SDS) y mide 130 cm (+0,2 SDS), siendo su talla genética 163 cm (-0,25 SDS). Los estudios analíticos para control de sus déficits indican correcta sustitución hormonal, con gonadotropinas en valores prepuberales (FSH 0,2 y LH 0,1 mUI/dl)

Los padres conocedores del problema de su hija solicitan el uso estrógenos para desencadenar la pubertad en este momento, con el fin de limitar el crecimiento y facilitar su cuidado. No se llega a instaurar el tratamiento porque la paciente sufre un cuadro de abdomen agudo con pancreatitis y fallece.

Caso 2

Niña de 9 años de edad afecta de parálisis cerebral grave. Sus padres solicitan a la pediatra limitar la talla final de su hija con el objetivo de facilitar su cuidado.

La niña mantiene una rigidez casi completa que dificulta su manejo y un cuadro asociado de epilepsia (síndrome de Lennox Gastaut) de difícil control con convulsiones diarias a pesar del tratamiento médico. La interacción con el medio y las personas parece mínima, no habla, no se sabe si oye y no responde a la mayoría de estímulos, si bien la madre refiere que responde a las caricias. Se alimenta por vía oral con una dieta correcta administrada por su familia y solo ha presentado problemas médicos asociados de esofagitis leve y un único ingreso hospitalario por neumonía.

Los padres, de edad media y buen nivel social, se ocupan personalmente del cuidado de su hija con ayuda de los abuelos y de un hermano mayor que ella. Se constata gran dedicación y esfuerzo para buscar el bienestar de la niña. Se han realizado intervenciones ortopédicas correctoras fuera del país. Es trasladada semanalmente para tratamiento rehabilitador a un centro especializado.

Su talla genética es de 167,5 cm, si bien los padres están informados de que probablemente no alcance dicha talla por los múltiples factores que su enfermedad provoca. No obstante, se manifiestan siempre dispuestos a realizar el tratamiento considerando que una reducción de la talla, cualquiera que sea, facilitará su cuidado. La familia dispone de un nivel económico suficiente para atender todas las necesidades que requiere el cuidado de su hija; asimismo siempre han contado con apoyo psicológico y han sido informados exhaustivamente sobre todos los aspectos referidos al tratamiento.

El problema fue presentado en el Comité de Ética Asistencial de referencia, quienes realizan un análisis pormenorizado de los hechos particulares, los valores en conflicto y los deberes, desde los principios y las consecuencias, y tras prudente deliberación estiman como beneficioso para la niña acceder al tratamiento solicitado por la familia para conseguir una atenuación de su crecimiento.

A los 8 años 5 meses se inicia el tratamiento con etinil-estradiol en solución acuosa (fórmula magistral) inicialmente a 100 ng/kg/día, con aumento progresivo. La talla inicial era de 120 cm (-2,1 SDS)

Tabla 2. Cronología de los datos de densidad mineral ósea (DMO).

Fecha	Edad	DMO cadera	Z-score	DMO Columna	Z-score
14/04/2009	10 años 5 meses	0.5276 g/cm ²	-1.52	0.4839 g/cm ²	-0.65
16/02/2012	13 años 3 meses	0.5008 g/cm ²	-1.72	0.6439 g/cm ²	-0.91

y peso de 21 kg (- 1,47 SDS). En la tabla 1 se recogen los datos evolutivos de longitud, edad ósea y estimación del pronóstico de talla adulta. Dadas las características de la niña, la evaluación desde el punto de vista auxológico se ha hecho siempre por los mismos exploradores, midiendo la longitud sobre superficie dura para conseguir el máximo de precisión posible.

Durante su tratamiento se observa una reducción progresiva de la predicción de la talla adulta, alcanzando una talla definitiva de 143 cm.

Otras variables antropométricas fueron difíciles de evaluar, debido a la situación física de la niña; no obstante, no se puso en evidencia un incremento significativo del peso. Los resultados de la densidad mineral ósea expresados en Z- score, se reflejan en la tabla 2.

No hubo aumento del número de crisis convulsivas ni de su intensidad en relación con el tratamiento.

Durante el seguimiento se realizaron ecografías ginecológicas y controles bioquímicos para descartar posibles complicaciones del tratamiento (trombosis venosas, hiperprolactinemia o patología de cuello cervical). En los controles posteriores se ha podido comprobar que permanece en una situación clínica similar, no presenta mayor labilidad emocional y se ha conseguido el efecto perseguido sin lamentar efectos secundarios no deseados.

Discusión

El seguimiento de pacientes con profunda discapacidad neurológica plantea problemas éticos ^(11,12). En los casos expuestos se concreta en la solicitud de los padres de administrar estrógenos para conseguir el cierre las epífisis óseas, señal del final del crecimiento óseo, con el fin de limitar el crecimiento físico de sus hijas. En ambos casos, a los clínicos responsables les suscitó el interrogante de si se debe administrar un tratamiento "no indicado" que va a limitar el crecimiento y por consiguiente la estatura a una paciente con grave daño cerebral, para facilitar su cuidado por parte de los padres ^(4,6).

En realidad lo que subyace en esta pregunta es un conflicto de valores:

1) No dañar a la paciente (principio de no maleficencia) y/o determinar si interferir de forma voluntaria en su desarrollo es un perjuicio.

2) Respetar el deseo de los padres de adelantar un proceso biológico con un tratamiento que teóricamente podría facilitar el cuidado y manejo de su hija (principio de autonomía).

Al médico le anima el principio de no maleficencia en sus dos vertientes; por un lado no dañar a la paciente con este tratamiento, y por otro, intentar su máximo beneficio sin realizar prácticas que no se correspondan con la *lex artis* (o buen hacer) o que vayan en contra de la legislación vigente ^(4,5). En este sentido, su obligación consiste en asesorarse mediante consulta a otros profesionales especialistas y a la evidencia científica actual de cuáles son los efectos y riesgos del tratamiento ⁽⁶⁾. El profesional sanitario es quien debe determinar, si dicho tratamiento es maleficente o no, en este caso concreto y situación.

En definitiva, debemos valorar si dicho tratamiento puede considerarse indicado, no indicado o contraindicado ^(4,5). Entre la indicación y la contraindicación hay un amplio espacio, el de la no indicación. Es importante distinguir entre estos dos últimos términos, no indicación y contraindicación, porque las obligaciones morales no son las mismas. Las acciones contraindicadas son aquellas en las que el riesgo es claramente superior al beneficio ^(5,6). El médico no puede llevar a cabo nada contraindicado, incluso aunque se lo pida el paciente o sus representantes; se considera maleficente y es catalogado este hecho de mala práctica clínica. Pero sí puede realizar, en una persona debidamente informada y competente, una práctica no indicada a petición expresa de ésta ^(2,3). No obstante, la línea entre la no indicación y la contraindicación no es absolutamente precisa. Se trata de juicios prudentiales, en los que juega un gran papel la ponderación de riesgos y beneficios.

En la práctica clínica, hay pocas situaciones en las que se pueda decir con absoluta certeza cuál será el resultado de un tratamiento ^(1,3). A pesar de ello, es necesario hacer pronósticos y adecuar a estos, los medios terapéuticos, intentando disminuir la incertidumbre inherente a la práctica médica y a la vida misma ⁽⁶⁾. Es preciso determinar la relación entre beneficios esperados con el tratamiento y los

riesgos previsibles. La incertidumbre de la aparición de los efectos secundarios no justifica por sí mismo el rechazo al tratamiento ante los posibles beneficios ^(4,6).

La experiencia en el manejo de los fármacos que activan la pubertad, especialmente en niñas mayores de 12 años, es amplia, estando bien documentados los riesgos y los beneficios de su uso también en talla alta ^(7,12). No ocurre así en su uso para adelantar la pubertad con el fin de disminuir la talla final, tal y como se pretende en los casos expuestos; si bien algunos autores apuntan el uso de estrógenos como herramienta terapéutica para modular la talla final ⁽¹³⁾, sin estar establecido cual debe ser el momento de inicio del tratamiento, ni su duración.

Los principales efectos del tratamiento con estrógenos son el adelanto de la pubertad, con la aparición de los caracteres sexuales secundarios, y el comienzo de la menstruación ^(7,8). Otros efectos secundarios probables son tensión mamaria, reacciones locales, prurito, leucopenia, irritabilidad y dolor de cabeza, retención de líquidos, disminución de la tolerancia a la glucosa, náuseas, cefalea, mareos, vértigos y síntomas depresivos. Además, se sabe que pueden aumentar discretamente el riesgo de trombosis venosa, y el desarrollo de tumores (prolactinoma y cáncer de cuello cervical) lo que no supondrían en sí mismos una contraindicación para el tratamiento ^(9,12). Otro efecto secundario que podría tener trascendencia en estos casos es el supuesto efecto epileptógeno de los estrógenos. La bibliografía revisada muestra resultados divergentes: algunos refieren empeoramiento o aparición de epilepsia asociado al tratamiento, mientras que otros conceden un papel protector a los estrógenos con disminución o desaparición de los ataques ^(8,9).

Un estudio reciente indica que el preparado con menos efectos secundarios y por tanto de uso más seguro es el 17- β -estradiol ⁽¹¹⁾, siendo la mejor elección en estos casos ⁽¹⁶⁾.

La edad de las pacientes y su situación de grave deterioro mental y cognitivo no deja lugar a dudas acerca de su incapacidad para intervenir en la toma de decisiones, por lo que se deben tomar decisiones por representación ⁽¹⁴⁾. El problema radica en determinar en qué consiste ese "mayor bien" y a quién corresponde determinarlo. En principio, y como regla general, son los padres los responsables de tomar decisiones por representación, puesto que ellos son los más interesados en buscar el mayor bienestar del menor (aunque puedan existir excepciones) ^(1,2); en los casos presentados, los profesionales responsables de su asistencia no dudan de que los padres han realizado y están realizando el máximo esfuerzo por conseguirlo, y que el "mayor interés" de sus hijas no afecta únicamen-

te a la dimensión física sino también a la dimensión psíquica y emocional.

La reducción de la talla definitiva sería un efecto beneficioso para los padres y, consecuentemente, en las niñas. Posibilitaría un manejo más sencillo en su cuidado al facilitar los cambios posturales, la movilización pasiva y los cuidados de higiene. La mejora de este aspecto, "cuidar al cuidador" ^(8,12), redundaría en beneficio de las pacientes. La relación "padres/hija" puede considerarse una simbiosis, resultando difícil deslindar los efectos beneficiosos para los padres del de sus hijas. En este sentido, informados los padres de la posibilidad de aparición de ciertos efectos secundarios al igual que ocurre con otros tratamientos- el principio de autonomía y de beneficencia quedarían unidos, ya que se trata de menores incapaces y sería responsabilidad de los padres tomar la decisión más acorde con sus valores ^(1,2).

Cuando una acción no está claramente contraindicada, no son los médicos quienes tienen la capacidad de decisión, sino los padres ^(2,3). Además de ser sus representantes legales, ellos son los que tienen que cuidar a su hija el resto de su vida, y por tanto es lógico que dependa de ellos la decisión. Se plantea el problema de cómo determinar el contenido de la beneficencia en el caso de los menores e incapaces. El hecho se vuelve si cabe más significativo en el caso de personas afectas con minusvalías ⁽¹⁴⁾. El beneficio, en la razón riesgo/beneficio, no es algo objetivo; algo que el profesional puede considerar poco beneficioso, para un paciente puede serlo en grado sumo. Cuanto mayor es la incertidumbre del beneficio, más derecho tienen a decidir ⁽⁶⁾. De esta forma, la beneficencia queda a la libre gestión de los individuos particulares y la no maleficencia a criterio técnico profesional.

También es obligación del profesional reflexionar acerca del beneficio que puede suponer una reducción de la talla final. Se podría plantear si el intento de buscar el mayor beneficio de la paciente, definido por sus padres, podría resultar una mala práctica en caso de que los resultados obtenidos no compensasen los riesgos asumidos ^(2,3). La experiencia para prevenir una talla excesivamente alta en adolescentes muestra que la reducción de talla final oscila mucho, dependiendo del momento en que se inicie el tratamiento, siendo mayor el efecto cuando se inicia de forma más precoz ⁽¹³⁾. Ello hace suponer que el beneficio estimado como pérdida de talla, será mayor con un inicio más temprano. La experiencia en el caso 2 nos hace reflexionar acerca de no demorar estos tratamientos, en caso de que su empleo se estime positivo, para que el efecto conseguido sea de la máxima eficacia. También se debe pensar si la omisión de un tratamiento del que pueden derivarse innegables beneficios en

la unidad familiar, no podría considerarse una mala práctica ⁽⁶⁾. Desde el principio de justicia, algunos se preguntarán si deberíamos ofrecer esta posibilidad a otras familias en circunstancias similares y que por diferentes razones no se hayan planteado la cuestión, pero que podrían beneficiarse de una actuación semejante.

Es importante insistir que la atenuación del crecimiento en niños con retraso mental profundo no es algo que se plantee en la práctica habitual. Se trata de algo excepcional, siendo objeto de debate desde consideraciones médicas y también desde el punto de vista ético ⁽¹⁵⁾. La mayor difusión de la información a través de las redes sociales, con información a veces no contrastada, podría suponer un aumento de la demanda de este tipo de medidas terapéuticas.

Casos como los expuestos han saltado a la luz pública en USA como el llamado "caso Ashley" ⁽¹⁷⁾. Se trataba de una niña de 6 años 7 meses con una encefalopatía grave, muy similar a nuestras pacientes. Los padres, también profesionales universitarios, solicitaban atenuar su crecimiento para movilizar mejor a la niña y proseguir su cuidado en el entorno familiar. El caso Ashley, también conocido como "ángel de la almohada", puesto que pasaba la mayor parte del tiempo apoyada y recostada en una almohada, desató gran polémica. El Hasting Center, centro acreditado mundialmente en Bioética, creo un grupo de trabajo que, tras dos años de deliberación, dada la complejidad del tema, emitió un amplio informe sobre la ética de la atenuación deliberada del crecimiento, analizando los aspectos éticos y jurídicos presentes en el citado caso ⁽¹⁸⁾. Alcanzan un compromiso moral, más que un consenso completo que sigue generando preocupación ^(19,20,21). La atenuación de crecimiento puede ser una decisión éticamente aceptable porque los beneficios y riesgos que conlleva son similares a las de otras decisiones que los padres con hijos profundamente discapacitados toman, y acerca de las que existen también desacuerdos razonables. Señalan que los profesionales e instituciones sanitarias no deberían facilitar este tratamiento simplemente porque los padres lo soliciten. Es importante establecer salvaguardas, tales como criterios de selección estrictos, y desarrollar un cuidadoso proceso de toma de decisiones, así como implicar a comités o consultores de ética. En este caso, cabe señalar que además de la administración de estrógenos para atenuar el crecimiento, sometieron a su hija a mastectomía e histerectomía para evitar los sangrados menstruales, lo cual requiere una reflexión y análisis que excede el alcance de nuestro artículo. El Grupo limitó su discusión a las terapias farmacológicas de atenuación del crecimiento y no al "Tratamiento Ashley" completo. La histerectomía fue excluida porque implica la esterilización de una

incapaz, lo que tiene una regulación jurídica muy estricta y clara al igual que sucede en España. El informe analiza la necesidad de ponderar el efecto que la aprobación de este tratamiento puede tener en la comunidad de los niños con discapacidad, en relación con el concepto de "normalidad", con la estigmatización, con el impacto en la disponibilidad de recursos sociales de apoyo o con el posible uso inapropiado de estas terapias. Asimismo insiste en la dificultad de determinar cual es "el mejor interés" de estos niños. Menciona argumentos relacionados con el concepto de identidad, integridad corporal y dignidad. También aparece una reflexión muy interesante acerca del debate entre acción y omisión. Frecuentemente estos niños tienen retraso de crecimiento por una disfunción hipofisaria, sin embargo nadie trata con hormona de crecimiento, porque se considera que el déficit de crecimiento no es un problema añadido, ni siquiera fundamental, aunque pudiera aportar beneficios, al igual que aducen los padres de Ashley en su petición; entonces, se preguntan por qué si eso se considera aceptable, se cuestiona una búsqueda activa y deliberada de ese mismo resultado. Otro punto de análisis es el problema de la toma de decisiones compartidas en situación de incapacidad, es decir, el problema de los criterios de representación. Finalmente, señalan la necesidad de mecanismos de seguridad, incluyendo el papel de los Comités de Ética y la posible consideración de este plan de tratamiento como terapia en proceso de investigación.

Por último, es necesario analizar el marco legal de las actuaciones. Atender a la petición de usar estrógenos para reducir la talla definitiva de una niña en estas circunstancias no parece entrar en contradicción con ninguna norma. Se trataría del uso de una medicación fuera de ficha técnica o en condiciones diferentes de las autorizadas y que está oportunamente detallado en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales ⁽⁵⁾. Como en todo uso de un tratamiento fuera de la ficha técnica se debe realizar un adecuado proceso de consentimiento informado y dejar constancia en la historia clínica de todo el procedimiento que ha llevado a la toma de esta decisión. También se han de notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre, así como respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

Conclusiones

Consideramos de interés suscitar la reflexión sosegada y prudente sobre situaciones como las que plantean los casos expuestos. En ellos, después

de un análisis pormenorizado y valoradas todas las circunstancias, se consideró razonable aceptar la petición de sus padres. Esto no significa que consideremos que dicha actuación sea generalizable a otros casos. Los profesionales e instituciones sanitarias no deberían facilitar este tratamiento simplemente porque unos padres lo soliciten. Reiteramos en la importancia de establecer salvaguardas que garanticen un cuidadoso proceso de toma de decisiones y la oportunidad de solicitar el asesoramiento de los comités de ética asistencial.

Además es preciso promover que se proporcione a las familias las ayudas sociales, económicas y técnicas para que puedan facilitar el mejor cuidado de estos pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Med Clin (Barc)* 2001;117:18-23
2. Gracia D. Problemas éticos en medicina. *Cuestiones morales* 1996:271-290.
3. Gracia Guillén D. De la bioética clínica a la bioética global: treinta años de evolución. *Acta Bioética* 2002;8:27-39
4. Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin* 2009;133:425-426. http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7032&revistaid=2
5. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio (BOE del 20 de julio de 2009), por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. <http://www.semn.es/pdf/boejulio.pdf>
6. Kerr J, Congeni JA. Esteroides androgénicos anabolizantes: uso y abuso en los pacientes pediátricos. *Clin Ped N Am* 2007;54:771-786
7. Di Luigi L, Romanelli F, Lenzi A. Androgenic-anabolic steroids abuse in males. *J Endocrinol Invest* 2005;28(Suppl 3):81-4.
8. Straus RH, Liggett MT, Lanese RR. Anabolic steroid use and perceived effects in ten weight trained women athletes. *JAMA* 1985;253:2871-3.
9. Miles JW, Grana WA, Egle D, Min KW, Chitwood J. The effect of anabolic steroid use on the biomechanical and histologic properties of rat tendon. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:411-22.
10. Rogol AD, Yesalis CE. Anabolic-androgenic steroids and the adolescent. *Pediatr Ann* 1992;21:175-88.
11. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2012. Estrógenos. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>.(consultado en Marzo 2014)
12. Dickinson BP, Mylonakis E, Strong LL, Rich JD. Potential infections related to anabolic steroid injection in young adolescents. *Pediatrics* 1999;103:694
13. Edouard T, Pienkowski C, Tauber M. Risks and benefits of estrogen treatment for tall stature girls. *Arch Pediatr*. 2009;16:588-90.
14. Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (13 de diciembre de 2006) Disponible en <http://www2.ohchr.org/spanish/law/disabilities-convention.htm> [consultado el 2 de diciembre de 2014]
15. Allen DB, Kappy M, Diekema D, Fost N. Growth-Attenuation Therapy: Principles for Practice. *Pediatrics* 2009;123:1556-1561.
16. Gunther DF, Diekema DS. Attenuating growth in children with profound developmental disability. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1013-7.
17. Gibbs N. "Pillow Angel Ethics." *Time* 07 January, 2007. <http://www.time.com/time/nation/article/0,8599,1574851,00.html>
18. Wilfond BS, Miller PS, Korfiatis C, Diekema DS, Dudzinski DS, Goering S, and the Seattle Growth Attenuation and Ethics Working Group. Navigating Growth Attenuation in Children with Profound Disabilities: Children's Interests, Family Decision-Making, and Community Concerns. *Hastings Center Report* 2010;40:27-40.
19. Diekema DS, Fost N, Ashley revisited: a response to the critics. *Am J Bioeth* 2010;10:30-44.
20. Asch A, Stubblefield A. Growth attenuation: good intentions, bad decision. *Am J Bioeth* 2010;10:46-8.
21. Liao SM, Savulescu J, Sheehan M. The Ashley Treatment: best interests, convenience, and parental decision-making. *Hastings Cent Rep* 2007;37:16-20.

Documento de posicionamiento: Disforia de Género en la infancia y la adolescencia. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GIDSEEN)

Isabel Esteve de Antonio¹, Nuria Asenjo Araque², Felipe Hurtado Murillo³, María Fernández-Rodríguez⁴, Ángela Vidal Hagemeyer⁵, Óscar Moreno-Pérez⁶, María Jesús Lucio Pérez⁷, Juan Pedro López Siguero⁸, Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (GIDSEEN).*

¹Endocrinología y coordinación, Unidad de Transexualidad e Identidad de Género. Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica. Málaga (España)

²Psicología. Unidad de Identidad de Género. Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España)

³Psicología. Unidad de Identidad de Género. Hospital Dr. Peset. Valencia (España)

⁴Psicología. Unidad de Transexualidad e Identidad de Género. Hospital San Agustín. Avilés, Asturias (España)

⁵Psicología. Unidad de Identidad de Género. Hospital Clínic. Barcelona (España)

⁶Endocrinología y Unidad de Identidad de Género. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante (España)

⁷Sociología. Unidad de Identidad de Género. Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España)

⁸Pediatría. Unidad de Transexualidad e Identidad de Género. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga (España)

*Grupo Formado por:

Almaraz MC. (Andalucía), Álvarez-Diz JA. (Asturias), Asenjo N. (Madrid), Audi L. (Cataluña), Becerra A. (Madrid), Esteve I. (Andalucía), Fernández-Rodríguez M. (Asturias), Gómez-Balaguer M. (C. Valenciana), Gómez-Gil E. (Cataluña), Hurtado F. (C. Valenciana), López-Siguero JP. (Andalucía), Martínez-Tudela J. (Andalucía), Moreno-Pérez O. (C. Valenciana), Pérez-Luis, J. (Canarias), Rodríguez-Molina JM. (Madrid), Sanisidro C. (Aragón), Toni M. (Navarra), Vázquez-San Miguel F. (País Vasco), Vidales A. (Castilla-León), Vidal A. (Cataluña).

La publicación ya ha sido aceptada por Endocrinología y Nutrición (Ref. ENDONU-D-15-00039) y también ha sido remitida para publicación en Anales de Pediatría y revista de la Sociedad Española de Psicología y de Sexología.

Resumen

La disforia de género (DG) en la infancia y adolescencia es una condición compleja, siendo importante la detección precoz y el tratamiento integral, ya que con

ello se mejora la calidad de vida, disminuye la comorbilidad mental y la propia DG. En este documento de posicionamiento, el Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología (GIDSEEN), integrado por especialistas de Endocrinología, Psicología, Psiquiatría, Pediatría y Sociología, establece unas recomendaciones sobre la evaluación y tratamiento de la DG en niños y adolescentes. El manejo interdisciplinar de la DG debe llevarse a cabo en unidades con equipos especializados (Unidades de Transexualidad e Identidad de Género, UTIGs) y considerando que cualquier intervención sanitaria

Correspondencia:

Isabel Esteve de Antonio

E-mail: miesteva@wanadoo.es

Juan Pedro López Siguero

E-mail: lopez.siguero@gmail.com

debe seguir los principios del rigor científico, la experiencia acumulada, los principios éticos y deontológicos y la prudencia necesaria ante tratamientos crónicos, agresivos e irreversibles.

Palabras clave: *Disforia de género; infancia y adolescencia; posicionamiento.*

Abstract

Gender dysphoria (GD) in childhood and adolescence is a complex condition, early detection and comprehensive treatment is essential, because it involves an improvement in the quality of life, a decreased mental comorbidity and improves GD. In this position statement, Gender Identity and Sexual Development Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (GIDSEEN), composed by specialists in Endocrinology, Psychology, Psychiatry, Pediatrics and Sociology, sets out recommendations on evaluation and treatment of GD in children and adolescents. Interdisciplinary management of GD should be carried out in specialized units (UTIGs), considering that any clinical intervention should follow the principles of scientific rigor, experience, ethical and deontological principles and the necessary caution in front of chronic, aggressive and irreversible treatments.

Key Words: *Gender dysphoria; childhood and adolescence; statement.*

INTRODUCCIÓN

La discordancia entre la identificación de género sentida y el sexo asignado y de crianza, produce un sentimiento disfórico que puede manifestarse en diferentes grados de intensidad en cada persona y momento vital¹. La disforia de género en la infancia y adolescencia es una condición compleja y asociada a intenso malestar, siendo por ello de suma importancia la detección precoz y el tratamiento integral, ya que así se mejora la calidad de vida, disminuye la comorbilidad mental y la propia disforia de género^{2,3}.

Un número cada vez mayor de niños/as y adolescentes, identificados como "transgénero" (incongruencia transitoria o persistente con el sexo biológico), están buscando asesoramientos y asistencia médica para conseguir cuanto antes el desarrollo de características físicas acordes a su género afirmado⁴.

El Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la Sociedad Española de Endocrinología (GIDSEEN), integrado por especialistas de Endocrinología, Psicología, Psiquiatría, Pediatría y Sociología, trabaja de forma multidisciplinar desde el año 2010 en torno a la Disforia de Género (DG) y la Diferenciación Sexual⁵. Uno de los principales objetivos de este grupo ha sido

consensuar y unificar un protocolo de evaluación y de intervención para los menores con DG basado en guías internacionales y contextualizado a la realidad del estado español, de la misma forma que han llevado a cabo otros países⁶⁻¹¹.

UNIDADES ESPECIALIZADAS INTERDISCIPLINARES

El presente documento desarrolla el posicionamiento del grupo GIDSEEN sobre la atención especializada en el ámbito sanitario de la Transexualidad y, en concreto, la necesidad de cautela para el manejo de la DG que se manifiesta en la edad infantil y adolescente. La atención a la Transexualidad e Identidad de Género, en el momento actual, se entiende como una acción interdisciplinar, dentro de unidades especializadas (UTIGs) que, desde hace más de 10-15 años, funcionan en el ámbito sanitario público nacional y en estrecho contacto con el entorno escolar, familiar y jurídico¹²⁻¹⁵. Estas unidades asumen los consensos internacionales y han sido acreditadas y evaluadas con criterios de calidad asistencial institucional.

El grupo GIDSEEN objetiva, sin embargo, que en el transcurso de los últimos años han proliferado en España "pseudounidades no oficiales" de atención a la transexualidad, tanto dentro del sistema público de salud como en el entorno privado. En concreto muchas de ellas, sin ninguna o escasa regulación, están tratando a niños y niñas, respondiendo a las demandas de sus familias, generalmente desorientadas y poco informadas sobre el modelo terapéutico más idóneo y recomendado para sus hijos e hijas.

A este respecto, la mayor parte de los profesionales que formamos las UTIGs queremos aportar nuestra reflexión continua y experiencia, con el fin de que se asegure y se regule la atención al colectivo de menores con DG. Esto podría evitar alteraciones psicológicas y físicas, en el futuro adolescente y adulto, de quienes hoy reciban un abordaje precoz y/o inadecuado.

Dichas "nuevas" unidades necesitan estar dotadas de un cuadro profesional debidamente acreditado, tanto por los organismos sanitarios oficiales, como por los colegios profesionales de cada especialidad implicada, evitando que personas sin la titulación básica suficiente, y amparándose, por ejemplo, en estudios de postgrado, puedan llevar a cabo actuaciones para las que no están autorizados.

IDENTIDAD DE GÉNERO EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Se considera que la identidad de género se conforma en los primeros años de vida. Dependiendo de los

autores se podría establecer entre el primer y el cuarto año de vida. Sin embargo, esto no significa que la identidad, ni general ni sexual, quede necesariamente cerrada y completa¹⁶⁻¹⁸. La identidad se desarrolla a lo largo de toda la vida, en función de las experiencias sociales de la persona y la identidad de género sigue el mismo camino. No es hasta los 6-7 años cuando se considera más estabilizada y siempre de acuerdo a 3 componentes, la "etiqueta de género" (realidad de ser niño o niña), "estabilidad del género" (sentimiento de que este género no va a cambiar con el tiempo) y "consistencia del género" (sentimiento de estabilidad independientemente de la apariencia física). La identidad de género se irá afianzando si este aprendizaje ocurre de forma adecuada y siempre muy relacionado con el entorno afectivo y la autoestima del menor.

Cabe destacar, que "el comportamiento de género cruzado" (a veces conocido como "rol de género") no es equivalente a la disforia de género; de hecho, la mayoría de los menores con un comportamiento no conforme con el género no resultan tener una identidad transgénero^{4,19}.

La adolescencia comienza con la pubertad y con todos los cambios que ésta supone para el organismo. Es un proceso de desarrollo endocrino y psicológico que va más allá de lo meramente corporal. Es frecuente que este periodo conlleve cierta inestabilidad, provocada por la brusquedad de los cambios y la lógica readaptación a los mismos. De ahí que la llamada "crisis de la adolescencia" no resulte rara y que, por el contrario, resulte mucho más extraño pasar por la adolescencia como algo liviano.

Pero para quien no está esperando estos cambios corporales, las expectativas sobre los mismos van a generar muchas incertidumbres ¿cómo serán los cambios?, ¿con qué intensidad se producirán?, ¿a qué ritmo?, ¿cuál será el resultado?.

En la adolescencia, como se viene exponiendo, no sólo se ocasionan modificaciones físicas, también se produce un gran desarrollo intelectual, incluyendo la aparición del pensamiento simbólico en el estadio de las operaciones formales y la autoconciencia (nunca antes de los doce años y a veces mucho más tarde).

Otro factor a tener en cuenta es la persistencia de la disforia de género. Diferentes estudios dan resultados dispares, pero hay un denominador común: la persistencia en niños es claramente menor que en adultos. Los datos de persistencia indican que una gran mayoría (80-95%) de niños prepuberales que dicen sentirse del sexo contrario al de nacimiento, no seguirá experimentando tras la pubertad la disforia de género²⁰⁻²², dificultando con ello el establecimiento de un diagnóstico definitivo en la adolescencia²³.

Por el contrario, se sabe que si la identidad cruzada continúa tras inicio de la pubertad, la DG se mantendrá en general en la edad adulta^{8,19}. Por consiguiente las valoraciones psicológicas en niños deben ser más cuidadosas aún que en adultos, deben ser realizadas por personal especializado en DG y deben evitar en lo posible intervenciones médicas dañinas o irreversibles^{16,24-26}.

ACTITUD ANTE LA DISFORIA DE GÉNERO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Dadas las consecuencias parcial o totalmente irreversibles de los tratamientos hormonales, es absolutamente necesario realizar un cuidadoso diagnóstico y una evaluación exhaustiva individualizada en Unidades especializadas^{15,27}. Debemos tener en cuenta que la identidad sexual y de género forma parte de la personalidad y ésta es un sistema dinámico que se desarrolla en relación recíproca con el medio y que incluye al mismo tiempo factores disposicionales, culturales y sociohistóricos²⁸. Por consiguiente, el profesional que realiza el diagnóstico tiene que tener una buena formación en psicopatología del desarrollo en la infancia y adolescencia, y ser competente en el diagnóstico y tratamiento de problemas mentales, además de ser un amplio conocedor de la disforia de género³.

Una vez constatada la persistencia de la DG mediante una adecuada evaluación psicológica, y objetivado el inicio de la pubertad por una evaluación endocrinológica, se puede considerar una terapia que disminuya los niveles de esteroides sexuales y la aparición de los caracteres sexuales secundarios. Estos objetivos se pueden conseguir a través del bloqueo puberal con análogos de GnRH. Hasta la fecha esta terapia con análogos es indicada con 2 requisitos para la indicación de este tratamiento, ser mayor de 12 años y presentar estadio puberal igual o superior al II de Tanner; a partir de los 16 años se incorpora progresivamente la terapia cruzada con esteroides sexuales. Es obligado informar al menor y a sus tutores de los efectos de estos tratamientos sobre la fertilidad y la maduración psicoemocional, y también respecto a la complejidad y limitaciones de las futuras cirugías genitales reconstructivas^{15,20,27}.

La escasez de datos de eficacia y seguridad a largo plazo de las terapias en menores hace necesaria una evaluación cercana por grupos experimentados en DG, ya que los ensayos clínicos no se han considerado éticos.

Todo lo anterior exige que la atención a la DG sea precedida por un diagnóstico, con seguimiento suficiente, en un marco de equipos multidisciplinares y con un protocolo específico registrado por los organismos competentes.

Cualquier intervención sanitaria debe seguir los principios del rigor científico, la experiencia acumulada, los principios éticos y deontológicos y la prudencia necesaria ante tratamientos crónicos, agresivos e irreversibles. Estos tratamientos a menores tienen además el problema añadido de estra huérfanos, por el momento, de un marco legal explícito.

Al poner de manifiesto esta realidad, como grupo de trabajo especializado y que representa a la mayoría de los profesionales de las UTIGs de España, instamos a los organismos pertinentes a que se actúe de modo ágil y eficaz, definiendo la regulación asistencial y marco legal, en el menor con Disforia de Género, y/o en situación de diversidad de género.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.a ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association. The standards of care for gender identity disorders. 6.a ed. Minneapolis: HBGIDA; 2001.
3. The World Professional Association for Transgender Health [portal en internet]. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People. 7.a ed. 2011. [Citado el 15 de marzo de 2012]. Disponible en: http://www.wpath.org/publications_standards.cfm
4. Rosenthal SM. Approach to the patient: transgender youth: endocrine considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4379-89.
5. Esteva de Antonio I, Gómez-Gil E and GIDSEEN Group. Coordination of Health Care for Transsexual Persons: A Multidisciplinary Approach. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(6):585-91.
6. Zucker KJ. Gender identity disorder in children and adolescents. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005;1:467-92.
7. De Vries ALC, Cohen Kettenis PT, Delamerre-Van de Wall H. Clinical management of gender dysphoria in adolescents. *Int J Transgenderism.* 2007;9(3): 83-94.
8. Drummond KD, Bradley SJ, Peterson-Badali M, Zucker KJ. A follow- up study of girls with gender identity disorder. *Dev Psychol.* 2008;44:34-45.
9. Fisher AD, Ristori J, Bandini E, Giordano S, Mosconi M, Jannini EA, et al. Medical treatment in gender dysphoric adolescents endorsed by SIAMS-SIE-SIEDP-ONIG. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(7):675-87.
10. Hewitt JK, Paul C, Kasiannan P, Grover SR, Newman LK, Warne GL. Hormone treatment of gender identity disorder in a cohort of children and adolescents. *Med J Aust.* 2012; 196(9):578-81.
11. Vanderburgh R. Appropriated therapeutic care for family with prepubescent transgender/gender-dissonant children. *Child Adol Soc Work J.* 2009;26:1435-54.
12. Esteva I, Gómez-Gil E, Almaraz MC, Martínez-Tudela J, Bergero T, Oliveira G, et al. y Grupo GIDSEEN. Organización de la asistencia a la Transexualidad en el Sistema Sanitario Público Español. *Gac Sanit.* 2012; 26(3):203-9.
13. Gómez-Gil E y Esteva de Antonio I. Ser Transexual. 2.a ed. Barcelona: Editorial Glosa; 2006.
14. Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Godás T, Halperin I, Soriguer F, et al. Demanda de atención sanitaria en las unidades de identidad de género de Andalucía y Cataluña durante la década 2000 a 2009. *Rev Clin Esp* 2011;211(5):233-39.
15. Moreno-Pérez O, Esteva De Antonio I y Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). Clinical Practice Guidelines for Assessment and Treatment of Transsexualism. SEEN Identity and Sexual Differentiation Group (GIDSEEN). *Endocrinol Nutr.* 2012;59(6):367-82.
16. Esteva I, Gonzalo M, Yahyaoui R, Domínguez M, Bergero T, Giraldo F, et al. Epidemiología de la transexualidad en Andalucía, atención especial al grupo de adolescentes. *Cuad Med Psicosom.* 2006;78:65-70.
17. Hurtado-Murillo F, Donat-Colomer F, Colomer-Revuelta J y cols. Promoción, prevención e intervención en salud sexual y reproductiva en infancia y adolescencia desde Atención Primaria. *Rev Sexología.* 2014;3(2):21-42.
18. Fernández Rodríguez M, Guerra Mora P, Díaz Méndez M y Grupo GIDSEEN. La disforia de género en la infancia en las clasificaciones diagnósticas. *C Med Psicosom.* 2014;110:25-35.
19. Wallien MSC, Cohen-Kettenis PT. Psychosexual outcome of gender-dysphoric children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(12):1413-23.

20. Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJG. The treatment of adolescent transsexuals: changing insights. *J Sex Med.* 2008;5:1892-7.
21. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BP, Beekman AJ, Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of Childhood Gender Dyshphoria: A Quantitative Follow-Up Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(6):582-90
22. Steensma TD, Biemond R, de Boer F & Cohen-Kettenis PT. Desisting and Persisting gender dysphoria after childhood: A qualitative follow-up study. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2011;16(4):499-516.
23. Kreukels BP, Cohen-Kettenis P. Puberty suppression in gender identity disorder: the Amsterdam experience. *Nat Rev Endocrinology.* 2011;7:466-72.
24. Asenjo-Araque N, Rodríguez JM, Portabales L, López B, Escolar M, Becerra A. La Transexualidad en niños y adolescentes: Nuestra experiencia en la Unidad de trastornos de identidad de género (UTIG) del Hospital Ramon y Cajal de Madrid. *Avances en Psicología Clínica.* 2013;773-78.
25. Asenjo-Araque N, García-Gibert C, Rodríguez-Molina JM, Becerra-Fernández A, Lucio-Pérez MJ y Grupo GIDSEEN. Disforia de género en la infancia y adolescencia: una revisión de su abordaje, diagnóstico y persistencia. *Revista de Psicología Clínica en Niños y Adolescentes* 2015;2(1):33-36. Disponible en <http://www.revis-tapcna.com/sites/default/files/14-19.pdf>
26. Becerra-Fernández A, Lucio-Pérez MJ, Rodríguez-Molina JM, Asenjo-Araque N, Pérez-López G, Frenzi M, et al. Transexualidad y adolescencia. *Rev Int Androl.* 2010;8(4):165-71.
27. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer WJ 3rd, Spack NP, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3132-54.
28. Richaud de Minzi MC. Diferentes perspectivas acerca de la personalidad en la niñez. *Rev Iberoam Diag Eval Psicológica* 2004;17(1):27-38.

Pseudopseudohipoparatiroidismo, a propósito de un caso

Pseudopseudohypoparathyroidism, a case report

Noura Taibi, Manuel Roig Riu, Nuria Espinosa Segui, Fernando Goberna Burguera

Servicio de Pediatría. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante (España)

Resumen

El pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) es una entidad rara, de herencia autosómica dominante y prevalencia poco conocida porque muchos pacientes no se diagnostican jamás. Presentamos un caso clínico en el que sólo una detenida exploración y un nivel adecuado de sospecha clínica permitieron su diagnóstico y de esta forma un adecuado seguimiento y enfoque terapéutico.

Palabras clave: *Pseudopseudohipoparatiroidismo, Impronta genómica, Osteodistrofia hereditaria de Albright.*

Abstract

Pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP) is a rare entity, with dominant inheritance and unknown prevalence because many patients are never diagnosed. We report a case in which only a thorough examination and an appropriate level of clinical suspicion allowed the diagnosis and thus appropriate monitoring and therapeutic approach.

Keys Words: *Pseudopseudohypoparathyroidism, Genomic imprinting, Albright's hereditary osteodystrophy*

Introducción

El hipoparatiroidismo (HP) es consecuencia de un déficit en la síntesis o secreción de la PTH y se asocia a niveles bajos de PTH, hipocalcemia e hiperfosfatemia⁽¹⁾. El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es debido a una resistencia periférica a la acción de la PTH. A pesar de niveles elevados de PTH cursa con hipocalcemia y la tetania es con frecuencia su forma de manifestación. Casi todos los casos se corresponden al tipo IA –osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA)⁽²⁾, descrita por primera vez en 1942 por Albright et al⁽³⁾ y presentan hallazgos fenotípicos característicos⁽⁴⁾: talla baja, acortamiento de algunos huesos siendo el más afectado el 4º metacarpiano⁽⁵⁾, calcificaciones subcutáneas, obesidad central y retraso mental. Los pacientes afectados presentan una mutación del gen GNAS1^(4,5) en el locus 20q13.325 que codifica la proteína estimuladora Gsα que se une a los nucleótidos de guanina y es necesaria para la unión de la PTH a la superficie celular. Pueden aparecer resistencias a otras hormonas acopladas a proteínas G, en especial a la TSH, las gonadotrofinas y el glucagón^(6,7); no está claro por qué la resistencia a la ACTH y a la ADH que también utilizan receptores G no suele aparecer.

La aparición de fenotipo característico de PHP tipo IA sin hipocalcemia ni hiperfosfatemia define el pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP)⁽⁴⁾, una entidad muy rara en donde el defecto genético es el mismo que presenta el PHP y las repercusiones bioquímicas parecen depender de la línea parenteral de transmisión⁽²⁾, de modo que si la mutación de la proteína Gsα se transmite por línea paterna el paciente presentará PPHP y si es por línea materna PHP. Se postula que la razón de esta diferencia de expresión clínica se debe a la impronta genética⁽⁸⁾. En condiciones normales el alelo paterno está sometido a una inactiva-

Correspondencia:

Noura Taibi, Servicio de Pediatría, Hospital Vega Baja, Carretera Orihuela-Almoradi. s/n, 03300, Orihuela, Alicante, España, Tel: 608225343
E-mail: nora.tai.84@gmail.com

Figura 1. Curva de talla del paciente. Muestra talla baja (P10).

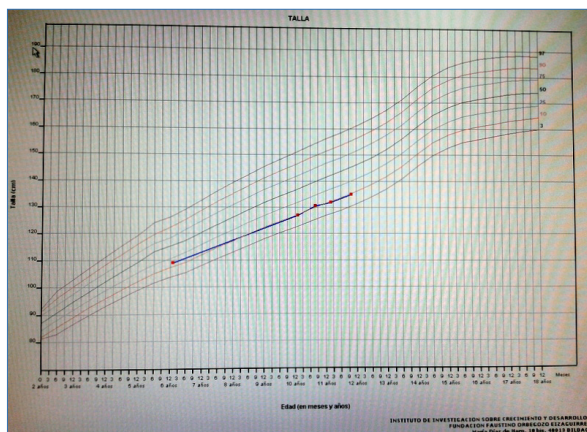


Figura 3. Foto de las manos del paciente, mostrando acortamiento del 3º y 4º metacarpianos



Figura 2. Rx de las manos del paciente, mostrando acortamiento del 3º y 4º metacarpianos.



ción genómica 2 en la hipófisis, gónadas, tiroides y túbulo renal; en caso de herencia paterna del alelo defectuoso, sólo se expresará el alelo materno ya que el paterno está inactivado; en cambio, en caso de que el alelo defectuoso heredado sea el materno éste se expresará (porque no está inactivado) con el consiguiente resultado de PHP es decir fenotipo de OHA con alteraciones analíticas (hipocalcemia e hiperfosfatemia). En el resto de los tejidos la expresión es bialélica por lo que la función de la subunidad alfa de la proteína G está conservada. Se desconoce por qué en el PPHP puede producirse una transición de la normocalcemia a la hipocalcemia al aumentar la edad del sujeto.

CASO CLÍNICO

Un niño de 8 años presentaba talla baja (Percentil 10) con peso normal (35 kg en percentil 25-50) por lo que fue derivado a endocrinología infantil. Ambos padres presentaban talla baja (madre 150 cm, padre 161,5 cm, ambos por debajo del percentil 3), por lo que inicialmente se sospechó una talla baja familiar. A la exploración física, además de la talla baja (135 cm, P 10) (Fig. 1) el niño presentaba alteraciones óseas que si bien no eran exageradas eran llamativas: escoliosis, acortamiento de los 3º y 4º metacarpianos de modo que el dedo índice era más largo que el dedo medio (Fig. 2, 3), también acortamiento del 3º y 4º metatar-

Figura 4. Foto de los pies del paciente, muestra acortamiento de los metatarsianos 3º y 4º.



sianos (Fig. 4, 5), la afectación de manos y pies era bilateral, el intelecto estaba conservado y el resto de la exploración física era normal. A nivel analítico, presentaba valores normales en varios controles tanto de la PTH (30 pg/mL), del calcio (9,7 mg/dL) como del fósforo (5 mg/dL), los padres también presentaban valores normales en las analíticas realizadas. Ante la sospecha de PPHP se realizó un estudio genético en el que se detectaron 2 cambios en heterocigosis (Fig. 6), el primer cambio detectado (c.396C>T) ya había sido descrito como cambio polimórfico sin ninguna asociación clínica y el segundo cambio detectado es una transición de una G por una A (c.412G>A), que a nivel de la proteína predice el cambio de la valina en la posición 138 por una metionina (p.Val 138Met) en el gen GNAS1; este cambio no ha sido previamente descrito en las bases de datos consultadas. Los padres no presentaban alteraciones clínicas esqueléticas ni analíticas, no obstante se cursó estudio genético también a los progenitores para determinar si la mutación de nuestro paciente era heredada o de novo y el estudio está pendiente de resultado. Actualmente el paciente se encuentra asintomático salvo por el problema estético a nivel de manos y pies.

Figura 5. Foto de los pies del paciente, muestra acortamiento de los metatarsianos 3º y 4º.



CONCLUSIÓN

Casi siempre la talla baja familiar es idiopática y obedece a una etiología multifactorial pero hemos de mantener siempre una actitud de sospecha clínica para detectar y diagnosticar entidades nosológicas raras que requerirán un seguimiento y tratamiento específicos y que se asocian a baja talla familiar.

El PPHP es una entidad rara y tiene una prevalencia desconocida dada la escasez de casos comunicados, cursa además de talla baja, con otras características fenotípicas de la OHA, y ante un fenotipo compatible habría que realizar determinaciones analíticas para diferenciar el PHP del PPHP. Como ya se ha comentado ambas entidades se deben a mutaciones en la subunidad alfa codificada por el gen GNAS1. La mutación detectada en nuestro caso no ha sido descrita previamente, por lo que puede ser una mutación de novo (para confirmar esta posibilidad los padres deben estar libres de la mutación; en nuestro caso sigue pendiente el estudio genético de los progenitores) pero también podría tratarse de un polimorfismo benigno sin significación clínica; en nuestro paciente parece ser más plausible la primera posibilidad dada la concordancia clínica (fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright) y analítica (normocalcemia, normofosfatemia) del cuadro con PPHP.

Figura 6. Los cambios detectados en la secuencia del gen GNAS1 del paciente.

Gen MIM+139320	Cambio detectado*		Referencia
	RefSeq NM_001077488.1	Proteína NP_001070956.1	
GNAS1	c.396C>T	p.Ile132Ile	rs7121
	c.412G>A	p.Val138Met	ND

* Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society (HGVS).

Referencias Bibliográficas

1. RV Thakker. Genetic developments in hypoparathyroidism. *The Lancet*. 2001;357 (9261): 974-976.
2. Pseudohypoparathyroidism type IA (PHP 1A). Online Mendelian Inheritance of Man. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. <http://omim.org/entry/103580>
3. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohypoparathyroidism: an example of Seabright-Bantam syndrome. *Endocrinology* 1942; 6: 922-932.
4. Pseudopseudohypoparathyroidism. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD); National Center for advancing translational Sciences. 2011.
5. Simpson C, Grove E, Houston BA. Pseudopseudohypoparathyroidism. Clinical picture. *The Lancet*. 2014. Published Online on 2014. S0140-6736(14)61640-8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61640-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61640-8). [Epub ahead of print].
6. Molinos Castro S, Pesqueira Fontán P.M, Gayol Fernández M.C, Díaz Peromingo J.A. Seudohipoparatiroidismo: un ejemplo de resistencia plurihormonal. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(10):461-2.
7. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. (2008). Pseudoipoparatiroidismo. *Nelson Tratado de Pediatría* . 18º Edición. Parte XXVI. (566).
8. Ma RC, Cockram CS. (2009). Pseudopseudohypoparathyroidism; clinical picture. *The Lancet*. 2009; 374 (9707):2090.

Hipobetalipoproteinemia familiar por mutación en el gen de la apolipoproteína B

Familial hypobetalipoproteinemia secondary to a mutation in the apolipoprotein B gene

María Sanz Fernández, Ana Hernández Moreno, Esther González Ruiz De León,
Amparo Rodríguez Sánchez, María Dolores Rodríguez Arnao

Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

Resumen

La hipobetalipoproteinemia familiar (HBF) es un trastorno infrecuente del metabolismo lipídico, transmitido con carácter autosómico codominante, caracterizado por valores anormalmente bajos de apolipoproteína B (Apo-B), colesterol total (CT) o lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Los pacientes portadores de mutaciones en el gen *APOB* (2p24) en heterocigosis suelen ser asintomáticos, pero aquellos que las portan en homocigosis pueden presentar diferentes alteraciones clínicas debidas a la malabsorción de grasas y deficiencia de vitaminas liposolubles. Se presenta un varón asintomático, de 13 años y 5 meses de edad, con disminución de los niveles de CT, triglicéridos (TG), c-LDL y Apo-B. Cuatro familiares por rama paterna presentaron las mismas alteraciones analíticas. El estudio genético del paciente mostró una mutación en heterocigosis en el gen *APOB* que permitió establecer el diagnóstico de hipobetalipoproteinemia familiar heterocigota.

Palabras clave: *Hipobetalipoproteinemia, Apolipoproteína B, Gen APOB, Abetalipoproteinemia, Lipoproteína de baja densidad.*

Abstract

Familial hypobetalipoproteinemia (FHB) is a rare autosomal codominant disorder of lipoprotein metabolism characterized by levels of apolipoprotein B (Apo-B), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (c-LDL). Patients carrying heterozygous mutations in the *APOB* (2p24) gene are usually asymptomatic, but homozygous mutations cause clinical disturbances as a result of intestinal fat malabsorption and fat-soluble vitamin deficiency. We present an asymptomatic boy, aged 13 years and 5 months, with low serum levels of TC, triglyceride (TG), c-LDL and Apo-B. Four people paternal side also exhibited similar biochemical alterations. The genetic study of the patient showed a heterozygous mutation in the *APOB* gene led to the diagnosis of heterozygous familial hypobetalipoproteinemia.

Keys Words: *Hypobetalipoproteinemia, Apolipoprotein B, APOB gene, Abetalipoproteinemia, Low-density lipoprotein*

Introducción

La hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) es un trastorno genético infrecuente (1/1000-3000), de incidencia mayor en la mujer y más en la raza judía^(1,2). Fue descrita por primera vez en 1960 por Salt et al⁽³⁾ y está producida por la falta de apolipoproteína B, proteína indispensable para la formación de los quilomicrones.

Se caracteriza por la presencia de niveles inferiores al percentil 5 de apolipoproteína B (Apo-B), colesterol

Correspondencia:

María Sanz Fernández, Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Doctor Esquerdo, 46, 28007, Madrid, España
E-mail: msanzfernandez2@salud.madrid.org

Tabla 1. Valores séricos de los parámetros analizados.

Miembros	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	c-HDL (mg/dl)	c-LDL (mg/dl)	Apo-B (mg/dl)	Vitamina E (µg/dl)	Vitamina A (µg/dl)	Otras Caracte- rísticas
Paciente	99 VN: 150-200	16 VN: 50-130	66 VN: 40-60	30 VN: 50-130	24 VN: 70-160	813 VN: 815- 1640	88 VN: 45-80	EH
Hermana	75 VN: 150-200	22 VN: 50-130	62 VN: 40-60	9 VN: 50-130	<22 VN: 60-150	749 VN: 815- 1640	52 VN: 45-80	EH
Padre	107 VN: 150-225	43 VN: 50-150	49 VN: 40-60	49 VN: 50-160	43 VN: 70-160	710 VN: 815- 1640	47 VN: 45-80	EH
Abuelo paterno	87 VN: 150-225	40 VN: 50-150	50 VN: 40-60	29 VN: 50-160	NC VN: 70-160	NC	NC	EH, DM2
Tía abuela paterna	123 VN: 150-225	69 VN: 50-150	39 VN: 40-60	70 VN: 50-160	NC VN: 60-150	NC	NC	

total (CT) y colesterol LDL (c-LDL) asociada a la presencia de mutaciones en el gen *APOB*, en un 45-65% de los pacientes con esta enfermedad y que se transmite de manera codominante ^(4,5). Hasta la fecha se han descrito 188 mutaciones en el gen *APOB* involucradas en el desarrollo de hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) y abetalipoproteinemia (ABL) principalmente ⁽⁶⁾. Estas mutaciones producen un codón de terminación prematuro que determina formas truncadas de Apo-B, lo que se expresa como hipobetalipoproteinemia y valores bajos de c-LDL.

Los pacientes con mutaciones heterocigotas en el gen *APOB* son normalmente asintomáticos, e incluso pueden estar protegidos frente al desarrollo de arteriosclerosis debido a sus bajos niveles de Apo-B y c-LDL, pero en ocasiones se asocian a ciertas patologías como acantocitosis, intolerancia a la comida grasa, citolisis moderada, esteatosis hepática, retinopatía, diabetes, descenso moderado de vitaminas liposolubles y alteraciones neurológicas ⁽⁷⁾. Existe otro gen, *PCSK9*, en el que la presencia de mutaciones heterocigotas también se asocian al desarrollo de HBLF benigna con niveles bajos de c-LDL y de Apo-B de manera gen dosis-dependiente, asociando igualmente menor riesgo de enfermedades cardiovasculares ⁽⁸⁾. Se han encontrado mutaciones heterocigotas en el gen *PCSK9* (1p34.1-p32) en aproximadamente 2% de africanos y afroamericanos ^(9,10).

Por otra parte, los pacientes con mutaciones bialélicas (homocigotos o heterocigotos compuestos) en el gen *APOB* presentan cifras extremadamente bajas o incluso indetectables de LDL y de Apo-B, y se asocia a la forma grave y de inicio temprano de HBLF cuyas manifestaciones clínicas son semejantes a las de ABL, caracterizada por un retraso en el crecimiento,

malabsorción, hepatomegalia, ataxia y retinitis pigmentaria. Mutaciones bialélicas en el gen *MTTP* también se asocian al desarrollo de ABL de herencia recesiva ^(11,12).

Se describe el caso de una familia española, en la que cinco de sus miembros presentan niveles descendidos de CT, c-LDL y TG.

CASO CLÍNICO

Varón de 13 años y 5 meses remitido para estudio por el hallazgo casual de concentraciones plasmáticas de CT, c-LDL y TG disminuidas.

Entre los antecedentes familiares destaca la presencia de esteatosis hepática (EH) en la hermana, el padre, el abuelo y la bisabuela paternos. Estos dos últimos además, presentan DM tipo 2. Asimismo, llama la atención la longevidad de varios miembros de la familia, habiendo vivido la bisabuela hasta 104 años. El resto de antecedentes familiares carecen de interés.

En la exploración física, el paciente presenta peso: 61,2 kg (0,68 SDS), talla: 164 cm (0,39 SDS) e IMC 22,75 kg/m² (0,62 SDS), buen estado general, abdomen sin visceromegalias y estadio de Tanner V. Exploración neurológica normal.

En los análisis realizado al paciente se objetiva: CT: 99 mg/dl (VN: 150-200), TG: 16 mg/dl (VN: 50-130), c-LDL: 30 mg/dl (VN: 50-130), lipoproteínas de alta densidad (c-HDL): 66 mg/dl (VN: 40-60), Apo-B: 24 mg/dl (VN: 70-160), vitamina D: 25,6 µg/l (VN: 21-71) vitamina E: 813 µg/dl (VN: 815-1640) y vitamina A: 88 µg/dl (VN: 45-80) ⁽¹³⁾. Resto de valores bioquímicos norma-

Tabla 2. Trastornos en las lipoproteínas causantes de HBLP.

Enfermedad	Gen	Herencia	Fenotipo bioquímico	Fenotipo clínico
Abetalipoproteinemia	<i>MTTP</i>	Recesiva	Ausencia c-LDL y quilomicrones, niveles bajos de TG y muy bajos de vitamina E	Variable. Incluye fallo de medro, esteatorrea, alteraciones neurológicas y oftalmológicas
Hipobetalipoproteinemia familiar	<i>APOB</i>	Codominante	Heterocigotos: niveles de c-LDL 30% menos del valor normal para edad y sexo. Homocigotos: ausencia o niveles muy bajos de c-LDL, bajos de TG y muy bajos de vitamina E	Heterocigotos: generalmente asintomáticos. Puede asociar hígado graso. Homocigotos: indistinguible de la abetalipoproteinemia
Hipobetalipoproteinemia familiar	<i>PCSK9</i>	Codominante	Heterocigotos: niveles de c-LDL 40% menos del valor normal para edad y sexo. Homocigotos: niveles muy bajos de c-LDL.	Ninguno

les. La ecografía abdominal muestra un hígado de tamaño normal, con discreto aumento difuso de la ecogenicidad sugestivo de esteatosis.

En los estudios realizados a la hermana, padre, abuelo paterno y hermana de abuelo paterno también se objetivaron cifras descendidas de CT, c-LDL, Apo-B y TG (Tabla 1). En el resto de miembros de la familia, no se encontraron alteraciones del lipidograma.

La secuenciación del gen *APOB* del paciente demostró la mutación p.R439X (p.Arg439Ter) en la posición 1.315 (c.1315C>T) del exón 10. Esta mutación estaba en heterocigosis, por lo que sólo una de las dos copias del gen *APOB* estaba mutada en esta posición. Por tanto, en el exón 10 del gen *APOB* de este caso índice, se había producido el cambio nucleotídico c.1315C>T, lo que daba lugar a una mutación sin sentido p.R439X. Esta mutación supone el cambio del codón 439 del gen *APOB* (que codifica para el aminoácido Arginina) por un codón de terminación, lo que provoca que la proteína para la que codifica este gen sea más corta de lo habitual (proteína truncada) y posea 438 aminoácidos, frente a los 4536 de la proteína normal. La presencia de esta mutación en heterocigosis es diagnóstica de hipobetalipoproteinemia. El estudio genético realizado en la hermana del paciente demostró la misma mutación.

En la actualidad el paciente permanece asintomático y no ha precisado suplementos vitamínicos.

DISCUSIÓN

En el paciente descrito y en cuatro de sus familiares se encontraron niveles disminuidos de CT, TG, c-LDL

y Apo-B, asociando algunos de ellos además, esteatosis hepática.

Mutaciones en el gen *APOB* situado en la región cromosómica 2p24-p23, pueden alterar la producción de apolipoproteína B, que es una proteína indispensable para la formación de quilomicrones, lipoproteínas de baja densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDL). La apolipoproteína B contiene 4536 aminoácidos pero mutaciones en este gen originan proteínas truncadas de Apo-B, que se expresa como hipocolesterolemia, más en concreto con hipobetalipoproteinemia y valores bajos de c-LDL⁽¹⁴⁾. Mutaciones sin sentido de este gen también pueden causar HBLP familiar⁽¹⁵⁾.

Como el modo de transmisión del trastorno es autosómico codominante, los heterocigotos sólo poseen una copia del alelo mutante, por lo que son asintomáticos y presentan concentraciones de c-LDL y Apo-B entre un 25-50% menores que los observados en sujetos normales. Debido a estos bajos niveles, los heterocigotos pueden estar protegidos frente al desarrollo de aterosclerosis, lo que se ha postulado como la causa de la mayor longevidad^(2,16). En el caso presentado, la bisabuela del paciente descrito vivió 104 años.

Sin embargo, los homocigotos que poseen dos alelos mutantes de *APOB*, tienen cifras extremadamente bajas de c-LDL y presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas, superponiéndose a las de la abetalipoproteinemia congénita. El diagnóstico diferencial entre ambas deberá realizarse sobre la base del distinto patrón hereditario, mientras en la primera es por mecanismo autosómico dominante, en la segunda es autosómico recesivo (Tabla 2).

El diagnóstico se basa en el balance lipídico tras 12 horas de ayuno, del paciente y de sus padres, para medir los niveles séricos de c-LDL (<10 mg/dl para la forma grave; <80 mg/dl para la forma moderada), de triglicéridos (<20 mg/dl para la forma grave; <50 mg/dl para la forma moderada), y de Apo-B (<10 mg/dl para la forma grave; <50 mg/dl para la forma moderada). También pueden llevarse a cabo: evaluación de la esteatorrea y APOB truncada tras ingesta de lípidos, medición de la acantocitosis (en frotis sanguíneo), examen neurológico, ecografía hepática y examen ocular. La identificación de mutaciones en los genes *MTTP*, *APOB* o *PCSK9* confirman el diagnóstico. El diagnóstico prenatal es posible cuando se conocen las mutaciones responsables de la enfermedad en ambos padres ⁽¹⁷⁾.

Al investigar las causas secundarias de hipobetalipoproteinemia, se han de tener en cuenta diversos factores que pueden disminuir los niveles de Apo-B, como la dieta o ciertas enfermedades. Los vegetarianos estrictos (veganos) pueden tener cifras de colesterol total cercanas al percentil 5 y en pacientes con malabsorción de grasas, como ocurre en la pancreatitis crónica, hepatopatías graves, hipertiroidismo o desnutrición se pueden encontrar niveles séricos disminuidos de CT y Apo-B ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

El manejo de las formas moderadas incluye una reducción en el aporte alimentario de grasas y un suplemento de vitamina E si fuese necesario. El manejo de las formas graves debe realizarse en centros especializados. El pronóstico es grave cuando la enfermedad aparece en la infancia temprana y es excelente para las formas benignas sin citolisis o esteatosis pues se ha observado un síndrome familiar de longevidad.

CONCLUSIONES

Niveles disminuidos de CT, c-LDL y Apo-B, en pacientes asintomáticos sugieren HBLP, que deberá ser confirmada mediante estudio genético molecular. Ante estos hallazgos, es preciso realizar un control lipídico a los familiares de primer grado para identificar posibles individuos de riesgo.

AGRADECIMIENTOS

La secuenciación del gen fue realizada por Labgenetics Madrid.

Referencias Bibliográficas

- Gassó de Campos M, Espín Jaime B, Gómez Arias J, Rodríguez García R, Camacho Reina MV, Gámez Contreras F et al. Hipobetalipoproteinemia familiar. *An Pediatr* 2003;58:608-611.

- Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: familial hypobetalipoproteinemia (APOB). *Eur J Hum Genet* 2012. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.85>.
- Salt HB Wolff OH, Lloyd JK, Fosbrooke AS, Cameron AH, Hubble DV. On having no betalipoprotein: A syndrome comprising abetalipoproteinemia, acanthocytosis and steatorrhea. *Lancet* 1960;2:325.
- Heiss G, Tamir I, Davis CE, Tyroler HA, Rifkind BM, Schonfeld G et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980;61:302-315.
- Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:515-523.
- Yue P, Yuan B, Gerhard DS, Neuman RJ, Isley WL, Harris WS et al. Novel mutations of APOB cause ApoB truncations undetectable in plasma and familial hypobetalipoproteinemia. *Hum Mutat* 2002;20:110-116.
- Tarugi P, Aversa M. Hypobetalipoproteinemia: genetics, biochemistry and clinical spectrum. *Adv Clin Chemis.* 2011;54:81-107.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-72.
- Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37:161-5.
- Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis.* 2007;193:445-8.
- Burnett JR, Bell DA, Hooper AJ, Hegele RA. Clinical utility gene card for: abetalipoproteinemia. *Eur J Hum Genet.* 2012. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.30>.
- Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:333-339.

13. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-56.
14. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *Journal of Lipid Research* 2003;44:878-883.
15. Cefalù AB, Pirruccello JP, Noto D, Gabriel S, Valenti V, Gupta N et al. A novel APOB mutation identified by exome sequencing cosegregates with steatosis, liver cancer and hypocholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;33:8.
16. Hooper AJ, Burnett JR. Update on Primary Hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:423.
17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
18. Burslem J, Schonfeld G, Howald MA, Weidman SW, Miller JP. Plasma apoprotein and lipoprotein lipid levels in vegetarians. *Metabolism* 1978;27:711-719.
19. Sacks FM, Castelli WP, Donner A, Kass EH. Plasma lipids and lipoproteins in vegetarians and controls. *N Engl J Med* 1975;292:1148-1151.
20. Burr ML, Bates CJ, Fehily AM, St Leger AS. Plasma cholesterol and blood pressure in vegetarians. *J Hum Nutr* 1981;35:437-441.
21. Blanco-Rodríguez M, Muñoz-Calvo MT, Martos-Moreno GA, Abad-Pérez E, Argente-Oliver J. Hipobetalipoproteinemia familiar secundaria a mutación en el gen de la apolipoproteína B. *An Pediatr*. 2007;66(5):535-7.

Cuarto caso de síndrome de Langer-Giedion y TRPS-1 no deleciónado. Variabilidad genotipo-fenotipo

Fourth case of Langer-Giedion syndrome without TRPS1 deletion. Genetic and phenotypic variability

Pilar Terrádez Marco¹, Ignacio Güemes Heras², Alberto Cuñat Romero³, Amparo Plasencia Couchud¹, Rosa Fornés Vivas⁴, Antonio Pérez Aytés⁵

¹Endocrinología infantil. Clínica Virgen del Consuelo. Valencia (España). ²Pediatría. Hospital Católico Universitario Casa de Salud. Valencia (España). ³Radiología. Hospital Católico Universitario Casa de Salud. Valencia (España). ⁴Urgencias Pediátricas. Hospital Católico Universitario Casa de Salud. Valencia (España). ⁵Unidad de Genética Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia (España)

Resumen

El síndrome de Langer-Giedion (LGS) es un síndrome de genes contiguos causado por una deleción del cromosoma 8q 23.3-q24.11 que afecta a los genes *EXT 1* y *TRPS 1*. El espectro clínico incluye retraso mental, talla baja, microcefalia, dismorfismo facial y exóstosis. Presentamos una lactante afecta de LGS con *TRPS1* no deleciónado, hasta el momento el cuarto caso comunicado. Adicionalmente presenta deleción de *RAD 21*. Presenta anomalías esqueléticas, dismorfismo facial, retraso mental, además pubarquia prematura, siendo el segundo caso comunicado con LGS y pubarquia. Se evalúa la variabilidad genotipo-fenotipo por afectación de los genes implicados en LGS y el gen *RAD21* relacionado con el síndrome Cornelia de Lange-4 (CdLs-4).

Palabras clave: Síndrome Langer – Giedion, pubarquia precoz, exóstosis, *TRPS1* no deleciónado, afectación de *RAD21*.

Abstract

Langer-Giedion syndrome (LGS) is a contiguous gene syndrome caused by a deletion on chromosome

8q23.3-q24.11 involving *TRPS1* and *EXT1* genes. LGS is characterized by the presence of developmental delay, short stature, microcephaly, facial dysmorphism and exostoses. We describe a female baby with LGS but without *TRPS1* gene deletion, this is the fourth case. Additionally *RAD21* is deleted. The case shows skeletal abnormalities, facial dysmorphism, mental retardation and premature pubarche, this is the second case reported with LGS and pubarche. Genotype to phenotype association is evaluated because LGS genes and *RAD21* had been recently found to cause Cornelia de Lange syndrome-4 (CdLs-4).

Key Words: Langer-Giedion syndrome, premature pubarche, exostoses, no *TRPS1* gene deletion, *RAD21* deletion.

Introducción

El Síndrome de Langer Giedion (LGS, OMIM:150230) o síndrome tricornofalángico tipo II (TRPS II), es un síndrome de genes contiguos descrito en 1973⁽¹⁾, causado por una deleción en hemigosis del Cromosoma (Cr) 8q 23.3-q24.11. Aunque la deleción puede ser de varios tamaños, la deleción suele afectar a los genes *EXT1* y *TRPS1*.

El LGS incluye la clínica de dos enfermedades autosómicas dominantes:

- La exóstosis múltiple hereditaria (MHE) por mutación inactivadora o deleción del gen *EXT1*.
- El síndrome tricornofalángico tipo I por haploinsuficiencia del gen *TRPS1*.

Correspondencia:

Pilar Terrádez Marco
Endocrinología infantil
Clínica Virgen del Consuelo, Literato Gabriel Miró
46008, Valencia, España, Tel: 620295250
E-mail: pilarterradez@hotmail.es
E-mail: guemes@pediatricasalud.es

Figura 1. Fotografía clínica de la paciente a la edad de 20 meses.



La afectación del *EXT1*, es la responsable del desarrollo de múltiples exóstosis cartilaginosas, por la afectación de la polimerización del heparan sulfato⁽²⁾, en la metáfisis y ocasionalmente en la diáfisis de huesos largos, siendo estos tumores generalmente benignos. Causan dolor por compresión del nervio⁽³⁾. Por otro lado, el defecto en el *TRPS1* causa un síndrome malformativo con dismorfismo craneofacial, anomalías esqueléticas y talla baja.

El espectro clínico del LGS incluye retraso mental, talla baja, microcefalia, dismorfismo facial y exóstosis. EL LGS muestra variabilidad fenotípica dependiendo de la pérdida de genes adicionales en la región afecta. Se han comunicado casos en la literatura de LGS sin afectación del gen *TRPS1*⁽⁴⁻⁶⁾. El gen *RAD21* se ha relacionado con el síndrome de Cornelia de Lange tipo 4 (CDLS4, OMIM: 614701)^(7,8), síndrome con delección que afecta al cromosoma 8q24.11, cuyo fenotipo incluye talla baja, sinofridia, micrognatia, braquidactilia, anomalías vertebrales y retraso mental.

Presentamos una lactante afectada de LGS con pubarquia, con *TRPS1* no delecionado y afectación del *RAD21*.

Caso Clínico

Estudiamos una lactante mujer de seis meses de edad, que es remitida a la consulta externa de endocrinología pediátrica por presentar vello púbico en el contexto de síndrome dismórfico en estudio.

Se trata de una hija de padres sanos, no consanguíneos, fruto de un embarazo de 34 semanas con Retraso de Crecimiento Intrauterino (RCIU), finalizado por cesárea urgente debido a alteraciones del registro cardiotocográfico. Precisa reanimación tipo I, consiguiendo test de Apgar 6/7, procediéndose al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) por distres respiratorio y muy bajo peso al nacimiento (MBPN). A la exploración física en la UCIN se observa neonato mujer, pequeño para la edad gestacional III (PEG III) con peso de 1300g ($p < 1$, -2,8 DE), talla de 37 cm ($p < 1$, -4,09 DE) y perímetro cefálico de 27 cm ($p < 1$, -2,68 DE)⁽⁹⁾, con el siguiente fenotipo: microcefalia, párpados superiores caídos con pestañas largas, bulbo nasal grande con narinas hipoplásicas que dejan ver columnela, labio superior muy fino con morfología en tienda de campaña, paladar ojival, mentón prominente con barbilla puntiaguda, grandes pabellones auriculares, mamilas separadas e hipotonía muscular.

En la consulta de endocrinología, a los seis meses de vida, en la exploración se evidencia un peso de 5240g ($p < 1$, -2,55DE), una talla de 58,5cm ($p < 1$, -3,11DE), una facies tosca (cejas grandes y frondosas con sinofridia, nariz bulbosa con punta amplia y evertida, filtrum largo, plano y amplio, labio superior fino, vermillón puntiagudo y orejas grandes de implantación baja), existe vello púbico que se extiende sobre todo en labios mayores (Tanner II) (Figura 1), presenta hipotonía axial con tendencia al opistótonos y vómitos continuos.

Se realizan pruebas complementarias que muestran un índice de saturación de transferrina (IST) de 17%, una 17-hidroxiprogesterona (17-OH-P) de 5,18 ng/ml (VN < 3), una dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) de 380,9 microg/dl (VN 31,6-276), siendo el resto de valores normales para su edad. Al estudiar la edad ósea de la paciente, que es informada como acorde a la cronológica, se detecta una deformidad en cúbito izquierdo sugestiva de exóstosis cartilaginosa (Figura 2), por lo que se completa el estudio de imagen con una serie ósea que evidencia ensanchamientos costales en los bordes inferiores (Figura 3). La ecografía abdominal resulta sin hallazgos patológicos, descartándose la presencia de tumoración suprarrenal.

Se practicó un estudio genético a la paciente y a sus progenitores, que evidenció en la paciente un cariotipo convencional 46,XX con un exceso de material cromosómico en Cr14, procediéndose a un estudio con CGH-array (AffymetrixCytoScan 750 array) con

Figura 2. Radiografía de ambos miembros superiores de la paciente.

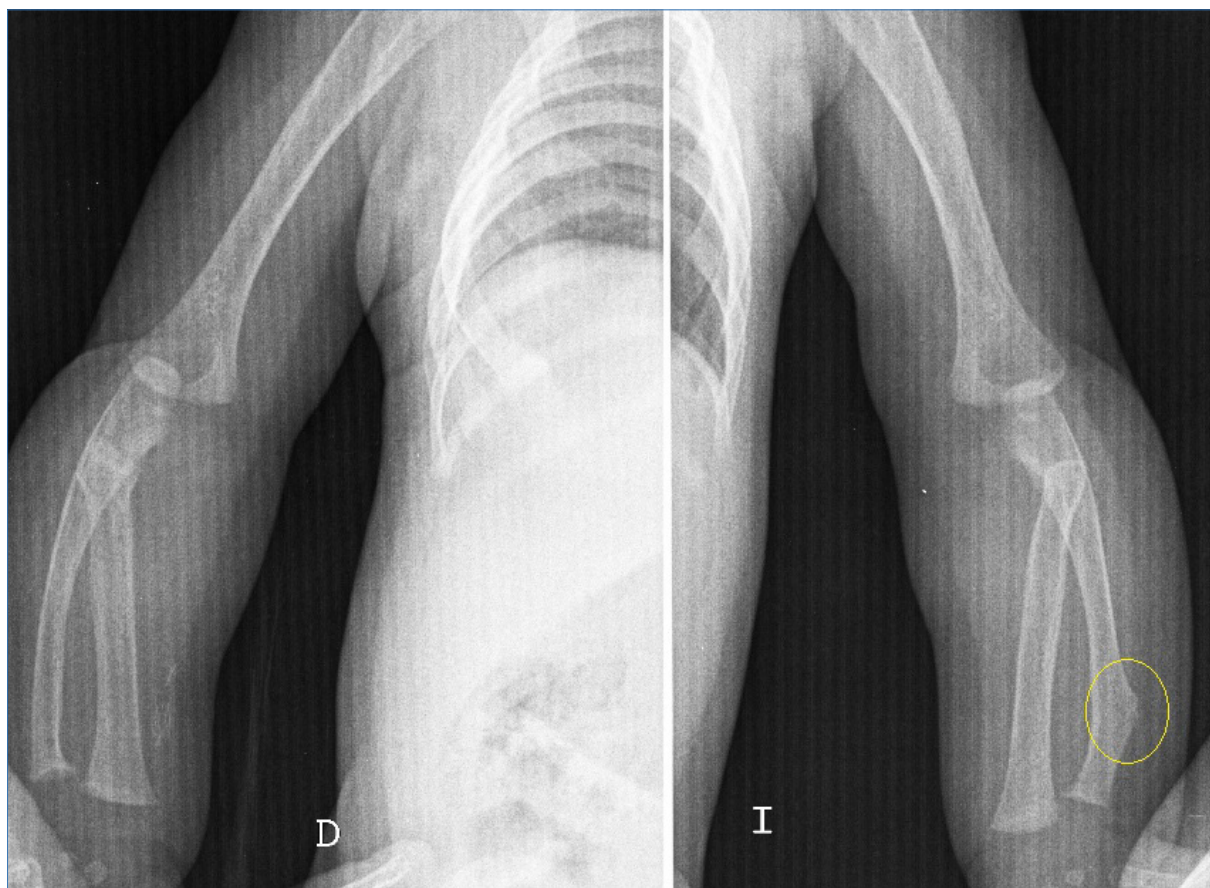


Figura 3. Radiografía posteroanterior de tórax de la paciente.

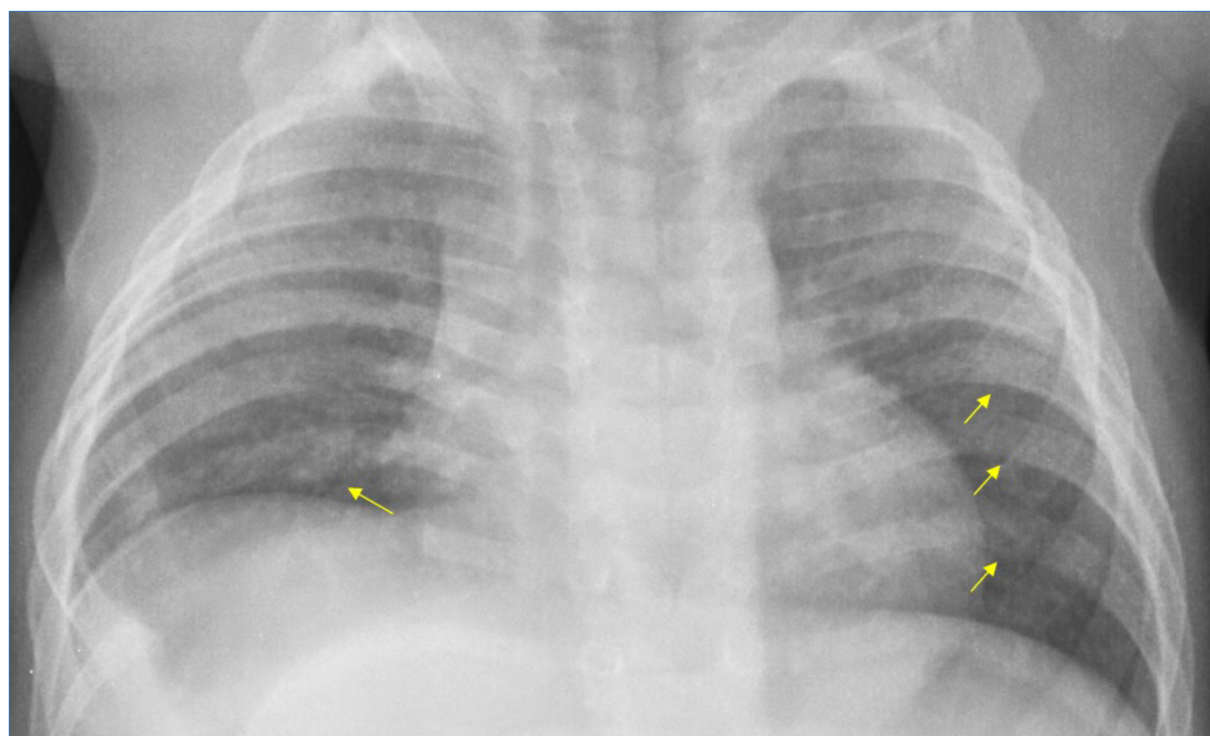
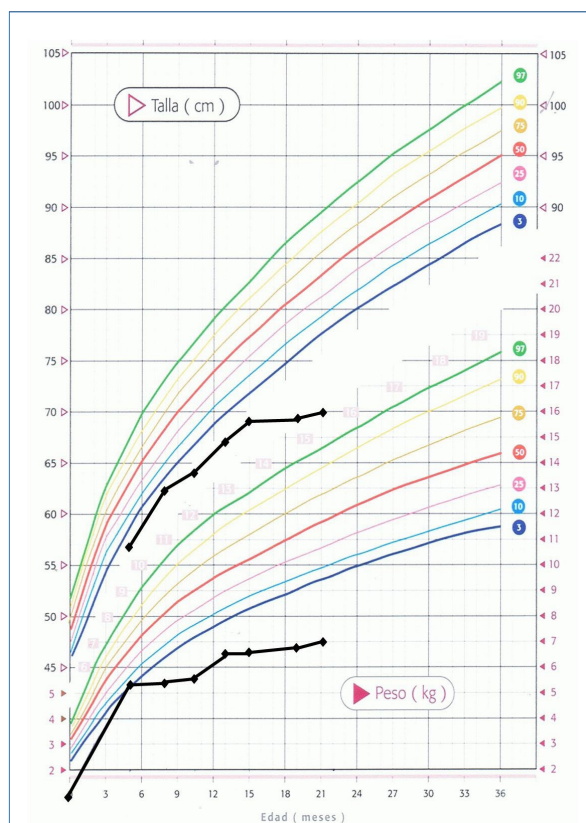


Figura 4. Curva evolutiva de somatometría de la paciente.



una resolución mínima de 100 kb que permite detectar variantes en número de copias. Se informa como:

- Duplicación de 0,5Mb de la región cromosómica 14q32.33; en esta región se han descrito deleciones y duplicaciones descritas en población control.
- Deleción de novo de 2,3Mb de la región cromosómica 8q23.3-24.1, descrita como alteración patológica asociada al síndrome de Langer Giedion, que afecta a la región codificante de los genes *EIF3H*, *UTP23*, *RAD21*, *NCRNA00255*, *C8orf85*, *SLC30A8*, *MED30* y *EXT1*. La deleción descrita no incluye al gen *TRPS1*.
- Los progenitores no son portadores de la deleción.

La evolución pondoestatural de la paciente a los 22 meses de vida (Figura 4), revela un empeoramiento: peso de 7000g (-3,81DE) y talla de 70 cm (-5,12 DE). Sin embargo, desde el punto de vista psicomotor, evoluciona lenta pero favorablemente. Mantiene retraso psicomotor, iniciando deambulación sin ayuda a los 28 meses de vida. Empieza a tener lenguaje verbal con bisílabos y ha desaparecido el cuadro emetizante.

Discusión y conclusiones:

El caso que se presenta, describe una niña con fenotipo LGS confirmado por CGH-Array, que revela una deleción de 2,3 MB en 8q 23.3-24.1, que afecta a la mayoría de los genes delecionados en LGS, excepto *TRPS1*, el cual no está delecionado. Hasta donde te-

Tabla 1. Características fenotípicas de los casos.

	Wuyts ⁵	McBrien ⁶	Pereza ⁴	Terrádez	CdLs4*
Microcefalia	+	+	+	+	+
Talla baja	-	-	-	+	-
Retraso psicomotor	+	+	+	+	+
Exostosis	+	+	+	+	-
Epífisis en cono	-	-	+	+	-
Cabello fino y disperso	-	+	+	+	-
Cejas frondosas	+	+	+	+	+
Sinofridia	+	-	-	+	+
Punta nasal bulbosa	-	-	+	+	-
Filtrum largo y plano	+	+	+	+	+
Labio superior fino	+	+	+	+	+
Orejas largas y prominentes	-	-	+	+	+
Otros hallazgos	Epilepsia	Escroto bifido	Adrenarquia Prematura	Pubarquia Hipotonía axial	

*Síndrome de Cornelia de Lange-4.

nemos constancia, este sería el cuarto caso comunicado.

Nuestra paciente presenta el espectro clínico del LGS, con talla baja, exóstosis, retraso en el desarrollo, presentando, además, hipotonía axial y pubarquia prematura. Dicha pubarquia la comparte con el caso comunicado por Perezza et al ⁽⁴⁾, siendo el nuestro, el segundo caso comunicado con LGS y TRPS 1 no delecionado y pubarquia precoz.

Comparando los cuatro casos de LGS y TRPS1 no delecionado (tabla 1)^(4,5,6) es de destacar que en el fenotipo hay ciertas diferencias entre ellos, siendo los más similares el comunicado por Wuyts et al ⁽⁵⁾ y el presente caso. Ello puede ser debido al tamaño y posición de los genes delecionados, así como al efecto posicional de genes contiguos.

En nuestro paciente, la deleción en el cromosoma 8 incluye los siguientes genes: *EIF3H*, *UTP23*, *RAD21*, *NCRNA00255*, *C8orf85*, *SCL30A8*, *MED30* y *EXT1*.

Las similitudes fenotípicas observadas en la literatura entre algunos casos de LGS, nuestro paciente y los referidos en la literatura con CdLS-4⁽⁷⁾ son atribuibles a la pérdida de material genético que afecte al gen *RAD21* o a la expresividad clínica del LGS, que al ser un síndrome de genes contiguos pudiera causar un defecto de función en el *RAD21*, sin pérdida demostrada de material genético dada la proximidad en el Cr⁽⁸⁾.

En nuestro caso no se ha realizado, por el momento, estudio de neuroimagen con RMN, ni densitometría, ni estudio de la función adrenal, como proponen Cappuccio et al ⁽⁷⁾, dado el antecedente de prematuridad de nuestra niña y su corta edad, situaciones que han motivado retrasar estas pruebas complementarias.

Nuestra paciente presenta signos propios de LGS (talla baja, exóstosis, microcefalia, dismorfia facial) y también comparte hallazgos con el CDLS-4, debido a la citada afectación del *RAD21*. Es de destacar el retraso psicomotor, la hipotonía axial y la pubarquia prematura, descritos en alguno de los cuadros de LGS de la literatura.

Dada la baja incidencia de estos pacientes, su variabilidad genética, la posibilidad de solapamiento de síndromes, que bien pudieran ser variaciones clínicas del mismo genotipo, podría ser de interés la existencia de grupos colaborativos a nivel nacional o internacional como proponen Cappuccio et al ⁽⁷⁾, que centraran los avances con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes, a nivel de rehabilitación e integración social.

Referencias Bibliográficas

1. Giedion A, Burdea M, Fruchter Z, Meloni T, Trosch V. Autosomal-dominant transmission of the tricho-rhino-phalangeal syndrome. Report of unrelated families, review of 60 cases. *Helv Paediat Acta* 1973; 28:249-259
2. MacCormik C, Leduc Y, Martindale D, Mattison K, Esford LE, Dyer AP et al. The putative tumour suppressor EXT 1 alters the expression of cell-surface heparan sulfate. *Nat Genet* 1998; 19:158-161
3. Hennekam RCM. Hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 1991; 28:262-266.
4. Perezza N, Severinski S, Ostojić S, Volk M, Maver A, Baraba Dekanić K et al. Third case of 8q23.3-q24.13 deletion in a patient with Langer-Giedion syndrome phenotype without TRPS1 gene deletion. *Am J Med Genet* 2012; Part A. 158A:659-663.
5. Wuyts W, Roland D, Lüdecke HJ, Wauters J, Foulon M, Van Hul W et al. Multiple exostoses, mental retardation, hypertrichosis, and brain abnormalities in a boy with a de novo 8q24 submicroscopic interstitial deletion. *Am J Med Genet* 2002; 113:326-332.
6. McBrien J, Crolla JA, Huang S, Kelleher J, Gleeson J, Lynch SA. Further case of microdeletion of 8q24 with phenotype overlapping Langer-Giedion without TRPS deletion. *Am J Med Genet* 2008; Part A 146A:1587-1592.
7. Cappuccio G, Genesio R, Ronga V, Casertano A, Izzo A, Riccio MP et al. Complex Chromosomal rearrangements causing Langer-Giedion syndrome atypical phenotype: Genotype-Phenotype correlation and literature review. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(3):753-9
8. Deardoff MA, Wilde JJ, Albrecht M, Dickinson E, Tennstedt S, Braunholz D et al. RAD 21 Mutations cause a human cohesinopathy. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 1014-1027.
9. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. 'Accesed 5 May 2014' http://www.aeped.es/sites/default/files/eecweb14_09_10.pdf

Recién nacido con hiperfosfatemia. Caso clínico

Newborn with hyperphosphatemia. A case report

María R. Montero, Ana Filgueira, Susana Herrero, Vanesa Segarra, Rocío Bermejo, Carmen Vidal

Servicio de Pediatría. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Baleares (España)

Resumen

Clásicamente la deficiencia de vitamina D (VD) se manifiesta con niveles de calcio en suero normales o disminuidos, hipofosfatemia y aumento de fosfatasa alcalina y parathormona (PTH). También se ha descrito que el déficit de VD puede empeorar la respuesta fosfatúrica a la PTH, cursando con hiperfosfatemia, y simular un pseudohipoparatiroidismo tipo 2. Se presenta el caso de un recién nacido (RN), hijo de padres procedentes de Argelia, que inició a las 24 horas de vida un cuadro clínico de hipotonía y temblores cuyos resultados analíticos iniciales mostraron alteración del metabolismo fosfocálcico que orientaba a un pseudohipoparatiroidismo pero que posteriormente, tras estudiar a la madre así como por la evolución clínica y analítica, ha correspondido a un déficit de VD.

Palabras clave: *Vitamina D, pseudohipoparatiroidismo, recién nacido.*

Abstract

Classically, vitamin D (VD) deficiency produces normal or low serum calcium levels, hypophosphatemia and increased alkaline phosphatase and parathyroid hormone (PTH) levels. It has been also described that VD deficiency can condition a worse phosphaturic response to PTH with hyperphosphatemia that simulates a type 2 pseudohypoparathyroidism. We report the case of a newborn, from Algerian parents, who presented, at 24 hours of life, hypotonia and tremors initially associated to abnormal calcium-phosphate me-

tabolism suggestive of type 2 pseudohypoparathyroidism. Later, once we had studied his mother and, following the clinical and analytical course of the baby, he was finally diagnosed with VD deficiency.

Keys Words: *Vitamin D, pseudohypoparathyroidism, newborn.*

Introducción

En los últimos años numerosas publicaciones han puesto de manifiesto que la deficiencia de vitamina D (VD) en mujeres embarazadas no es rara ⁽¹⁾ y que la deficiencia de esta vitamina durante el embarazo puede estar relacionada con complicaciones en el mismo tales como alteración en el crecimiento fetal y desarrollo de preeclampsia al final de la gestación.

El estatus de VD en el RN depende de la cantidad de VD transferida desde la madre prenatalmente, que es fundamentalmente en forma de 25-hydroxivitamina D ⁽²⁾. La vida media de la VD es de dos o tres semanas, por lo que la concentración de la misma cae rápidamente unas semanas después del parto a menos que sea aportada a través de otras fuentes.

Dado que el principal factor de riesgo de déficit de VD en un RN es la deficiencia de VD durante el embarazo, en todas las mujeres de riesgo se debería evaluar el estatus de VD ^(3,4) durante la gestación, siendo factores de riesgo el color de la piel, el uso de velo tradicional típico de algunos países, algunas enfermedades crónicas que cursan con malabsorción intestinal, algunos tratamientos crónicos (antiepilépticos, corticoides) y la obesidad.

Clínicamente la deficiencia de VD en el RN viene marcada por los síntomas de hipocalcemia siendo más frecuente en esta edad su presentación como convul-

Correspondencia:
María R. Montero
Servicio de Pediatría
Hospital Son Llàtzer
Palma de Mallorca, Baleares, España

siones hipocalcémicas. En estos períodos de mayor velocidad de crecimiento, la mayor demanda de calcio no puede cubrirse de forma adecuada por la movilización de calcio del hueso inducida por la PTH, y el paciente puede presentar una hipocalcemia incluso antes de la aparición de desmineralización ósea o de signos radiológicos de raquitismo⁽⁵⁾. Otros rasgos clínicos asociados con la propia hipocalcemia, como episodios de apnea, estridor o sibilancias, hipotonía, debilidad muscular e hiperreflexia, también se pueden presentar⁽⁵⁾.

Los hallazgos bioquímicos incluyen niveles de calcio sérico normales o disminuidos junto con hipofosfatemia y aumento de fosfatasa alcalina. La concentración plasmática de PTH está siempre elevada en presencia de hipocalcemia. Los niveles circulantes de 25-hydroxivitamina D están siempre disminuidos en los estados deficitarios de VD.

El caso que se presenta tiene la peculiaridad de que el principal hallazgo analítico inicial fue la hiper magnesemia explicable por el tratamiento recibido por la madre, y que quizá fue la causante de alguno de los síntomas iniciales. El hallazgo posterior de hiperfosfatemia no explicable por otras causas junto con la elevación de PTH y el descenso progresivo de las concentraciones de calcio hizo sospechar un pseudohipoparatiroidismo. Finalmente los niveles de VD aclararon el diagnóstico y sirvieron para detectar el déficit materno de dicha vitamina y su posible implicación en la preeclampsia que presentó.

Caso clínico

Se trata de un recién nacido (RN) a término (41 semanas de edad gestacional) con datos antropométricos de peso [4.040 gr (p75-97)], talla [51 cm (p75-97)] y perímetro cefálico (PC) [36,5 cm (p75-97)]. Los padres

eran procedentes de Argelia y no consanguíneos. La madre usaba velo de forma habitual. La extracción fue mediante cesárea urgente por preeclampsia materna grave y tratamiento con sulfato de magnesio. El Apgar fue de 8/10.

Ingresó a las 24 h de vida por objetivarse en revisión pediátrica, hipotonía axial, temblores y taquipnea. No destacaron otros hallazgos en la exploración física. No precisó oxigenoterapia. En la analítica al ingreso destacó hiper magnesemia con resto de iones normales, así como acidosis metabólica leve. Se pautó alimentación con fórmula de inicio y se mantuvo en observación.

A los dos días de vida se evidenció una hiperfosfatemia con concentraciones de calcio en los límites normales. La función renal era normal. Clínicamente persistían los temblores de extremidades y la hipotonía axial, presentando además hiperreflexia tendinosa. Se instauró tratamiento con hiperhidratación con suero fisiológico manteniendo la alimentación con leche de inicio.

Al tercer día de vida, en control analítico, descendieron las concentraciones de magnesio, persistía la hiperfosfatemia y las concentraciones de calcio estaban en límites bajos, por lo que se añadió aporte oral de calcio (60mg/Kg/día) con normalización progresivo de la calcemia en los controles posteriores.

Inicialmente se consideró el diagnóstico diferencial de RN con hiperfosfatemia y dado que el paciente no recibía aportes extra de fosfato ni otro tratamiento, y que su función renal era normal, así como el equilibrio ácido-base, se consideró la posibilidad de un cuadro de hipoparatiroidismo versus pseudohipoparatiroidismo y se amplió estudio con PTH y VD (Tabla 1). Se realizó una serie ósea radiológica para la búsqueda de calcificaciones ectópicas que no mostró hallazgos.

Tabla 1. Evolución de los parámetros analíticos del paciente.

Días (D)/meses (m) de vida	D1	D2	D3 ^a	D6 ^b	D10	D17	2m	5m	Valores referencia
Fosfato (mg/dl)		8,2	9	8,6	7,6	6,8	6,6	5,5	2,3-4,7
Calcio total (mg/dl)	9,3	8,7	7,9	8,9	10,9	10,9	10,3	10,3	9-11
Ca iónico (mmol/L)	1,22	1,16	1,12	1,14			1,37	1,37	1-1,25
Magnesio (mg/dl)	4,33	3,5	3,17	2,10	1,65	1,81	2,02		1,6-2,6
25 OH VD (ng/ml)				8,7		18,4		45,40	30-100
PTH (pg/ml)				108		30	79,8	44,10	14-72
FFAA (U/L)				250					

^a Día de inicio del tratamiento con Ca. ^b Día de inicio del tratamiento con VC.

Tabla 2. Parámetros analíticos de la madre.

Días postparto	D1	D6
Fosfato (mg/dl)	4,7	4,1
Calcio (mg/dl)	7,5	7,4
Calcio iónico (mmol/L)	1,06	
25 OH VD (ng/ml)		8,3
1,25 OH VD (pg/ml)		31
PTH (pg/ml)		139,9
Albúmina	2,09	

Los niveles de VD recibidos a los 6 días de vida evidenciaron un déficit de la misma y ante estos hallazgos se solicitó un estudio a la madre y se añadió VD (1000 UI /día) al tratamiento con calcio. Dado que en últimas revisiones ⁽⁶⁾, algunos autores recomiendan dosis más bajas en RN sin evidencia de signos clínicos de raquitismo, la dosis de VD se redujo a 400 UI/d a los 13 días de vida. La evolución del paciente fue favorable evidenciándose en controles posteriores la normalización de la PTH y la VD. Los síntomas clínicos se resolvieron.

Respecto a la evolución de la madre, en las primeras horas postparto y hasta el cuarto día, precisó ingreso en UCI por la persistencia de hipertensión arterial y la insuficiencia renal. En la analítica al ingreso presentaba calcio total bajo con calcio iónico normal e hipoalbuminemia (Tabla 2). Al sexto día postparto, tras conocerse los resultados analíticos del RN, se solicitó también un estudio de VD que reveló un déficit de la misma con hiperparatiroidismo secundario (Tabla 2).

Al mes y medio de vida, coincidiendo con que los padres habían reducido los aportes de calcio recomendados al alta (60 mg/Kg/día) a la mitad y el niño se mantenía asintomático con niveles de calcio y fosfato normales, se suspendió el aporte del mismo, manteniendo el tratamiento con VD.

En los controles posteriores, se evidenciaron valores normales mantenidos tanto de PTH como de calcio y fósforo.

En la actualidad el paciente está asintomático con una curva ponderal ascendente y un desarrollo psicomotor normal.

Discusión

En los últimos años existe preocupación por la elevada prevalencia de déficit de VD en madres gestantes, sobre todo si éstas tienen alguno de los factores de riesgo que se han descrito, y varios trabajos apuntan

hacia la necesidad de realizar cribado de déficit de VD durante el embarazo ^(3,4).

Por otra parte son bastantes las publicaciones que relacionan los niveles de VD bajos en madres gestantes con el desarrollo de preeclampsia en el embarazo; algunos estudios recientes indican la implicación de los niveles de PTH secundariamente elevados, más que del déficit de VD, en dicha complicación ⁽⁷⁾, dado que la PTH tiene propiedades vasoconstrictoras y parece estar implicada en la regulación de la tensión arterial.

La deficiencia de VD habitualmente se manifiesta como niveles de calcio en suero normales o disminuidos, hipofosfatemia, aumento de fosfatasas alcalinas y PTH elevada. No obstante se ha descrito que el déficit de VD puede empeorar la respuesta fosfatúrica a la PTH y simular un pseudohipoparatiroidismo tipo 2 ⁽⁸⁾. Además en el período neonatal, también se ha descrito lo que se llama pseudohipoparatiroidismo neonatal transitorio ⁽¹⁾, que es un cuadro escasamente descrito que cursa con hipocalcemia neonatal tardía, hiperfosfatemia y niveles elevados de PTH, lo que refleja resistencia periférica a su acción. Es una causa infrecuente de hipocalcemia neonatal tardía, y el defecto bioquímico parece residir en una inmadurez funcional de los receptores renales de la PTH ⁽¹⁾.

Quizás en nuestro paciente intervinieron ambas situaciones, la edad temprana y el déficit de VD, creándose una resistencia periférica a la PTH que empeoró la respuesta fosfatúrica y esta fue la causa de la hiperfosfatemia que presentó.

En cuanto al tratamiento del déficit de VD algunos autores recomiendan la misma dosis (1000 UI) haya o no signos clínicos de raquitismo. Carpenter ⁽⁶⁾ utiliza dosis más bajas (400 UI) en niños menores de 1 mes sin signos clínicos de raquitismo, para reducir el riesgo de hipercalcemia.

Conclusiones

En todos los casos de hipocalcemia, se deben medir los niveles de VD. Dada la correlación entre los mismos en sangre materna y del RN, también se debería determinar el estado materno de vitamina D sobre todo cuando exista alguno de los factores de riesgo descritos así como complicaciones durante la gestación que se asocian a dicha deficiencia.

Referencias Bibliográficas

1. Yaser F.Aly, Mohamed A. El Koumi, Rehab N. Abd El Rahman. Impact of maternal vitamin D status during pregnancy on the prevalence of neonatal vitamin D deficiency. *Pediatric Reports* 2013; Vol 5:e6

2. Trandrayen K; Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:303
3. Nozza JM, Rodda CP. Vitamin D deficiency in mothers of infants with rickets. *Med J Aust* 2001; 175:253
4. Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M , et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children. *J Pediatr* 2005;147:109
5. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
6. Thomas Carpenter MD. Etiology and treatment of calciopenic rickets in children. *Uptodate*. 2013
7. Theresa O Scholl, Xinhua Chen, and T Peter Stein. Vitamin D, secondary hyperparathyroidism and preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 2013;98:787-93
8. Ambika Asraf, Gail Mick, Joycelyn Atchison, Bragan Petrey, Hussein Abdullatif and Kenneth McCormick. Prevalence of Hypovitaminosis D in Early Infantile Hypocalcemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:1025-1031.