



Sumario

Junio 2017, VOLUMEN 8 (1)

EDITORIAL

Si quieres ir rápido, camina solo. Si quieres llegar lejos, ve acompañado 4

ORIGINAL

Evaluación somatométrica de una cohorte de niños escolarizados.
Variabilidad según edad, sexo y actividad deportiva 6

Influencia de las consultas telemáticas en el control metabólico de pacientes
diabéticos tipo 1 portadores de sistemas de infusión continua de insulina 13

REVISIÓN

Hipopituitarismo congénito: reporte de caso y revisión de la literatura 21

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO

Uso fuera de ficha clínica de la hormona de crecimiento.
Aspectos legislativos y revisión científica de su evidencia 30

CASOS CLÍNICOS

Nueva mutación de transmisión autosómica dominante en el gen COL1A2:
c.2440G>A (p.Gly814Arg) causante de Osteogénesis Imperfecta tardía tipo I 42

Síndrome del olor a pescado (Trimetilaminuria)..... 49

Insuficiencia suprarrenal de causa genética 53

CARTAS AL DIRECTOR

Comentario a: 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)..... 59

Respuesta a 'Comentario a: 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)' 61



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Dra. Beatriz García Cuartero

Secretaria general

Dra. María Victoria Borrás Pérez

Tesorerera

Dra. M^a José Martínez-Aedo Ollero

Vocales

Dr. Fernando Aleixandre Blanquer

Dra. María Alija Merillas

Dra. Concepción Fernández Ramos

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Laura Audí Parera

Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández-Ramos

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


ediciones

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

Paseo Club Deportivo, 1,
Edificio 15-A, 1ª planta
28223 Pozuelo de Alarcón
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,
México D.F. 06500 (México)
Telf.: + -52 55 5980 9735

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

© 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 8
Edición 1

EDITORIAL

- Si quieres ir rápido, camina solo. Si quieres llegar lejos, ve acompañado. 4
Alfonso María Lechuga-Sancho

ORIGINAL

- Evaluación somatométrica de una cohorte de niños escolarizados.
Variabilidad según edad, sexo y actividad deportiva..... 6
*Arrate Rodríguez Quintana, Ignacio Díez López, Ainhoa Sarasua Miranda, Grupo Colaborador
Colegio San Prudencio-Ikastetxea*
- Influencia de las consultas telemáticas en el control metabólico de pacientes
diabéticos tipo 1 portadores de sistemas de infusión continua de insulina..... 13
*Silvia Acuña Soto, Patricia Salazar Oliva, Pablo Ruiz Ocaña, Isabel María Calvo Morales,
Juan Luis González Caballero, Alfonso María Lechuga-Sancho*

REVISIÓN

- Hipopituitarismo congénito: reporte de caso y revisión de la literatura 21
Camila Céspedes Salazar, Andrea Dionelly Murillo Casas, Catalina Forero Ronderos

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO

- Uso fuera de ficha clínica de la hormona de crecimiento.
Aspectos legislativos y revisión científica de su evidencia 30
Ignacio Díez López, Jesus Alfonso Poncela García, Manuel Carranza Ferrer

CASOS CLÍNICOS

- Nueva mutación de transmisión autosómica dominante en el gen COL1A2:
c.2440G>A (p.Gly814Arg) causante de Osteogénesis Imperfecta tardía tipo I 42
*Nuria Espinosa Seguí, José David Coves Mojica, Noelia Rubio Puche, María Martínez-Villar,
Fernando Goberna Burguera*
- Síndrome del olor a pescado (Trimetilaminuria) 49
Antonio Luis Aguilar Shea, Cristina Gallardo Mayo, Miguel Amengual Pliego, Ana Morais López
- Insuficiencia suprarrenal de causa genética 53
Carmen Yeste Oliva, Leopoldo Tapia Ceballos, Rocío Porcel Chacón

CARTAS AL DIRECTOR

- Comentario a: 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)..... 59
Aingeru Mayor Martínez, Marta Beranuy Fargues
- Respuesta a 'Comentario a: 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)' 61
Isabel Esteva, Juan Pedro López-Siguero

Si quieres ir rápido, camina solo. Si quieres llegar lejos, ve acompañado

If you want to go fast, go alone. If you want to go far, go with someone

Alfonso María Lechuga-Sancho

Servicio de Pediatría. Departamento Materno Infantil y Radiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz

*Si quieres ir rápido, camina solo,
Si quieres llegar lejos, ve acompañado*

Proverbio africano

El comité editorial de nuestra Revista Española de Endocrinología Pediátrica (REEP), está trabajando duramente para lograr que nuestra revista se incluya en los principales índices de publicaciones científicas, como son el Journal Citation Reports, Scielo y Scopus. El estar indexado es el primer paso necesario, aunque no suficiente, para obtener el venerado factor de impacto (FI).

La presión por publicar en revistas con FI la sufrimos todos los que nos dedicamos a la investigación, en cualquiera de sus vertientes; es necesario publicar con FI para lograr financiación, es necesaria para optar a tramos de investigación reconocidos por la Comisión Nacional de Evaluación de la Actividad investigadora, para mantenerte dentro de redes y grupos multicéntricos de investigación, y también para asuntos más cotidianos, como el formar parte de tribunales de Tesis Doctorales o incluso para poder dirigirlos.

Lo que ocurre es que para poder estar en esos índices y obtener así el FI, es necesario cumplir una serie de requisitos. Requisitos de garantías de cali-

dad, de periodicidad, de citación de los trabajos publicados, y no pocos más. Y es en el requisito de periodicidad, donde encontramos, el principal escollo para la REEP. Porque para poder publicar periódicamente, hay que contar con trabajos que publicar. No es falta de investigadores ni falta de ideas, es que no nos acordamos de nuestra revista a la hora de publicar.

Imagino que puede haber muchas razones, pero la principal debe ser el no estar indexada. Pero otras muchas revistas han tenido un elevado índice de rechazo incluso antes de estar indexadas, como es el caso de Anales de Pediatría. Eran otros tiempos, quizás el FI de no lo era todo. Sin embargo, no debe ésta ser la única razón, pues todos conocemos revistas de sociedades regionales que se publican periódicamente, y otras publicaciones editadas por compañías privadas que se editan bimensualmente y sin problemas para encontrar trabajos que publicar.

Repasemos: El idioma no debe ser problema, pues permite publicar tanto en Castellano como en inglés. Si alguien quiere darle visibilidad a su trabajo más allá de los científicos de habla hispana, también nos lo puede enviar en inglés. Este es probablemente, uno de los motivos por los que la revista "Nutrición Hospitalaria" tiene mayor FI que otras revistas que publican exclusivamente en castellano. El presupuesto, tampoco debe ser problema, pues resulta totalmente gratuito. Y esto es algo inédito. Todos recibimos a diario decenas de invitaciones a publicar en revistas de dudosa calidad científica, que luego solicitan el pago de entre 1000 y 3000 dólares americanos por la publicación, todas con la excusa de ser de acceso abierto, lo que "garantiza" la visibilidad de tu trabajo. Pero es que la REEP también es de acceso abierto.

Correspondencia:

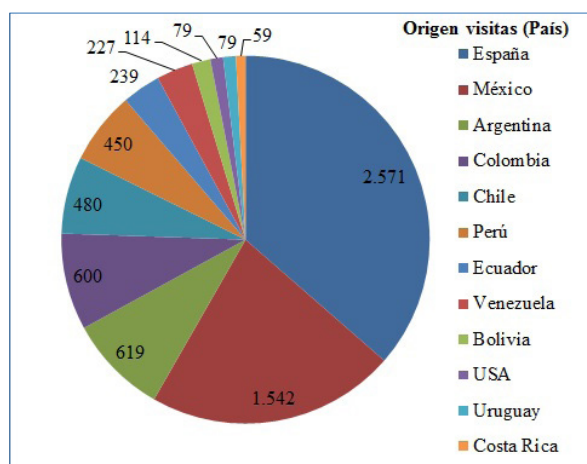
Alfonso María Lechuga-Sancho, Servicio de Pediatría.
Departamento Materno Infantil y Radiología,
Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina.
Universidad de Cádiz, Cádiz
E-mail: alfonso.lechuga@gm.uca.es

Tenemos todos a nuestra disposición pues, una Revista Científica, órgano de expresión de nuestra Sociedad de Endocrinología pediátrica, que permite publicar en acceso abierto, de forma gratuita, con revisión por pares, en castellano o inglés, y con más de 6000 visitas mensuales por parte de distintos usuarios de todo el mundo, desde hace más de 4 años, como muestran las estadísticas que congreso tras congreso, presentamos en la asamblea (Figura 1). Además de todo esto (por si no fuera poco), cumplimos prácticamente con todos los requisitos para lograr la indexación, pero nos hace falta regularidad. Nos hace falta un volumen de trabajos por publicar, nos falta caudal. Y es

aquí donde retomo el proverbio africano con el que abría esta editorial, pues tenemos vocación de continuar, de crecer, vocación de llegar lejos, y ese camino lo tenemos que hacer todos juntos, todos acompañando.

En este nuevo número de la REEP, se da uno de los mejores ejemplos de la visibilidad que tienen los artículos que publicamos; publicamos una carta al editor a propósito del documento de posicionamiento sobre la disforia de género (que ya no llamamos así, pero el documento es del 2015, y este es un tema que cambia rápidamente), con la réplica de los propios autores de correspondencia del citado artículo. Esto es, además de un ejemplo de visibilidad, un ejemplo de diálogo abierto, con base científica y rigor académico.

Figura 1. Número de visitas en el mes de abril de 2017, con el País de procedencia.



Acepten, por favor, nuestra invitación a acompañarnos en este camino que quiere ser largo, acompañarnos con sus originales, sus revisiones, sus casos didácticos o sorprendentes, sus reflexiones a propósito de artículos anteriores, sus imágenes que nadie debiera pasar por alto, porque la masa crítica en nuestra sociedad no es poca (todos los años hay más de 150 comunicaciones a nuestro congreso), y esto merece visibilidad. De este modo, la indexación llegará, y se obtendrá un FI, y de nosotros dependerá hacerlo crecer o dejarlo estancado... pasito a pasito, iremos haciendo el camino.

Esperamos sus trabajos.
Saludos cordiales.

Evaluación somatométrica de una cohorte de niños escolarizados. Variabilidad según edad, sexo y actividad deportiva

Somatometric situation of a children's school sample. Variability by age, gender and sports activity

Arrate Rodríguez Quintana¹, Ignacio Díez López², Ainhoa Sarasua Miranda², Grupo Colaborador Colegio San Prudencio-Ikastetxea*

¹ *Pediatría. Hospital Universitario de Álava. Vitoria-Gasteiz, Álava*

² *Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava. Vitoria-Gasteiz, Álava.*

* *Grupo Formado por:*

Jon Angulo-Sainz, Mikel Herrador-Iriarte, Iñaki Garaialde-Díaz de Heredia, Igor García- Beitia, Iñaki Martínez-Estevez

Resumen

Antecedentes: La prevalencia del exceso de peso corporal infantil se ha incrementado sustancialmente en los últimos años convirtiéndose en uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. Según los últimos estándares de crecimiento publicados, el peso en la población Vasca parece ser algo superior que en el resto de España. **Objetivos:** El objetivo de este estudio consiste por un lado en estudiar la situación somatométrica de todo un centro escolar de Vitoria-Gasteiz analizando si existen diferencias en cuanto al sexo, edad y realización de actividad deportiva reglada así como respecto al uso de las curvas de referencia de crecimiento transversal actuales en nuestro medio. **Métodos:** Se realiza un estudio descriptivo de carácter transversal sobre la población infantil de entre 6 y 16 años escolarizada en el Centro Escolar San Prudencio-Ikastetxea, Vitoria-Gasteiz. Se ha registrado la edad, sexo, peso, talla e IMC de cada uno de ellos indicándose a su vez si realizan actividades extraescolares deportivas regladas en el propio centro. **Resultados:** Se ha recogido infor-

mación de 817 sujetos. Los alumnos presentan un Z-score estadístico por debajo de la media para todas las edades en cuanto al IMC, más acusado para la población Orbeagozo 2011 que para España 2010, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre las desviaciones medias de ambas poblaciones ($p=0,001$). La prevalencia de sobrepeso es del 10,8% y obesidad del 5,4% calculada según los estándares y criterios Orbeagozo 2011. Los individuos que no realizan ejercicio físico reglado presentan un IMC mayor. **Conclusiones:** Existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos del uso de cada una de las gráficas de referencia. El incentivo del deporte, la educación sanitaria y el estímulo familiar parecen contribuir de manera significativa en el control del sobrepeso infantil.

Palabras clave: Deporte escolar, Salud infantil, Obesidad infantil

Abstract

Introduction: The prevalence of overweight children has increased substantially in recent years becoming one of the most serious public health problems of the 21st century. According to the latest published standards of growth, weight in the Basque population seems to be somewhat higher than in the rest of Spain. **Objectives:** The objectives of this study are to analyze the somatometric situation

Correspondencia:

Arrate Rodríguez Quintana
Pediatria, Hospital Universitario de Álava, C/ Jose Atxotegi
s/n, 01009, Vitoria-Gasteiz, Álava, Tel: 619845144.
E-mail: IGNACIO.DIEZLOPEZ@osakidetza.eus
ARRATE.RODRIGUEZQUINTANA@osakidetza.eus

of Vitoria-Gasteiz school children by analyzing if there are differences with respect to gender, age and performance of regulated sports activity and regarding the use of current cross-sectional growth standards in our environment (Orbegozo 2011 and Spanish 2010). **Methods:** A cross-sectional descriptive study was carried out in children between 6 and 16 years of age enrolled at the San Prudencio School Center, Vitoria-Gasteiz. The age, gender, weight, height and BMI of each of them were registered, indicating if they were performing extracurricular sport activities in the center or not. **Results:** Information has been collected from 817 subjects. The students present a statistically significant below-average Z-score for all ages in relation to BMI, more pronounced for Orbegozo 2011 than for Spanish 2010, ($p=0,001$). The prevalence of overweight is 10,8% and obesity is 5,4% according to the standards and criteria Orbegozo 2011. Individuals who do not perform regulated physical exercise have a higher BMI in all groups and sexes. **Conclusions:** There are statistically significant differences between the results obtained from the use of each of the reference charts in our medium. The incentive of sport, health education and family stimulation seem to contribute significantly to the control of overweight in children.

Key Words: *Children's sports, Children's health, Normal body weigh*

Introducción

La prevalencia de exceso de peso corporal se ha incrementado sustancialmente en los últimos años, aunque estudios recientes afirman que dicha aceleración parece haberse frenado ⁽¹⁾. Según la última Encuesta de Salud y Euskobarómetro el 15,9 % de la población infantil Vasca es obesa mientras que el 12,2 % sufre sobrepeso ⁽²⁾, suponiendo por tanto, que hasta uno de cada tres niños puede verse afectado por exceso de peso corporal. Estas cifras sitúan a Euskadi en valores muy cercanos a los del resto del país, posicionándose a su vez, tal y como publica el Ministerio de Sanidad y Consumo, entre los países Europeos con mayor tasa de sobrepeso infantil, a la par de países como Reino Unido y EEUU ^(3,4). Aunque la obesidad sea una condición clínica individual, se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI referido así por la OMS ⁽⁵⁾. Los niños con exceso de peso tienden a seguir padeciéndolo durante la adolescencia y la edad adulta aumentando la morbimortalidad a medio y largo plazo e incrementando la probabilidad de padecer enfermedades asociadas (como diabetes tipo 2, hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares) cada vez a edades más tempranas.

Se ha descrito una mayor prevalencia de obesidad en familias con un nivel socio-económico-educativo bajo, que realizan menor actividad física y que siguen una dieta menos saludable ^(3,6,7), suponiendo en muchos casos situaciones prevenibles y tratables.

Existen actualmente en nuestro medio dos estudios de crecimiento transversales disponibles para clasificar y comparar nuestra población infantil. Por un lado, un estudio regional realizado por la fundación Faustino Orbegozo y publicado en el año 2011 (Orbegozo 2011)⁽⁸⁾ y otro nacional más extenso en cuanto al número de casos publicado en el año 2010 (España 2010)⁽⁹⁾. Este último incluye datos procedentes de los estudios de crecimiento transversales realizados en las comunidades de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Madrid. Ambas curvas se han diseñado utilizando como casos niños caucásicos autóctonos hijos de padres no extranjeros⁽⁹⁾.

Según las últimas tablas de referencia publicadas por ambos grupos de trabajo el peso en la población vasca parece ser algo superior que en la del resto de España, presentando valores de índice de masa corporal (IMC) medios superiores para el percentil 50. Esto podría implicar una infraestimación del índice de masa corporal de un individuo al compararse en una población donde las referencias se han tomado de una muestra ya de por sí con peso elevado.

Son dos los objetivos del siguiente trabajo. Por un lado estudiar la situación somatométrica de todo un centro escolar de Vitoria-Gasteiz, analizando si existen diferencias en cuanto al sexo, edad y realización de actividad deportiva reglada. En segundo lugar, valorar a su vez si existen diferencias respecto al uso de las curvas de crecimiento del estudio transversal Orbegozo 2011 versus Españolas 2010.

Sujetos y métodos

Se realiza un estudio epidemiológico descriptivo de carácter transversal sobre la población infantil de entre 6 y 16 años escolarizada en el Centro Escolar San Prudencio Colegio - Ikastetxea localizado en el barrio Lakua-Arriaga de Vitoria-Gasteiz.

Se trata de un centro concertado que tiene escolarizados 1.200 niños distribuidos desde los 2 a los 17 años de edad. El nivel educativo- socio- económico familiar de dichos niños se podría considerar medio-medio/alto en función de su renta. El porcentaje de alumnos cuyos padres son de origen extranjero es inferior al 5%.

Tras su aprobación por la directiva del Centro Escolar se toman como casos aquellos alumnos de entre

6 y 16 años que voluntariamente y bajo el consentimiento informado de sus tutores legales deciden participar en la creación de una base de datos que recoja los datos antropométricos de cada uno de ellos tomados al principio de cada curso, y de su estudio posterior. Se analiza de manera transversal aquellos datos recogidos durante el curso escolar 2015-2016.

Se ha registrado por parte de un mismo equipo de observadores instruidos y de manera estandarizada la edad (años), sexo, peso (kg) y talla en bipedestación (cm) de todos aquellos casos incluidos utilizando un único tallímetro y báscula a tal efecto. Se ha calculado el índice de masa corporal (IMC) con la siguiente fórmula: $\text{Peso (en kilogramos)}/\text{talla}^2$ (en metros). Para definir el sobrepeso y la obesidad se han aplicado como puntos de corte los valores de IMC superiores al percentil 85 y 95, respectivamente. Así mismo se registra si el alumno realiza actividades extraescolares deportivas regladas en el colegio (aparte de la actividad propia del centro e incluida dentro de la agenda escolar ordinaria). El centro ofrece como actividad deportiva extraescolar fútbol, baloncesto, patinaje y kárate, realizando una media de 6 horas semanales en cada uno de ellos.

Toda la información recogida se ha analizado en una base de datos utilizando el sistema SPSS IBM 19.0, manteniendo en todo momento el anonimato de los participantes al haber asociado un número del 1 al 817 a cada uno de los alumnos de manera aleatoria en la recogida de datos utilizado como referencia para la creación de la base de datos. Se realiza un estudio de medias para muestras no apa-

readas mediante t student, un estudio comparativo de medias mediante Z-score y valoración test de ANOVA. Se establece como criterio de significación estadística una $p < 0,05$ para un intervalo de confianza del 95%.

Los resultados se expresan como porcentajes (%) y medias (M) con sus desviaciones estándar expresadas en valor Z-Score.

Resultados

En el presente trabajo se ha recogido información de 817 sujetos voluntarios (46,5% chicas y 53,5% chicos) de entre 6 y 16 años escolarizados en el Colegio San Prudencio Ikastetxea durante el curso 2015-2016. La edad media de los participantes resultó de 10,47 años (DS 2,85). (Tabla 1)

Al comparar la variable del IMC de nuestra muestra frente al estudio Orbegozo 2011 se evidencia que los alumnos presentan un IMC medio por debajo de la media de la población de referencia ($< p 50$) para todas las edades tal y como se expresa en la Figura 1 en valor Z-Score. Este hecho se manifiesta de igual manera al compararse con la población España 2010, aunque en menor medida de diferencia de SDS, presentando valores inferiores de Z-score para cada grupo de edad. Se ha calculado una desviación media de $-0,41$ SDS IC 95% $[-0,56, -0,26]$ para todas las edades respecto a la población Orbegozo 2011 y de $-0,19$ SDS IC95% $[-0,25, -0,13]$ en relación al estudio España 2010, encontrándose diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas desviaciones ($p =$

Tabla 1. Datos antropométricos medios.

Edad (años)	n	Talla media (cm)		Peso medio (Kg)		IMC medio (Kg/m ²)		
		Chico	Chica	Chico	Chica	Chico	Chica	
6	n=36	118,40 (DS 5,25)	n=39	116,89 (DS 5,48)	20,80 (DS 3,48)	20,69 (DS 3,18)	14,75 (DS 1,54)	15,08 (DS 1,57)
7	n=48	126,84 (DS 5,75)	n=34	123,30 (DS 5,67)	25,30 (DS 5,09)	24,04 (DS 3,77)	15,61 (DS 1,96)	15,75 (DS 1,76)
8	n=52	131,67 (DS 4,58)	n=48	129,29 (DS 5,83)	31,37 (DS 5,29)	28,09 (DS 4,94)	18,03 (DS 2,55)	16,70 (DS 1,89)
9	n=39	135,53 (DS 6,66)	n=38	137,43 (DS 5,64)	33,03 (DS 6,34)	35,22 (DS 6,79)	17,86 (DS 2,52)	18,57 (DS 2,99)
10	n=49	141,43 (DS 6,49)	n=31	141,41 (DS 5,95)	36,25 (DS 8,02)	35,48 (DS 6,26)	17,95 (DS 2,83)	17,68 (DS 2,54)
11	n=46	145,92 (DS 6,78)	n=34	145,66 (DS 6,74)	41,34 (DS 9,64)	40,57 (DS 7,76)	19,24 (DS 3,34)	19,07 (DS 3,07)
12	n=36	154,77 (DS 9,85)	n=46	155,10 (DS 6,82)	45,37 (DS 9,37)	47,03 (DS 9,82)	18,81 (DS 2,69)	19,48 (DS 3,49)
13	n=40	160,52 (DS 8,82)	n=50	159,03 (DS 7,39)	51,60 (DS 12,46)	51,53 (DS 10,83)	19,80 (DS 3,5)	20,21 (DS 3,15)
14	n=39	166,98 (DS 10,01)	n=43	159,93 (DS 6,66)	56,67 (DS 12,88)	52,11 (DS 7,79)	20,11 (DS 3,23)	20,32 (DS 2,46)
15	n=37	171,15 (DS 7,24)	n=20	164,92 (DS 7,50)	59,07 (DS 8,60)	58,15 (DS 8,09)	20,19 (DS 2,97)	21,38 (DS 2,68)
16	n=11	172,6 (DS 10,65)	n=2	165,5 (DS 0,70)	70,15 (DS 12,64)	52,75 (DS 4,59)	23,51 (DS 3,35)	19,25 (DS 1,51)

*Las n son comunes para todas las columnas de chico y chica respectivamente.

Figura 1. Relación de la desviación típica de la variable del IMC según los dos estándares de referencia.

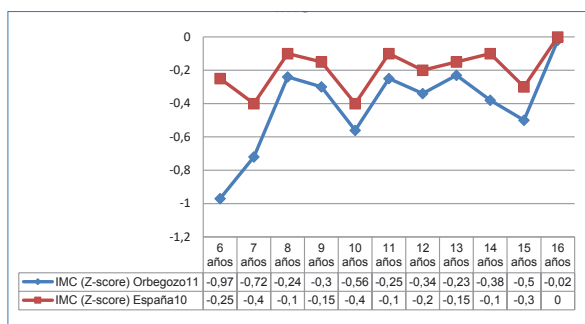
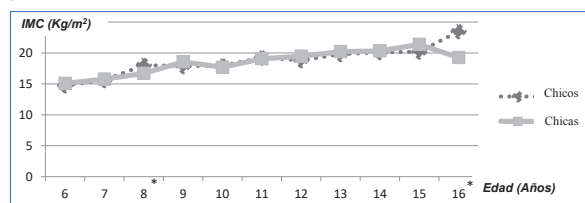


Figura 2. Valores imc medios distribuidos por edad y sexo.



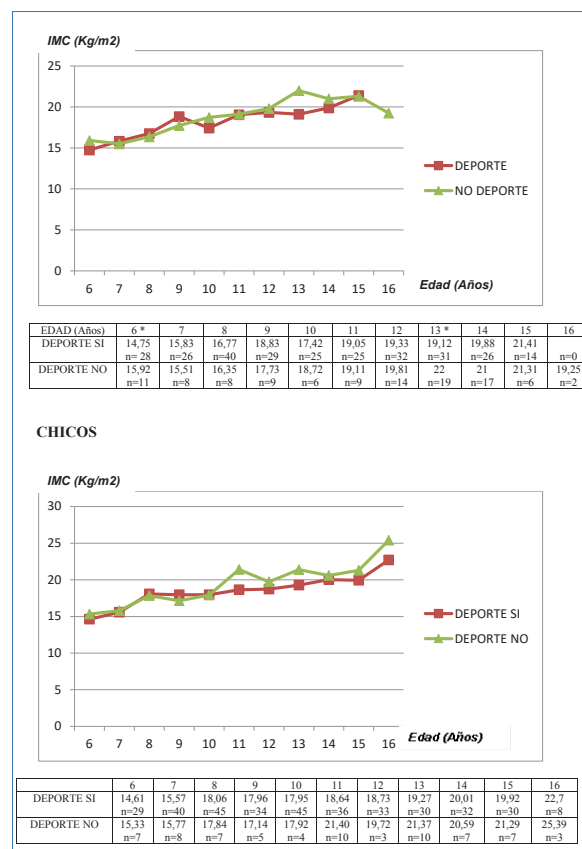
0,001). En los alumnos del Centro Escolar San Prudencio Ikastetxea (Vitoria-Gasteiz, España), el IMC medio para todas las edades está por debajo de la media de ambas poblaciones de referencia ($p=0,000$ en ambos casos) (Figura 1).

Utilizando los criterios publicados por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (10) y empleados como criterio de clasificación a su vez en las gráficas de crecimiento Orbegozo 2011 (8), la prevalencia de obesidad (IMC $p>95$) total en los participantes es del 5,4% y de sobrepeso (IMC $p>85$) del 10,8%, diferencias estadísticamente significativas en ambos casos frente a los datos publicados en la última encuesta de salud vasca donde se expresa que el 15,9% de la población infantil es obesa, mientras que el 12,2% sufre sobrepeso (2) ($p=0,001$).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos en relación al IMC ($p=0,16$) con un IMC medio para todas las edades de 18,5Kg/m² en los chicos y 18,7Kg/m² en las chicas, adquiriendo la significación estadística únicamente en las edades de 8 ($p=0,01$) y 16 años ($p=0,02$). En cuanto a la descripción de la distribución temporal según edad, se evidencia a lo largo de la infancia un incremento progresivo del IMC, con un ligero descenso del mismo a partir de la pubertad tardía en las mujeres (Figura 2).

El 77% de los alumnos escolarizados realizaban alguna actividad deportiva extraescolar en el propio centro educativo, encontrándose una distribución semejante entre ambos sexos: 272/381 entre las chicas (72%) frente a los 362/437 (82%) de los chi-

Figura 3. Valores IMC medios distribuidos por sexo, edad y realización de actividad física.



cos. Al relacionar el IMC según sexo y actividad física, la diferencia de IMC por grupo de edad resultante es que los individuos que no realizan ejercicio físico reglado presentan en todos los grupos y sexos un mayor nivel de IMC, fundamentalmente a partir de los 10 años de edad, aunque la diferencia sólo alcanza significación estadística en las chicas a los 6 y a los 13 años de edad (Figura 3).

Discusión

Se han publicado numerosos estudios en los que se observa una aceleración del IMC y un aumento del exceso de peso corporal tanto en la población de Euskadi como en la del resto de España (9,11,12,13), aunque parece que en la última década se ha estabilizado (1). La velocidad con la que se ha incrementando dicha prevalencia durante los últimos años induce a pensar que son los cambios en los factores ambientales los que se encuentran fundamentalmente relacionados con este proceso. Se están adquiriendo hábitos alimentarios cada vez menos saludables entre la población infantil (2), mientras que la televisión y los avances tecnológicos favorecen un mayor sedentarismo.

Este trabajo muestra que al cotejar una misma población de individuos entre dos estándares, la po-

blación Orbeagozo 2011 parece tener un peso superior a la de España 2010, con un mayor IMC para edad y sexo. Podemos considerar nuestra población similar en cuanto a las características socioeconómicas y prevalencia de extranjeros a las de referencia, y por tanto comparables, por lo que las diferencias encontradas en relación al IMC entre ambos estándares podrían ser indicativas de esa posible aceleración secular del peso en la población vasca en los últimos años, mayor incluso que en la del resto de España. Dicha diferencia podría influir en la interpretación de los resultados de estudios sobre el IMC de una población ya que al compararse con una muestra de por sí con peso elevado podría infraestimarse el IMC de un individuo o colectivo concreto.

La falta de consenso sobre las referencias poblacionales a utilizar y los puntos de corte o los percentiles a partir de los cuales considerar a un individuo con sobrepeso u obesidad dificulta la interpretación y la comparación de la prevalencia de exceso de peso encontrada en nuestro estudio con el de otras localidades e incluso con el de otros estudios de nuestra propia comunidad. Aunque hayamos obtenido resultados estadísticamente significativos en comparación con los datos ofrecidos por la encuesta de salud pública, en cierto modo habría que tener en cuenta que las muestras podrían no ser comparables. La encuesta de salud realiza un estudio global en el que no se consideran las diferencias sociales, económicas y culturales, características que por otro lado han ido evolucionando en Euskadi en los últimos años debido a un incremento progresivo de la población extranjera⁽¹⁴⁾ y que en algunos centros llega incluso hasta el 80%. Este hecho se constata con una mayor prevalencia de sobrepeso en las poblaciones de niños inmigrantes, sobre todo en latinoamericanos y subsaharianos cuando se estudian por separado, tal vez por su habitual procedencia de clases socioeconómicas inferiores y de países con elevadas tasas de exceso de peso infantil, en ocasiones hasta superiores a las de España⁽¹⁵⁾.

A pesar de que no podamos comparar nuestros resultados de prevalencia de exceso de peso corporal, debido al creciente problema de la obesidad infantil en nuestro territorio^(10,11,12), permiten establecerse como uno de los objetivos prioritarios de salud pública. La OMS⁽¹⁶⁾ destaca la importancia de las actividades preventivas y la modificación de los factores ambientales para tratar el tema de la obesidad infantil. Debemos insistir en la creación de entornos favorables para la realización de actividad física y accesibilidad de opciones dietéticas más saludables para los niños y adolescentes, además de ofrecer una mayor educación volcada en hábitos de vida saludables para los niños y las familias tanto desde casa, como desde el centro de salud o en el colegio.

La baja prevalencia de extranjeros en nuestro centro escolar, el nivel social medio-medio/alto y el interés de las familias del colegio por el deporte podrían contribuir a una menor prevalencia de sobrepeso en el centro. Tal y como se expresa en la última encuesta de salud, el nivel de actividad física es mayor al aumentar el nivel de clase social y estudios⁽⁶⁾. Existen pocos datos publicados sobre actividad física en la población infantil Española. Un estudio nacional reveló que el 37% de los chicos y el 49% de las chicas de entre 6-18 años no practicaban deporte en su tiempo libre⁽¹⁷⁾. El programa PERSEO, en cambio, muestra que el 13% de los escolares de entre 6-10 años nunca realiza actividades deportivas⁽¹⁸⁾. La última encuesta de Salud publicó también que la práctica de ejercicio físico en el tiempo libre se produce con el doble de frecuencia entre los niños (28,1%) que entre las niñas (14,6%)⁽²⁾. En nuestro caso el 77% de los escolarizados realizaban deporte relacionado posiblemente con las facilidades ofrecidas por el centro para el desarrollo de las mismas en las propias instalaciones, en horario accesible tras finalizar las horas lectivas y con el refuerzo positivo de practicarse en grupo entre los propios alumnos del centro.

En nuestro estudio, aunque la mayor parte del alumnado se encuentre por debajo de los estándares de sobrepeso, se ha visto que aquellos que realizan actividad física reglada presentan a su vez un menor IMC siendo más acusado en edad postpuberal cuando se despierta el interés por el cuidado corporal. Esta diferencia podría ser aún mayor ya que solamente se ha recogido información sobre la realización de actividad física reglada en el centro escolar, pudiendo haber niños que sin realizarla dentro del propio centro desarrollen actividades deportivas fuera de él. Serían necesarios más estudios para demostrar la realidad de la asociación entre ejercicio e IMC pero según nuestros resultados deberíamos animar a la realización de actividad deportiva en los niños para favorecer un menor IMC.

Por otro lado, se evidencia un crecimiento adiposo progresivo en ambos sexos hasta la pubertad, aunque siempre por debajo de la media, con mejoría del mismo en el periodo postpuberal sobre todo en el sexo femenino, tal vez asociado a la mayor preocupación de las chicas por la imagen a partir de los 14 años. Diversos estudios manifiestan que la situación ponderal a edades tempranas repercute en la posterior evolución somatométrica en la adolescencia^(19,20). Es importante por lo tanto insistir en estas medidas preventivas desde la edad pediátrica para evitar que aquellos niños que parten de un IMC superior o que presenten un rebrote más intenso alcancen niveles de exceso de peso en edades posteriores, y prevenir así las complicaciones propias de dicha entidad en edad adulta.

El carácter voluntario de la participación de nuestros casos puede introducir algún sesgo, aunque la amplia colaboración por parte del alumnado resulta en una muestra representativa del centro lo suficientemente amplia como para obtener resultados estadísticamente significativos. No es posible aportar las causas de la no participación ya que sólo se registraron los datos de aquellos alumnos que presentaron el consentimiento informado sin recoger los comentarios de aquellos que decidieron no participar. Tampoco se dispone de información del número de alumnos extranjeros que han participado en el trabajo, ya que al no ser uno de los objetivos no se ha registrado la nacionalidad de los mismos en la base de datos. Otra limitación sería el método de la valoración del estado socio-económico de las familias habiéndose estimado a partir de la renta familiar de tal forma que no se dispone de otros datos referentes a dicho estado. La información relativa a las actividades extraescolares se recogió de los archivos del colegio sin diferenciar entre el tipo de actividad realizada ni entre el número de horas practicadas y podría plantearse un estudio futuro analizando dichas variables y observando si el tiempo empleado en actividades deportivas o el tipo de actividad realizada influye en el menor IMC de los alumnos.

Conclusiones

Finalmente y como conclusión, existen diferencias entre el uso de cada una de las gráficas de referencia actuales en nuestro medio para valorar el IMC de una muestra. La población vasca parece tener un peso superior que la del resto de España pudiendo infraestimar el IMC de un individuo concreto cuando se compara con la misma. Por otro lado, el incentivo del deporte, la educación sanitaria y el estímulo familiar parecen contribuir de manera significativa en el control del sobrepeso infantil.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Ortega Anta RM, López Sobaler AM, Aparicio Vizuete A, González Rodríguez LG, Navia Lombán B, Perea Sánchez JM, et al. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2016

2. Larrañaga-Larrañaga N, Amiano-Etxezarreta P, Gorostiza-Garai E, Pérez-Díez Y, Bidaurrezaga-Van-Dierdonck J, Sarasqueta-Eizaguirre, et al. Encuesta de nutrición 2005. Hábitos alimentarios y estado de salud de la población Vasca de 4 a 18 años. Departamento de sanidad del Gobierno Vasco. 14. http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/contenidos/informacion/sanidad_alimentaria/es_1247/adjuntos/DietaSana_c.pdf. Accessed October 2016.
3. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Màrius Foz-Sala B, Moreno-Esteban D, Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(12):460-6.
4. Campaña de prevención de Obesidad infantil 2007. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad de España. www.msssi.gob.es. Accessed October 2016.
5. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Sobrepeso y obesidad infantiles. www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/. Accessed October 2016.
6. Vázquez-Martínez C. Epidemiología de la Obesidad: Estado actual en los países desarrollados. *Endocrinol Nutr* 1999;46:302.
7. Arteagoitia ML, Esnaola S, De diego M, Elorriaga E, Calvo M, Aldasoro E, et al. Encuesta de Salud País Vasco 2013. Departamento de Salud del Gobierno Vasco.
8. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernandez-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento (Estudio Longitudinal y transversal). Fundación Faustino Orbegozo. 2011.
9. Sánchez E, Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López DI. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr* 2011;74 (3):193.e1-193.e16. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.10.005>.
10. Aragonés A, Blasco L, Cabrinety N, Bueno MG. <http://www.seep.es/privado/documentos/consenso/cap07.pdf>. Accessed October 2016.
11. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55(10):484-506.
12. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P,

- Peña Quintana L. Obesidad Infantil y Juvenil en España. Resultados del Estudio Enkid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):725-32.
13. Paidós '84. Estudio Epidemiológico sobre nutrición y Obesidad infantil. (Proyecto Universitario) Madrid: Gráficas Jomagar 1985.
 14. EUSTAT. Euskal Estatistika Erakundea- Instituto Vasco de Estadística. www.Eustat.eus. Sección población. Accessed October 2016.
 15. World map of obesity. World Obesity federation. www.worldobesity.org. Accessed November 2016.
 16. Informe de la Comisión para acabar con la obesidad Infantil. OMS. www.who.int. Accessed October 2016.
 17. Roman B, Serra-Majem L, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. How many children and adolescents in Spain comply with the recommendations on physical activity? *J Sports Med Phys Fitness*. 2008 sept; 48 (3):380-7.
 18. Informe preliminar del programa piloto escolar de referencia para la salud y el ejercicio contra la obesidad (PERSEO). 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social. http://www.munideporte.com/images/documentacion/ficheros/20090713093155Primera_Evaluacion_PERSEO.pdf. `Accessed October 2016`.
 19. Durá Travé T, Gallinas Victoriano F, Grupo Colaborador de Navarra. Evolución natural del exceso de peso corporal (Sobrepeso y Obesidad). *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(5):300-306.
 20. Durá Travé T, Hualde Olascoaga J, Garralda Torres J, Grupo Colaborador de Navarra. Exceso de peso corporal infantil en Navarra y su repercusión en la adolescencia. *Med Clin (Barc)* 2012; 138:52-6.

Influencia de las consultas telemáticas en el control metabólico de pacientes diabéticos tipo 1 portadores de sistemas de infusión continua de insulina

How telemedicine influences metabolic control of type 1 diabetic children after one year of pump therapy

Silvia Acuña Soto¹, Patricia Salazar Oliva², Pablo Ruiz Ocaña², Isabel María Calvo Morales², Juan Luis González Caballero³, Alfonso María Lechuga-Sancho⁴

¹Departamento Materno Infantil y Radiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

³Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz

⁴Servicio de Pediatría. Departamento Materno Infantil y Radiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz

Resumen

Introducción: Una comunicación fluida entre los pacientes y/o sus cuidadores y el equipo sanitario responsable de su seguimiento, resulta beneficioso en los resultados obtenidos en los tratamientos crónicos en general, si bien los resultados en diabetes mellitus son controvertidos. En nuestra unidad de diabetes, indicamos a los pacientes desde el comienzo del tratamiento con infusión continua de insulina (ISCI), que descargasen los datos de sus infusores en la plataforma virtual cada vez que necesitasen asistencia, para recibir recomendaciones en remoto. En este trabajo nos propusimos analizar la eficacia de esta medida, y también analizar de qué factores depende la mejoría en el control metabólico de estos pacientes. **Pacientes y Métodos:** Incluimos 19 pacientes (14 niñas), que en el momento de la recogida de datos llevaban más de 1 año en tratamiento ISCI, y se registraron variables antropométricas y variables relacionadas

con el control metabólico (hemoglobina glicosilada, % del tiempo por debajo de objetivos, % del tiempo por encima de objetivos, dosis total de insulina diaria, % de basal y % de bolos, desviaciones estándar de la glucemia media) y variables relacionadas con la asistencia remota (número de veces que descarga entre consultas presenciales, número de cambios recomendados por descarga. Dividimos en grupos en función de aquellos que no realizaron ninguna descarga entre consultas presenciales y los que hicieron al menos una consulta telemática. Posteriormente, realizamos un análisis multivariante por pasos (stepwise), para identificar los factores predictores de la hemoglobina glicosilada al año de haber comenzado el tratamiento ISCI. **Resultados:** Nuestra muestra (10,05+/-2,65 años), llevaba una media de 5,78+/-2,99 años de evolución de la diabetes al comenzar la ISCI. La HbA1c media al inicio fue 7,59% y tras 12 meses 7,29% ($p=0,17$). La probabilidad de mejorar la HbA1c entre consultas presenciales es mayor cuando se realiza al menos una consulta telemática (64,93% vs. 32,12%; $p=0,019$). La HbA1c (%) tras 12 meses se relacionó positivamente con la edad al debut de la diabetes y negativamente con el número de controles en hipoglucemia y el promedio de cambios por consulta telemática. **Conclusiones:** Las consultas telemáticas mejoran el rendimiento de la terapia ISCI en nuestra muestra, y el número de cambios por consulta telemática influye favorablemente.

Correspondencia:

Alfonso María Lechuga-Sancho
Servicio de Pediatría.
Departamento Materno Infantil y Radiología,
Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina.
Universidad de Cádiz, Dr. Marañón, 3,
11002, Cádiz, Tel: 956015299
E-mail: alfonso.lechuga@uca.es

Palabras clave: diabetes, infusor subcutáneo continuo de insulina, telemedicina, infancia

Abstract

Introduction: A fluent communication between patients and/or their caregivers and the health team in charge of their clinical follow-up results influences positively the results in chronic therapies, but results particularly in Diabetes Mellitus, remain controversial. At our pediatric diabetes unit, we indicate our patients since the start of pump therapy, to download data from their pumps onto the web-based platform every time they feel they need assistance, to obtain our recommendations. In this study, we aimed to analyze the efficacy of this strategy, and which factors influenced positively to improve the metabolic control in these patients. **Patients and methods:** We included 19 patients (14 girls), which at the time of data registry, had been under pump therapy for at least 1 year. We recorded anthropometric measures, metabolic control related variables (glycated haemoglobin, % of time below glycaemic aims, % of time above glycaemic aims, total daily insulin dose, the % basal rate and the % bolus rate, and the standard deviations of the mean glycaemia), and telemedicine-related variables such as the number of times each patient downloaded between face-to-face visits and number of recommended changes in the pump program. We divided them in two groups: those who did not download at all between visits and those who had at least downloaded once between visits. Finally, we performed a stepwise multivariate analysis, to identify the factors influencing changes in glycated haemoglobin after 12 months of pump therapy. **Results:** Our sample (10.05 +/- 2.65 years of age), had been diabetic for a mean of 5.78 +/- 2.99 years before the start of pump therapy. The mean HbA1C before pump therapy was 7.59%, and after 12 months of pump therapy, was 7.29% ($p=0.17$). We found that HbA1c was likely to improve between visits when patients downloaded at least once (64.93% vs. 32.12%; $p=0.019$). HbA1c% after 12 months of therapy increased as the age at pump therapy initiation increased, and HbA1c after 12 months of pump therapy decreased with a higher number of glycaemias below target, and the mean number of changes in the pump program per telemedicine visit. **Conclusions:** Telematic visits improve the performance of pump therapy in our sample, and the number of program changes recommended in each telematic consultation relates with improved glycaemic control.

Key Words: diabetes, continuous insulin infusion pump, telemedicine, childhood

Introducción

Para evitar o retrasar la aparición de complicaciones microvasculares en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), es necesario un nivel de exigencia en los cuidados que son difíciles de conseguir con la demanda asistencial en la práctica clínica diaria. En este sentido, los avances tecnológicos podrían favorecer una comunicación más fluida entre los pacientes y el equipo sanitario encargado de la diabetes, ayudando así a optimizar el resultado del tratamiento, sin sobrecargar en exceso la presión asistencial ⁽¹⁾, pero aún no está claro si contribuye a mejorar el control metabólico, aunque algunos trabajos apunten que en adultos sí podría ser de utilidad ⁽²⁾. Los estudios en niños con DM1, son aún escasos y muestran resultados frecuentemente contradictorios. De hecho, dos revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes, concluyen que aún no existe la suficiente evidencia como para recomendar el empleo de telemedicina con el fin de mejorar el control glucémico de los pacientes con DM1 ^(3,4).

En concreto, no hemos encontrado ningún trabajo que analice específicamente el impacto de la telemedicina en pacientes DM1 portadores de sistemas de infusión continua de insulina (ISCI), sin monitorización continua de la glucosa intersticial.

En nuestra unidad disponemos de una enfermera educadora en diabetes acreditada para impartir los cursos de preparación a la terapia ISCI y que, desde enero de 2014, es la responsable del entrenamiento de familiares y pacientes desde el momento en que los facultativos indicamos dicha modalidad de tratamiento. Dichos cursos preparatorios y el entrenamiento se llevan a cabo a lo largo de 4 semanas, de forma programada y estructurada, siguiendo un protocolo de actuación uniforme si bien se flexibiliza para adecuarnos a las necesidades de las familias y pacientes. En esta formación, se enseña y se estimula el realizar descargas de los datos del infusor en plataformas virtuales en función de las necesidades de los pacientes, si bien la adherencia a esta recomendación es sumamente irregular. El equipo médico responsable de la atención a la DM1 se conecta en remoto para estudiar las descargas de datos y emitir una recomendación de cambios en la pauta de tratamiento (cambios en la programación del infusor).

Nuestros pacientes acuden a consultas programadas cada 3 meses, siguiendo las recomendaciones actuales ⁽⁵⁾, visitas en las que se realiza una determinación de HbA1c capilar, de forma que monitorizamos la evolución del control metabólico, entendiendo por éste los niveles de HbA1c (%). Los pacientes que solicitan nuestra intervención entre visitas, se descarga los datos de sus infusores en plataformas virtuales, nos avisan telefónicamente a través del

hospital de día de diabetes para que accedamos en remoto a sus descargas y realicemos nuestra recomendación en el régimen terapéutico, en las siguientes 24-48 horas. Dada la escasez de evidencia con respecto a si la emisión de recomendaciones terapéuticas en remoto supone una mejoría en las cifras de HbA1c de nuestros pacientes, nos propusimos revisar los resultados de nuestra práctica clínica habitual, evaluando la eficacia de las consultas telemáticas en el resultado de la evolución de la HbA1c, así como analizar de qué factores depende.

Pacientes y métodos

Llevamos a cabo un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo de análisis de nuestra práctica clínica, en el que incluimos a todos los pacientes en seguimiento en nuestras consultas por DM1 en terapia con ISCI, iniciada a partir de Enero de 2014 (momento en el que comenzamos la formación estructurada para los familiares y pacientes portadores de ISCI), y que, a fecha de noviembre de 2016, llevasen al menos 12 meses ininterrumpidos de terapia ISCI, y siempre que ésta hubiera sido indicada por los facultativos de la Unidad e implantada siguiendo nuestro protocolo. Quedaron excluidos aquellos que interrumpieron de forma voluntaria o por prescripción facultativa la terapia ISCI durante más de dos meses al año, aquellos que hubieran comenzado la terapia ISCI antes de Enero de 2014, y aquellos que habían sido traspasados al Servicio de Endocrinología y Nutrición de adultos en dicho período.

Definimos como "Tramos de estudio", a los periodos transcurridos entre las visitas presenciales de los pacientes. Dichos tramos tienen una duración de tres meses, que es la periodicidad con que estos pacientes acuden a consultas externas. Registramos las variables de cada visita presencial, que serían las que definen el comportamiento a lo largo de cada tramo de estudio, y también, el número de consultas telemáticas en cada tramo, así como los cambios prescritos y realizados en la programación de los infusores, en cada tramo. Como variable definitoria del control metabólico de la DM1, empleamos la hemoglobina glicosilada (HbA1c), medida en cada visita presencial. Se consideró una "mejoría" del control metabólico cuando la HbA1c de una visita concreta era inferior a la de la visita anterior.

Puesto que las indicaciones de terapia ISCI en nuestra unidad son fundamentalmente dos [el mantener una HbA1c persistentemente elevada (> 7,5%) a pesar del correcto cumplimiento del tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina y el padecer frecuentes e impredecibles episodios de hipoglucemias graves (se define como disminución del nivel de conciencia y/o convulsión que requiere la asistencia de otros, el uso de glucagón o el ingre-

so hospitalario o inadvertidas], dividimos nuestra muestra en función de la indicación para la que se instauró la terapia ISCI, para contrastar el comportamiento de ambos grupos.

Realizamos un análisis descriptivo de la situación basal del total de la muestra, así como de cada uno de los grupos de estudio, que se compararon entre sí mediante la t de Student en el caso de que la distribución de la variable analizada se ajustase a la normalidad y mediante la U de Mann Whitney en caso contrario. La probabilidad de lograr un descenso de la HbA1c en un tramo en función de la realización o no de al menos una consulta telemática se contrastó con el test U de Mann-Whitney, tanto para la muestra completa como para cada uno de los grupos.

Dado el limitado tamaño muestral, empleamos el test de Spearman para buscar posibles correlaciones entre variables de estudio con la variación del nivel de HbA1c en cada tramo, tanto con la muestra completa, como con cada uno de los grupos de estudio.

Por último, realizamos un análisis de regresión lineal múltiple por pasos "stepwise" para el análisis de las variables que influyen en el resultado en cuanto al nivel de HbA1c tras 12 meses de terapia ISCI.

El nivel de significación estadística se estableció en un valor $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó empleando los programas GraphPad Prism 6 e IBM SPSS Statistics 21.

El presente estudio sigue las recomendaciones éticas internacionales contenidas en la Declaración de Helsinki (actualizada según la 64ª Asamblea General de Fortaleza, Brasil en Octubre de 2013) y cumpliendo lo establecido en la Ley 14/2007 del 3 de julio, de Investigación Biomédica y la Ley 41/2002 del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Los datos personales procedentes de las historias clínicas de los pacientes diabéticos seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM) fueron tratados según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Finalmente, el estudio recibió el visto bueno del Comité de Ética de la Investigación de Cádiz

Resultados

Incluimos un total de 19 pacientes (14 niñas), que cumplieran los criterios de inclusión, de los que 9 iniciaron la terapia con una HbA1c $\leq 7,5\%$, y los 10

Tabla 1. Características clínicas de la muestra, y la comparación de los dos subgrupos.

	Total	≤ 7,5%	> 7,5%	p
N (niñas)	19 (14)	9 (8)	10 (6)	0,045
Edad actual (años)	10,05±2,62	10,98±2,66	9,21±2,47	0,107
Edad Debut DM (años)	4,27±3,17	5,39±3,62	3,26±2,45	0,304
Tiempo evolución DM1 (años)	5,78±2,99	5,59±3,06	5,95±3,07	0,943
Edad Inicio ISCI (años)	8,82±2,75	10,01±2,42	7,74±2,68	0,068
Tiempo evolución DM1 al inicio ISCI (años)	4,54±3,01	4,61±3,39	4,73±2,62	0,796
HbA1c (%) antes de comenzar ISCI	7,60±0,89	6,92±0,35	8,2±0,71	0,0001
HbA1c (%) a los 12 meses de terapia ISCI	7,25±0,72	7,18±0,89	7,32±0,59	0,912
Dosis de insulina (UI/kg/día) previo a ISCI	0,92±0,29	0,87±0,35	0,96±0,22	0,474
Dosis de insulina (UI/kg/día) tras 12 meses	0,86±0,14	0,95±0,09	0,78±0,13	0,063

restantes con una HbA1c > 7,5%. Las características clínicas de la muestra completa, así como de cada uno de los dos grupos se resumen en la [Tabla 1](#). Sólo 3 cuentan con un sistema de monitorización continua de la glucosa intersticial que se comunica con el infusor, y no lo usan de forma constante. La media de edad de la muestra al momento de la realización del estudio era de 10,05 años, estando todas comprendidas entre los 5 y los 15, sin que hubiera diferencias entre grupos. La media de edad del debut diabético en la muestra fue de 4,27 años, y la media de edad al inicio de la terapia ISCI de 8,82 años. De este modo, el tiempo transcurrido desde el debut hasta el inicio de la terapia ISCI fue de 4,54±3,01 años, sin que hubiera tampoco diferencias entre grupos en ninguna de estas variables. Las únicas diferencias entre grupos fueron la proporción de niñas (8 de 9 en el grupo que comenzó

el tratamiento por hipoglucemias frecuentes, graves o inadvertidas, y 6 de 10 en el grupo que comenzó tratamiento por control subóptimo a pesar de un buen cumplimiento) ($p=0,045$), y como cabe esperar, en la cifra de HbA1c al inicio del tratamiento ($p<0,0001$). Tras 12 meses de tratamiento, las cifras de HbA1c de ambos grupos tienden a equipararse (7,18 vs. 7,32 % respectivamente; $p=0,912$).

Se analizaron un total de 113 “tramos de estudio” (periodos de tres meses comprendidos entre las visitas presenciales de los pacientes al centro). Inicialmente exploramos el comportamiento de cada paciente con respecto a la frecuencia de descargas de datos para consulta telemática, encontramos un comportamiento muy heterogéneo y desigual entre individuos ([Figura 1](#)), de tal forma que algunos pacientes nunca descargan (pacientes 7,

Figura 1. Promedio de descargas por paciente.

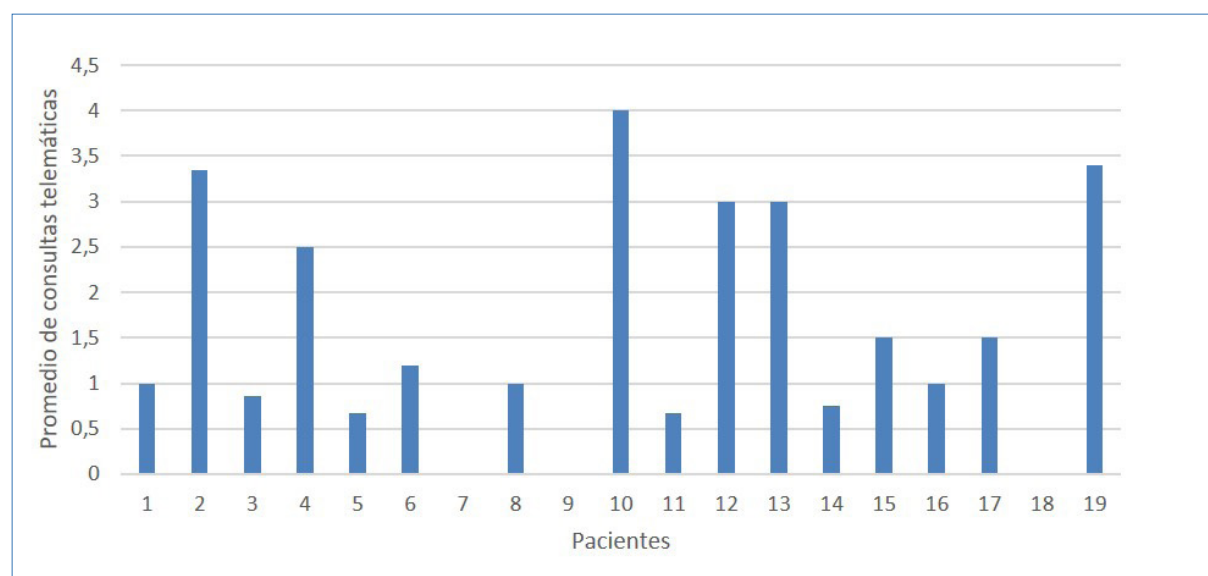


Tabla 2. Frecuencia de consultas telemáticas a lo largo del tiempo desde el inicio de terapia ISCI.

Intervalo	Meses	Número de pacientes de los que hay datos (n)	Promedio de descargas
1	3	18	2,167
2	6	15	1,667
3	9	13	1,308
4	12	10	1,4
5	15	7	1,571
6	18	3	0,666
7	21	2	1
8	24	1	1
9	27	1	2

9 y 18), mientras que otros realizan una consulta prácticamente cada tres semanas (pacientes 2, 10, 12, 13 y 19). Con el fin de analizar si de forma global, la frecuencia de consultas telemáticas sigue algún patrón temporal, analizamos la evolución del número de consultas telemáticas a lo largo del tiempo (Tabla 2). Puesto que, a partir de los 18 meses sólo disponemos datos de 3 pacientes o menos, limitamos nuestro análisis a 15 meses. Encontramos que el número medio de descargas por intervalo sigue una relación no lineal con un coeficiente $r^2=0,9845$, reflejando una tendencia a disminuir a lo largo del tiempo, pero con un leve repunte a partir de los 12 meses; si bien dicha relación no tiene significación estadística, el valor p sí nos permite establecer una tendencia ($p=0,097$) (Figura 2).

No encontramos ninguna relación entre la frecuencia de descargas y la variación en los niveles de HbA1c, ni en la muestra completa ($p=0,23$) (Figura 3), ni en ninguno de los dos grupos (grupo que partía de HbA1c $\leq 7,5\%$; $p=0,29$, y en el grupo que partía de HbA1c $>7,5\%$; $p=0,3$). Sin embargo, analizando las probabilidades de mejora en HbA1c en un tramo en función de si hubo al menos una consulta telemática o si no hubo ninguna, encontramos que las probabilidades de mejorar, cuando no se realiza ninguna consulta telemática es del 32,13%, mientras que cuando se realiza al menos una consulta, ésta se duplica, alcanzando el 64,93% ($p=0,019$) (Figura 4). Esta diferencia de probabilidades resultó especialmente relevante en el grupo que comenzó la terapia ISCI con HbA1c $\leq 7,5\%$ ($p=0,014$), mientras que en el grupo que parte con HbA1c $>7,5\%$, casi siempre se mejora la HbA1c, se hagan o no se hagan consultas, por lo que, en este grupo, no hubo diferencias ($p=0,519$).

Finalmente, quisimos evaluar qué factores influyen sobre la cifra de HbA1c tras 12 meses de terapia ISCI, que realizamos en los 10 pacientes de los que teníamos datos hasta los 12 meses. De éstos, 5 habían comenzado la terapia ISCI con HbA1c $\leq 7,5\%$ y otros 5 con $>7,5\%$. Realizamos un test de regresión múltiple por pasos "stepwise", en el que

Figura 2. Relación entre el número de descargas por tramo/paciente y el tiempo de terapia ISCI.

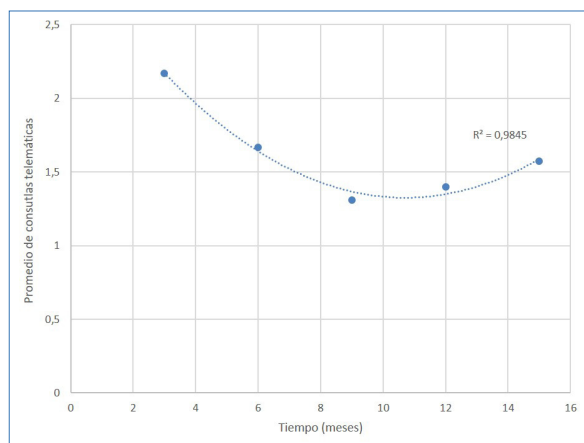


Figura 3. Relación entre la variación de los niveles de HbA1c % y el número de consultas telemáticas por tramo ($p=0,23$)

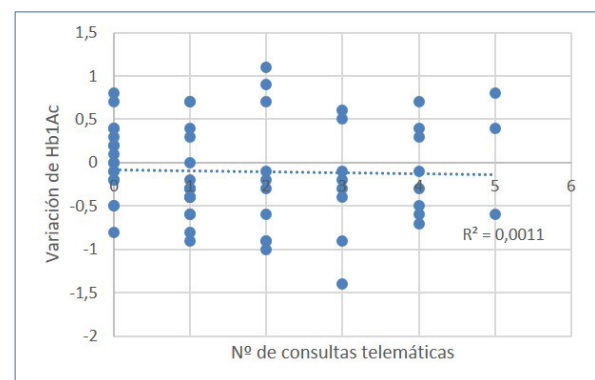
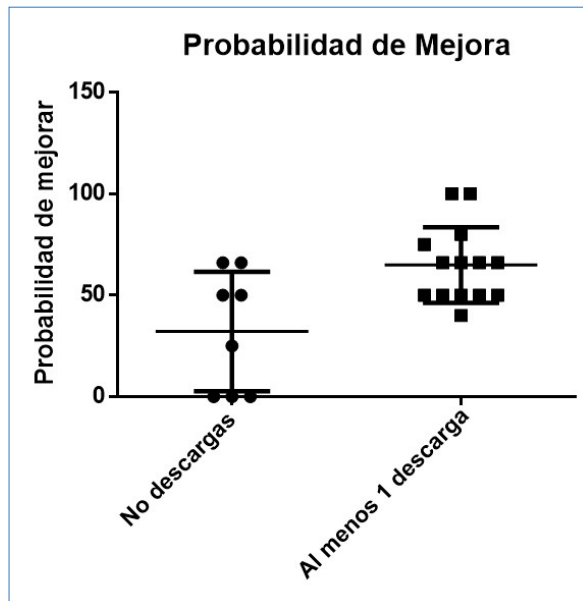


Figura 4. Probabilidad de mejorar la cifra de HbA1c entre visitas, en función de si se hace al menos una consulta telemática o si no se hace ninguna en dicho tramo ($p = 0,019$).



fuimos incluyendo una a una las variables que pueden influir sobre el control metabólico. De este modo obtuvimos un modelo que incluye sólo tres variables, que logran explicar el 67,5% de la variabilidad de la HbA1c a los 12 meses de terapia ISCI ($p=0,048$). Las variables que incluye el modelo son: la edad al debut de la diabetes, el promedio de cambios realizados en cada consulta telemática y el porcentaje medio de controles glucémicos por debajo del objetivo (hipoglucemias detectadas como tal en las descargas de datos de los infusores). De tal modo que la ecuación de regresión sería:

$$\text{HbA1c final} = 8,37 + 0,174 \times \text{Edad Debut} - 0,170 \times \text{Promedio Cambios} - 0,081 \times \% \text{ hipoglucemias}$$

Discusión

En este trabajo hemos tratado de analizar los resultados de nuestra práctica clínica habitual en los pacientes diabéticos portadores de ISCI, a lo largo de los primeros años de terapia estructurada. Este tipo de ejercicio, nos ayuda a identificar factores de los que depende el resultado de un determinado sistema y, de este modo, nos ayuda a mejorar nuestra práctica clínica diaria. Si bien la literatura es abundante en cuanto a resultados de tratamiento con ISCI, son menos los trabajos dedicados a analizar el impacto de la frecuencia de consultas telemáticas en estos resultados. Del mismo modo, está bien establecido el beneficio de la telemedicina en el tra-

tamiento de condiciones crónicas en general⁽⁶⁾, pero pocos son los que estudian específicamente dicho beneficio en cuanto a mejora de la HbA1c en pacientes pediátricos con DM1.

Nuestro tamaño muestral (19 casos), es limitado para extraer conclusiones aplicables a toda la población de niños con DM1 y sistemas ISCI en otros centros, pero sin duda, los datos obtenidos muestran la realidad de nuestra práctica diaria y apuntan a algunas mejoras posibles. No se han recogido a todos los pacientes portadores de ISCI en nuestra unidad, algunos fueron excluidos por haber comenzado la terapia antes de la estructuración de la formación, otros por interrumpir la terapia ISCI de forma prolongada (casi siempre coincidiendo con los meses de verano), y otros por haber sido transferidos ya al Servicio de Endocrinología y Nutrición de adultos.

El hecho de que los niveles de HbA1c al cabo de 12 meses de tratamiento tiendan a equipararse en torno al 7,25% de media, a pesar de partir de cifras significativamente diferentes se justifica porque aquellos a los que se indicó la terapia ISCI por hipoglucemias, tienden a dejar de tenerlas, mientras que el grupo que comenzó la ISCI por mal control, logra mejorarlo (en aproximadamente 0,9 puntos), lo que interpretamos como satisfactorio, a pesar de que el primer grupo tienda a aumentar ligeramente su HbA1c. En general, la mejoría en cuanto a niveles de HbA1c tras 12 meses de terapia ISCI es comparable al obtenido por otros autores⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Considerando que lo habitual es disminuir las necesidades de insulina en aproximadamente un 20% con la instauración de terapia ISCI⁽¹¹⁾, resulta llamativo que el primer grupo que partía de una HbA1c $\leq 7,5\%$, tenga una mayor dosis de insulina diaria al cabo de 12 meses (pasando de 0,87 a 0,95 UI/kg/día), mientras que el grupo que partía de una HbA1c $> 7,5\%$ sí que parece cumplir esta disminución de necesidades (de 0,96 a 0,78 UI/kg/día). Estas diferencias no se pueden justificar por diferencias en la edad ni en el estadio puberal de los pacientes, por lo que podrían ser atribuibles a que el grupo con buen control inicial haya "liberalizado" en cierta medida su alimentación con respecto a la que seguían con el régimen de múltiples dosis (si bien no encontramos diferencias en las desviaciones estándar del IMC ni en el número de raciones de hidratos de carbono que refieren ingerir), variable ésta que no hemos podido determinar con fiabilidad, por lo que decidimos no incluirla en el análisis.

El tener pacientes que en un tramo consultan hasta 3-4 veces frente a otros que no lo hacen nunca, es la constatación de la distinta tipología de los pacientes a los que todos servimos, entre los que los

hay más demandantes, o más conformistas, más perfeccionistas o más relajados. En cualquier caso, el número de descargas no se correlaciona de forma alguna con la variación en los niveles de HbA1c.

Estas diferencias de comportamiento no se justifican por la limitación al acceso a los sistemas informáticos necesarios para hacerlo, pues todos los pacientes disponen de ello, y nos aseguramos de esto antes de comenzar la terapia ISCI. Tampoco parece que los que no descargan nunca sea porque estén perfectamente controlados, ni los que descargan muy frecuentemente, porque estén muy mal controlados. Podría decirse que esta variabilidad en el comportamiento responde más a las distintas personalidades de pacientes y sus cuidadores, que a las necesidades reales de apoyo del equipo sanitario. Sin embargo, de forma global, sí se observa una tendencia a ir disminuyendo la frecuencia de consultas a lo largo del primer año, lo que podría explicarse por una mayor familiaridad y capacidad para resolver los problemas por parte de los propios pacientes o sus cuidadores. No hemos encontrado trabajos anteriores que analicen este comportamiento.

En nuestra muestra, en los tramos en los que no hay ninguna descarga de datos para consulta telemática, la probabilidad de disminuir la HbA1c es aproximadamente la mitad que cuando se realiza al menos una consulta, y que esto es particularmente importante en aquellos que inician la terapia con cifras de hemoglobina glicosilada dentro de objetivos, ya que el grupo que comienza la terapia por hemoglobina glicosilada persistentemente elevada, tiene muchas probabilidades de mejorar su control metabólico, independientemente de si consultan o no.

El modelo que explica la HbA1c al cabo de 12 meses de terapia ISCI, incluye las variables de edad al debut, promedio de cambios realizados por consulta telemática y el % medio de hipoglucemias. De tal forma, que el perfil de paciente en el que la HbA1c va a disminuir en este periodo de tiempo serían aquellos que debutaron más jóvenes, a los que más cambios se les hace por consulta telemática y que mayor % de hipoglucemias presenta. Dos revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes^(3,4), coinciden en señalar que no hay suficiente evidencia para apoyar el uso de telemedicina con el objetivo de mejorar la HbA1c, sin embargo, en nuestra muestra, los cambios de la programación del infusor realizados en consultas telemáticas sí han mostrado influir en la cifra de HbA1c al cabo de 12 meses de tratamiento.

Resulta obvio que cuantas más hipoglucemias tenga un paciente, más probabilidades hay de que

disminuya la HbA1c, si bien esto no es un medio deseable para mejorar la HbA1c, ni representa un mejor grado de control metabólico, pero no deja de ser llamativo que sea esta variable y no el % medio de glucemias dentro de objetivos o por encima de éstos, los que resulten determinantes en la HbA1c al cabo de un año de tratamiento. También nos llama la atención que, según el modelo de regresión obtenido, influyen más los cambios realizados en las consultas telemáticas que en las consultas presenciales, lo que nos estimula a continuar promoviendo las consultas telemáticas como medida de mejora del control metabólico y no sólo como medida de resolución de problemas o eventos inesperados.

En resumen, en nuestra muestra de pacientes con DM1 en terapia ISCI, que han recibido formación estructurada para dicha terapia, y que tienen entre 5 y 15 años, hemos encontrado que la probabilidad de disminuir la HbA1c entre visitas presenciales, es mayor cuando se realiza al menos una consulta telemática que cuando no se realiza ninguna, especialmente en aquellos pacientes que comenzaron el tratamiento con niveles de HbA1c dentro de objetivos ($\leq 7,5\%$), y que el peso de los cambios realizados en dichas consultas telemáticas es mayor que los cambios realizados en las presenciales, en cuanto a explicar las cifras de HbA1c al cabo del primer año de tratamiento. Si bien nuestra muestra es muy limitada en volumen, es muy probable que estos resultados pudieran ser reproducidos en Centros de similares características al nuestro, en el que atendemos a un total de 90 pacientes diabéticos/año, teniendo un 37% de ellos terapia ISCI, y en el que el uso de sensores subcutáneos de insulina que afecten al funcionamiento del infusor es prácticamente testimonial.

Conclusiones

Nuestros datos sugieren que, en nuestro medio, la probabilidad de mejorar la HbA1c en cada visita, aumenta si entre ellas se realiza al menos una consulta telemática, entendiendo como tal una descarga de datos del infusor en remoto para obtener una recomendación en su programación.

Con el tiempo, los pacientes en terapia ISCI tienden a ir disminuyendo la frecuencia de consultas telemáticas, lo que deberíamos evitar tomando medidas proactivas, como podría ser promover las consultas telemáticas en cada consulta presencial.

Las variables que mejor explican la HbA1c tras 12 meses de terapia ISCI son, en nuestra muestra, la edad al debut de la diabetes, el promedio de cambios terapéuticos realizados en cada consulta telemática, y el porcentaje medio de hipoglucemias.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Chase HP, Pearson JA, Wightman C, Roberts MD, Oderberg AD, Garg SK. Modern Transmission of glucose values reduces the costs and need for clinic visits. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1475 -1479.
2. Rigla M, Hernando ME, Gomez EJ, Brugués E, García-Sáez G, Torralba V, et al. A telemedicine system that includes a personal assistant improves glycemic control in pump-treated patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2007; 1: 505-510.
3. Viana LV, Gomes MB, Zajdenverg L, Pavin EJ, Azevedo MJ, and On Behalf of the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated hemoglobin (HbA1c) in type 1 diabetes: systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions. *Trials*. 2016; 17: 94.
4. Lee SWH, Ooi L, Lai YK. Telemedicine for the Management of Glycemic Control and Clinical Outcomes of Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 330.
5. Aguilar Diosdado M, Amo Alfonso M, Lama Herrera C, Mayoral Sánchez E. *II Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2009-2013*. Consejería de Salud. Junta de Andalucía, 2009.
6. Totten A, Wormack D, Eden K, McDonagh M, Griffin J, Grusing S, et al. Telehealth: Mapping the evidence for patient outcomes from systematic reviews. Report No.: 16-EHC034-EF. Rockville, MD: Agency for healthcare research and quality (US). 2016.
7. Colino Alcol E, López Capapé M, Álvarez Gómez MA, Alonso Blanco M, Martín Frías M, Barrio Castellanos R. Tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr*. 2006;64:21-7.
8. Shalitin S, Gil M, Nimri R, de Vries L, Gavan MY, Phillip M. Predictors of glycaemic control in patients with Type 1 diabetes commencing continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabet Med*. 2010;27:339-47.
9. Nabhan ZM, Rardin L, Meier J, Eugster EA, Dimaggio LA. Predictors of glycemic control on insulin pump therapy in children and adolescents with type I diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74:217-21.
10. McVean JJF, Eickhoff JC, MacDonald MJ. Factors correlating with improved A1C in children using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care*. 2007;30: 2499-2500.
11. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Brit Med J*. 2001;322(7297):1262-3.

Hipopituitarismo congénito: reporte de caso y revisión de la literatura

Congenital hypopituitarism: Case report and review

Camila Céspedes Salazar¹, Andrea Dionelly Murillo Casas², Catalina Forero Ronderos¹

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)

² Pediatría. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)

Resumen

La investigación desde finales del siglo XX ha proporcionado avances considerables en la comprensión del desarrollo de la hipófisis. Se trata de un proceso complejo que se encuentra estrechamente regulado por factores de transcripción específicos tales como PROP1 (profeta de PIT1), PIT1 (POU1F1), HESX1, LHX3 y LHX4. Las mutaciones en los genes de estos factores de transcripción resultan en distintos grados de hipopituitarismo o déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias que puede estar asociado o no a alteraciones del sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas son de amplio espectro, con compromiso variable, lo que dificulta el diagnóstico. A continuación reportamos el caso de un recién nacido con hipoglicemia neonatal persistente en el que se diagnosticó un déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias o hipopituitarismo, en quien documentamos un déficit de hormona de crecimiento (GH) y de ACTH. El paciente presentó mejoría al instaurar manejo con hidrocortisona y GH. Realizamos una revisión de la literatura acerca de la embriogénesis de la hipófisis, los factores de transcripción y el déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias.

Palabras clave: *hipopituitarismo congénito, Factores de transcripción, Genes, déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias, Homeobox*

Abstract

Research since the late XXth century has brought considerable advances in understanding the development of the pituitary gland. This is a complex process that is closely regulated by specific transcription factors such as PROP1, PIT1 (POU1F1), HESX1, LHX3 and LHX4. Mutations in their genes result in different degrees of hypopituitarism or combined non-acquired pituitary hormone deficiency that may or may not be associated with central nervous system disorders. Clinical manifestations are broad-spectrum, with variable involvement, rendering the diagnosis difficult. We report the case of a newborn with persistent neonatal hypoglycaemia in whom a combined non-acquired deficiency of pituitary hormones or hypopituitarism was diagnosed. We documented GH and ACTH deficiencies. The patient presented improvement when he was started on hydrocortisone and GH. We review here the literature on pituitary embryogenesis, transcription factors and combined non-acquired pituitary hormone deficiency.

Key Words: *Combined pituitary hormone deficiency, pituitary anomalies, congenital hypothyroidism, congenital hypopituitarism, genes, Homeobox*

El hipopituitarismo congénito o déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias está caracterizado por un déficit múltiple de hormonas hipofisarias en el que se incluye el déficit de somatotropina (GH), tirotropina (TSH), lactotropina (prolactina), corticotropina (ACTH) y/o gonadotropinas (LH y FSH). Es debido a mutaciones en factores de transcripción pituitarios que son necesarios en la ontogénesis de la hipófisis. Se puede detectar defi-

Correspondencia:

Camila Céspedes Salazar, Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, San Ignacio, Kra 7 #40-62, 110231, Bogotá, Colombia, Tel: +573208651249
E-mail: ccespedes@javeriana.edu.co - ccespedes@husi.org.co

ciencia múltiple de hormonas adenohipofisarias, asociada a una presentación clínica heterogénea que varía desde cuadros graves de hipoglicemia o colestasis neonatales, hasta presentaciones tardías con retardo puberal, hipogonadismo hipogonadotropo, impotencia o infertilidad ⁽¹⁾.

También puede estar asociado a defectos estructurales del cerebro y de la línea media como la agenesia del cuerpo calloso, la displasia septo-óptica, la holoprosencefalia. Se ha estimado una incidencia de hipopituitarismo congénito entre 1:3000 y 1:4000 nacimientos ⁽²⁾. Un estudio publicado en el 2008 realizado en EEUU reportó la prevalencia de 1 caso en 3480 nacidos vivos ⁽²⁾.

Caso clínico

Presentamos un hijo de una madre de 34 años, fruto de una tercera gestación, habiendo existido un aborto previo de causa no estudiada. Fue el primer hijo sano y nació por cesárea por estrechez pélvica tras un embarazo de 37 semanas por ecografía obstétrica de primer trimestre. Presentó taquipnea transitoria del recién nacido por lo que se hospitalizó en la unidad de recién nacidos.

Al examen físico se calculó un Ballard de 38 semanas, un peso de 2260 gramos, una talla de 47 cm,

siendo el peso menor a 2 desviaciones estándar en la tabla de Uscher y Mc Lean ⁽³⁾, posiblemente por mala nutrición materna, pues el estudio infeccioso de la madre fue negativo y no había datos de insuficiencia placentaria. Se exploraron genitales externos normales y testículos en escroto.

Hacia el sexto día de vida es presentado al servicio de endocrinología pediátrica por hipoglicemia neonatal persistente requiriendo aporte de glucosa en infusión continua de 13 mg/kg/minuto, con descenso máximo tolerado hasta 11 mg/kg/minuto, aporte con el que presentaba hipoglicemia confirmada con glicemia central de 31 mg/dl.

Se indicó continuar el control glucométrico, corroborando la hipoglicemia capilar con la glucosa venosa, tomando con hipoglicemia concomitante estudios de insulina, cortisol, GH, gases venosos y cetonuria. Además se sugirió realizar descensos lentos de 0,5 mg/kg/min cada 24 horas.

Pese a que se realizaron las recomendaciones, la hipoglicemia confirmada persistió llegando a requerimientos de glucosa de 16 mg/kg/min, sin datos compatibles con hiperinsulinismo. Como se muestra en la [Tabla 1](#), aunque los valores no se encuentran suprimidos, no están lo suficientemente elevados para explicar las glicemias bajas concomitantes. Se realizó estudio de función ane-

Tabla 1. Resultados de estudios realizados al paciente del caso.

	Valores de referencia*	Días de vida		
		Día 6	Día 8	Día 9
GLUCOSA	>47 mg/dl-125 mg/dl	31 mg/dl	39 mg/dl	33 mg/dl
INSULINA		5,7 microUI/ml	6,6 microUI/ml	
CETONURIA		Negativo	Negativo	
CORTISOL	Antes de las 10 am: 3,7 – 19,4 ug/dL Después de las 5 pm: 2,9 – 17, 3 ug/dL	0,37 ug/dL	0,16 ug/dL	0,62 ug/dL**
GH		10,5 ng/dl **		5,21 ng/ml**
PROLACTINA	Hombres : 3,46 ng/ml – 19,40 ng/ml Mujeres : 5,18 ng/ml – 26,53 ng/ml			152,39 ng/ml
ACTH	5,0 – 60,0 pg/mL			14,16 pg/ml***
TSH	0,35 microUI/ml– 4,94 microUI/ml			4,1 microUI/ml
T4 libre	Eutiroideos : 0,8 ng/dl– 1,9 ng/dl			1,09 ng/dl
LH	Hombres: 0,57 microUI/ml – 12,07 microUI/ml			6,48 microUI/ml
FSH	Hombres: 1,37 microUI/ml – 13,58 microUI/ml			1,15 microUI/ml
TESTOSTERONA TOTAL	Niño prepuber: 0,01ng/ml a 0,7 ng/ml			0,75 ng/ml
RM cerebral				normal

*Se presentan los valores de referencia de las pruebas manejadas en la institución.

** Dentro del rango, inadecuado para el grado de hipoglicemia.

***Dentro del rango pero inadecuado para el valor de cortisol.

Tabla 2. Seguimiento de la velocidad de crecimiento.

Edad	Talla (cm)	Desviaciones estándar	Peso (grs)	DE	Velocidad de crecimiento (cm/año)	Edad
2 meses	54,5	-2,2	5140	0,57		2 meses
4 meses	59,5	-1,36	6450	1,42		4 meses
7 meses	68,5	0,21	7560	-0,77		7 meses
12 meses	73,5	-0,33	9200	-0,39	23 cm/año	12 meses
15 meses	78	0,15	9790	-0,84		15 meses
20 meses	83,5	0,42	10720	-0,81	15 cm/año	20 meses

Estándar de crecimiento tomado de Sempé, M., Pedron, G., Roy-Pernot, M.P., 1979, Auxologie, méthode et séquences. (Paris: Théraplix), pp.205.

Tabla 3. Seguimiento de la analítica.

Edad	3 meses	7 meses	12 meses	15 meses
TSH	4,66 microUI/ml		3,52 microUI/ml	
T4 LIBRE	1,44 ng/dl		1,42 ng/dl	
CORTISOL AM	3 ug/dL	0,55 ug/dL	0,93 ug/dL	0,63 ug/dL
IGF-1	84 ng/ml			73 ng/ml
HBA1c		5,4%		
PROLACTINA	15,4ng/ml			
GLICEMIA	88 mg/dl	71 mg/dl	76 mg/dl	66 mg/dl
SODIO	139 mmol/l	137,6 mmol/l	137 mmol/L	
POTASIO	5,6 mmol/L	5 mmol/L	4,8 mmol/L	4,9 mmo/L

poftisiaria, (GH, TSH, gonadotropinas y ACTH). Se observaron niveles bajos de cortisol y de GH para el estado de hipoglicemia con niveles inadecuados de ACTH para el hipocortisolismo, confirmando el origen central del mismo. Se documentó hiperprolactinemia aislada que se normalizó espontáneamente en los controles posteriores, los ejes tirotrópo y gonadotrópo no presentaban alteraciones.

Se consideró que la hipoglicemia persistente se debía a un hipopituitarismo (déficit de ACTH y de GH). Se inició manejo con hidrocortisona a 30mg/m²/día tres veces el valor de suplencia, considerada como dosis de estrés en un paciente críticamente enfermo y GH a 0,1 mg subcutánea/día.

El paciente presentó una evolución favorable, permitiendo el descenso progresivo de la infusión de glucosa hasta su suspensión; se ajustó la dosis de hidrocortisona a 25 mg/m²/día continuando la dosis de GH instaurada (0,04 mg/kg/día). Se dio de alta a los 46 días de vida.

Actualmente se encuentra en manejo sustitutivo con GH a 0,2 mg/día (0,025 mg/kg/día) e hidrocortisona a 3 mg cada 12 horas (12,76 mg/m²/día), manteniendo una adecuada evolución sin nuevos episodios de hipoglicemia o crisis hidrosalinas desde su nacimiento.

En la [Tabla 2](#) y [Tabla 3](#) se muestran la velocidad de crecimiento y el control analítico durante el seguimiento, en los que se puede observar que no ha presentado hipoglicemias, hubo normalización de la prolactina, valores normales de IGF-1 con suplencia, así como una dinámica de crecimiento adecuado, manteniéndose entre el rango normal de las desviaciones estándar⁽⁴⁾. No se presenta aun alteración del eje tirotrópo ni de la función de la hipófisis posterior, permaneciendo con unos electrolitos normales. Respecto al cortisol, se muestran los resultados por la mañana, ya que no ha sido posible determinar cortisol por la tarde-noche. Consideramos entonces que hasta el momento estudiado sólo están alterados el eje somatotrópo y el corticotrópo.

Revisión de la literatura

Embriología de la hipófisis

La adenohipófisis deriva de la invaginación de la placa ectodérmica del techo de la cavidad oral. A partir de la migración de las células de la línea media se formará la bolsa de Rathke que se dirigirá hacia el piso del diencéfalo, cerca de la tercera semana de gestación⁽⁵⁾.

La bolsa de Rathke pierde su conexión con la cavidad bucal en el segundo mes de gestación. La neurohipófisis está formada por tejido neural que desciende desde el piso del tercer ventrículo hasta unirse con la bolsa de Rathke. Las células de la invaginación diencefálica formarán las células de la glía mientras que las fibras nerviosas crecen desde los núcleos supraóptico y paraventricular hacia la neurohipófisis^(6,7,8).

Este proceso se encuentra gobernado por factores de transcripción que, a manera de cascada, regulan la diferenciación embriológica y maduración de las células de la hipófisis^(6,8).

Factores de transcripción

El desarrollo normal de la hipófisis requiere la expresión organizada, temporal y espacial de factores de transcripción e interacciones entre el DNA y los factores co-activadores. Lo conocido actualmente acerca de estos factores es el resultado de estudios en modelos murinos y aunque se ha logrado conocer una gran parte, aún existen factores implicados y vías por descubrir^(8,9).

Como se ha mencionado, la neurohipófisis se origina del ectodermo neural y la adenohipófisis de la bolsa de Rathke, la cual a su vez se genera en respuesta a señales del epitelio neural. La proliferación y diferenciación celular están reguladas por factores de transcripción activadores y represores y, además, por moléculas de señalización celular.

Las vías de señalización extrínseca comprenden las SHH (que corresponde a las siglas en inglés de sonic hedgehog), proteínas morfógenas del hueso (BMP por su sigla en inglés), factor de crecimiento fibroblástico (FGF por su sigla en inglés) y las vías WNT (del inglés wingless) que se expresan tempranamente en el desarrollo de la hipófisis^(6,7,8,9).

Aunque SHH no está directamente involucrada en la formación de la bolsa de Rathke, es indispensable para la formación ocular, de la línea media, el desarrollo del prosencéfalo y la inducción de la expresión de las proteínas morfógenas del hueso. La

vía de SHH depende de otros factores como GLI1, GLI2 Y GLI3. El factor GLI1 se encuentra en estructuras precursoras de la hipófisis y se cree que estas proteínas activan otros genes diana como *LHX3* y *LHX4*, que están involucrados en la organogénesis de ésta^(7,9).

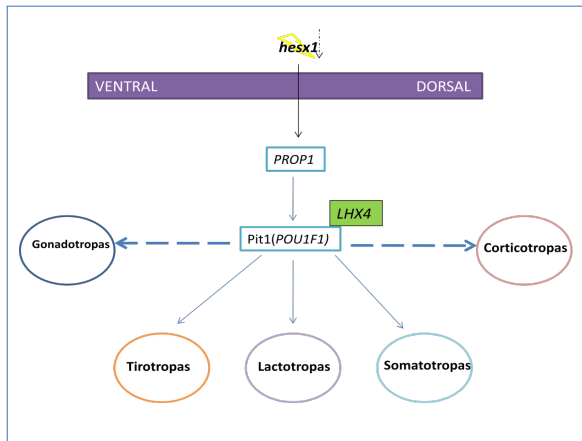
OTX2 es el gen de una proteína que no se expresa en el tejido pituitario por sí mismo, pero la proteína es importante para la formación ocular y del prosencéfalo, siendo responsable de la regulación de la expresión del gen *HESX1*. La expresión de *HESX1* comienza en la región rostral y progresa hacia la dorsal y la restricción de la expresión de este factor de transcripción es responsable de la formación de la bolsa de Rathke. *HESX1* también es importante para la formación de la línea media y la regulación de la expresión de otros factores de transcripción^(6,7,9).

Los genes *PITX1* y *PITX2* se expresan también tempranamente, participan en diferentes pasos de la organogénesis del sistema nervioso central. *PITX1* se expresa inicialmente en el primer arco branquial, luego en la cavidad oral y por último en la bolsa de Rathke, donde continúa su expresión en la embriogénesis de la hipófisis y participa en su diferenciación celular. *PITX2* se expresa en varios órganos que incluyen el sistema nervioso central, los pulmones, el hígado y la lengua; su papel en la formación del sistema nervioso parece ser importante en la determinación del eje izquierda-derecha, y también continúa su expresión durante la diferenciación celular de la hipófisis. Actúa sinérgicamente con otros factores de transcripción para determinar otros tipos celulares, principalmente las células específicas que expresan *PIT1 (POU1F1)*^(7,8,9,10).

Otras moléculas que desempeñan un papel importante incluyen *SOX1*, *SOX2* y *SOX3*. Se ha detectado que la expresión de *SOX3* comienza muy tempranamente y los estudios sugieren que este gen debe expresarse a un nivel constante debido a que el aumento o la disminución de su expresión se relaciona con deficiencia de hormonas hipofisarias y malformaciones del sistema nervioso central. No se conoce claramente el momento de la aparición ni la función específica de *SOX1* y *SOX2*^(7,9,10).

Algunas moléculas de señalización expresadas en el infundíbulo contribuyen directamente a la inducción de la invaginación de la bolsa de Rathke, entre ellas las proteínas morfógenas del hueso 4 (siglas en inglés BMP4) y la proteína de la familia Homeobox *NKX2*. En paralelo con la invaginación del ectodermo oral, las células precursoras de la hipófisis proliferan y migran. Se sabe que las vías de señalización de WNT y SHH son importantes para la regulación de la proliferación, mientras que las vías BMP y FGF son requeridas para la proliferación y la terminación de la migración celular^(7,9,10).

Figura 1. Vía del PROP1.



Cuando la expresión de HESX1 comienza a caer, la expresión de PROP1 aumenta progresivamente, lo cual es esencial para activar las células Pit1 específicas. La expresión de Pit1 es necesaria para la diferenciación de las células tirotropas, lactotropas y somatotropas y desempeña un papel en el linaje gonadotropo y corticotropo mediante vías que están en estudio (de ahí la línea punteada). LHX4 es más importante para la proliferación celular y regula a la alta a Pit1.

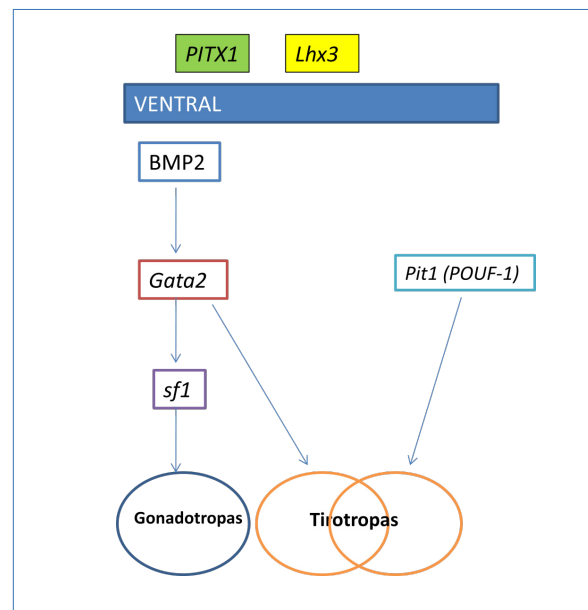
Cuando la formación de la bolsa de Rathke se completa y las células precursoras de la hipófisis comienzan a expresar factores específicos que determinarán su diferenciación, ocurre la activación de distintos genes diana en respuesta a la expresión dorso-ventral de FGF8 y ventro-dorsal de BMP2. Lo anterior hace que, dependiendo de su localización, cada célula tenga un punto de inicio distinto dentro del proceso de diferenciación. Por ejemplo, las células ventrales expresan los factores de transcripción *ISL1* o *ISL LIM HOMEBOX 1* que es miembro de la familia LIM y *GATA2*, mientras que las células dorsales expresan *PAX6*, *TPIT* y *PROP1* (6,7,10).

Cuando la expresión de *HESX1* comienza a caer, la expresión de *PROP1* aumenta progresivamente. *LHX3* y *LHX4* se expresan predominantemente en la bolsa de Rathke, siendo necesarios para la organogénesis de la hipófisis. *LHX3* participa en la diferenciación-maduración celular y *LHX4* es más importante para la proliferación celular (7,9,10).

La expresión de *PROP1* es esencial para activar las células *PIT1* específicas lo cual es necesario para la diferenciación de las células tirotropas, lactotropas y somatotropas y desempeña un papel en el linaje gonadotropo y corticotropo mediante vías que están en estudio. Se conoce que *LHX4* también regula a la alta la expresión de *PIT1* (7,9,10) (Figura 1).

GATA2 es un factor de transcripción que se expresa en las células ventrales, que es activado en res-

Figura 2. Vía de diferenciación tirotrópica y gonadotrópica.



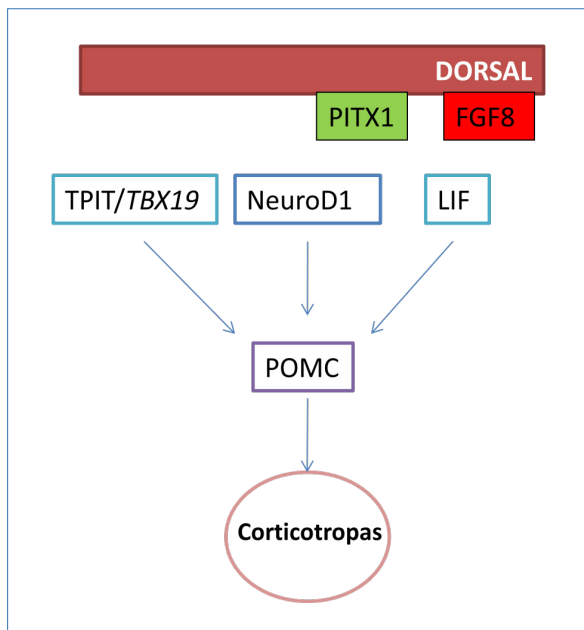
Gata2 se expresa en las células ventrales y activa la expresión del factor SF1 necesario para la diferenciación de las células gonadotropas; sin embargo, no es el único factor necesario para dicha diferenciación, pues *PITX1* es activador de la ruta *Gata2* y *Lhx3* es un regulador a la alta. *Gata2* determina precursores tirotrópicos junto con *Pit1* y como resultado se encuentra la diferenciación de células tirotropas de las vías *Gata2* y *Pit1* (*POUF-1*).

puesta a la señalización de BMP2. *GATA2* activa la expresión del factor de transcripción SF1 o factor esteroideogénico 1 (*gen NR5A1*) que es necesario para la diferenciación de las células gonadotropas; sin embargo, se ha visto que no es el único factor necesario para dicha diferenciación, pues *PITX1* y *GATA2* actúan como activadores de la ruta, y *LHX3* es un regulador a la alta. *GATA2* también determina precursores tirotrópicos lo cual da como resultado la diferenciación de células tirotropas, de las vías *GATA2* y *Pit1*. Sin embargo, se ha observado que la población tirotrópica dependiente de *PIT1* es importante para el mantenimiento del linaje celular hasta la adultez (7,11,12) (Figura 2).

La diferenciación de las células lactotropas y somatotropas depende completamente de la activación de *PIT1* y estos dos tipos celulares surgen del mismo precursor (9,10,11).

La mayoría de las células dorsales se diferencian a células corticotropas, lo que depende de interacciones entre *PITX1*, *TPIT* (*TBX19*), *NEUROD1* y *LIF* (del inglés leukaemia inhibitory factor) que se expresan antes de la expresión de la línea celular de pro-opiomelanocortina (*POMC*) (9,10,11).

Figura 3. Vía de diferenciación celular corticotropa.



La mayoría de las células dorsales se diferencian a células corticotropas, lo cual depende de interacciones entre PITX1, TPIT/TBX19, NeuroD1 y LIF. Estos aparecen antes de la expresión de la línea celular de proopiomelanocortina (POMC). PITX1 es necesario para el mantenimiento de la transcripción específica de la línea corticotropa y el FGF8 un regulador a la baja.

PITX1 es necesario para el mantenimiento de la transcripción específica de la línea corticotropa y FGF8 es un regulador a la baja. Aunque *PROP1* no se expresa en la línea corticotropa, se ha visto que algunos individuos con mutaciones en *PROP1* desarrollan deficiencia de ACTH, por lo que se ha sugerido que *PROP1* es necesario para el mantenimiento de la población corticotropa; sin embargo, esto no se ha demostrado en los experimentos con murinos^(9,10,11) (Figura 3).

Mutaciones

El mecanismo de transmisión puede ser autosómico recesivo, autosómico dominante o ligado al cromosoma X⁽¹¹⁾. Las mutaciones en *PIT1* (*POU1F1*) y *PROP1* fueron las primeras mutaciones en las que se demostró deficiencia hormonal múltiple^(11,12,13).

Las mutaciones en *PROP1* son responsables de más del 50% de los casos de hipopituitarismo genético y pueden ocurrir por delección, falta de sentido o alteraciones en el corte y empalme⁽¹²⁾. La morfología de la adenohipófisis es variable, pudiendo encontrarse hipoplásica, hiperplásica o normal. No se asocia a neurohipófisis ectópica y no se acompaña usualmente de alteraciones fenotípicas^(11,12,13).

Las mutaciones en *PIT1* son menos comunes que las de *PROP1*. *PIT1* se expresa después de *PROP1* y su mutación conduce a alteraciones en la línea celular tirotrópica, lactotropa y somatotropa, ocasionando déficit de TSH, prolactina y GH respectivamente. Similarmente a las alteraciones de *PROP1*, la morfología de la hipófisis es variable, no cursa con neurohipófisis ectópica y usualmente no se acompaña de alteraciones fenotípicas^(14,15).

Por otra parte, las mutaciones en los genes *LHX3* y *LHX4*, que se expresan antes de *PIT1* y *PROP1*, pueden ocasionar déficit hormonal múltiple (GH, TSH, prolactina, FSH y ACTH) pero se acompañan en el caso del *LHX3* de rigidez de cuello, déficit auditivo neurosensorial, adenohipófisis de morfología variable y neurohipófisis normal. Las mutaciones de *LHX4* se acompañan de neurohipófisis ectópica y se asocian con anomalías de la línea media y malformación de Chiari^(16,17,18,19).

El síndrome de Rieger comprende alteraciones del desarrollo de la parte anterior del globo ocular, los dientes y el ombligo; cursa con grados variables de hipopituitarismo que respeta el eje corticotropo. Su presentación es muy rara y se asocia a mutaciones de los genes *PITX2* y *FOXC1*; sin embargo, las mutaciones en *PITX2* se han detectado principalmente en pacientes sin compromiso ocular^(20,21).

Las mutaciones en el gen *HESX1* producen un fenotipo complejo y variable que puede incluir displasia septo-óptica, déficit hormonal variable en el que puede haber déficit aislado de GH o deficiencia hormonal múltiple, sin conocerse el mecanismo fisiopatológico exacto^(22,23).

Se ha visto que mutaciones en *OTX2* se relacionan con anoftalmia o microftalmia, malformaciones variables del área selar, alteraciones del hipocampo, neurohipófisis ectópica y adenohipófisis hipoplásica con déficit hormonal múltiple⁽²⁴⁾.

Mutaciones en el gen *SOX2* pueden manifestarse con malformaciones del cuerpo calloso, oculares, déficit auditivo, atresia esofágica, déficit hormonal múltiple con neurohipófisis normal y adenohipófisis ectópica; en contraste con *SOX3*, que cursa con retardo mental, neurohipófisis ectópica y adenohipófisis hipoplásica con déficit hormonal múltiple^(24,25).

La herencia de las mutaciones de *PIT1* y *HESX1* puede ser tanto autosómica recesiva como dominante; para *LHX4* y *PITX2* son autosómicas dominantes y las mutaciones de *PROP1/LHX-3* son autosómicas recesivas. Por otra parte, las mutaciones en *OTX-2* son *de novo* y *SOX-3* tiene herencia ligada al X⁽²⁶⁾.

Tabla 4. Deficiencias hormonales y alteraciones de imagen según los factores de transcripción/genes afectados.

Gen/ Factor de transcripción	GLI2	OTX2	SOX2	SOX3	HESX1	LHX4	LHX3	PROP1	POU1F1
Déficit hormonal	GH, TSH, PROL, LH, FSH, +-ACTH	GH, TSH, PROL, LH, FSH, ACTH	GH, LH, FSH	GH, TSH, PROL, LH, FSH, ACTH	GH, TSH, PROL, LH, FSH, +-ACTH	GH, TSH, PRL, +-LH, FSH, ACTH	GH, TSH, PRL, LH, FSH, +-ACTH	GH, TSH, PRL, LH, FSH, +-ACTH	GH, TSH, PRL
Adenohipofísis	Hipoplástica	Hipoplástica	Hipoplástica	Hipoplástica	Hipoplástica o normal	Hipo/hiperplástica o normal	Hipo/hiperplástica o normal	Hipo/hiperplástica o normal	Hipoplástica o normal
Neurohipofísis	Ectópica	Normal o Ectópica	Normal	Normal o Ectópica	Normal o Ectópica	Normal o Ectópica	Normal	Normal	Normal
Otros	Holoprosen cefalia, labio leporino, incisivo central, polidactilia	Malformaciones del cuerpo caloso, hipocampo y ojos. Clino-dactilia	Malformaciones, del cuerpo caloso y ojos, Hamartoma, Déficit auditivo, Atresia esofágica	+-Déficit cognitivo	Displasia septo-óptica, coloboma, Polidactilia	Malformación Chiari	Rigidez de cuello. Déficit auditivo neuro-sensorial	No	No
Mecanismo de herencia	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Ligada al X	Autosómico dominante o recesivo	Autosómico dominante	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico dominante o recesivo

En la [Tabla 4](#) se resumen las principales deficiencias hormonales y alteraciones hipofisiarias estructurales observadas en las imágenes según los factores de transcripción/genes afectados y su mecanismo de herencia ^(25, 27).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, generalmente son recién nacidos a término con peso adecuado para la edad gestacional y que cursan con hipoglicemia persistente, historia de ictericia prolongada, hiponatremia o hipogonadismo ⁽²⁶⁾.

La ictericia secundaria a hiperbilirrubinemia indirecta se asocia a déficit de TSH; sin embargo, se ha observado hiperbilirrubinemia directa, patrón colestásico y hepatitis de células gigantes que se han atribuido a déficit de GH principalmente y de ACTH ^(25, 26, 27).

El déficit de ACTH también se ha relacionado con hipotensión, shock, hipoglicemia e hiponatremia. La diabetes insípida se ha presentado más comúnmente en el hipopituitarismo con historia de parto traumático o sección isquémica del tallo hipofisaria ^(25, 26, 27).

La sospecha diagnóstica es eminentemente clínica y debe confirmarse mediante análisis hormonales, RNM cerebral y estudios moleculares para determinar la mutación, lo que permitirá un diagnóstico etiológico preciso.

El tratamiento debe iniciarse de forma temprana, corrigiendo la hipoglicemia en caso de que se presente y sustituyendo los déficits hormonales. La administración de GH puede estar indicada para mejorar los niveles de glicemia y la testosterona puede retrasarse hasta después de los 6 meses de edad en caso de considerarse su inicio en el período de lactante ^(25, 26). Ya en período peripuberal, de documentarse un retraso puberal por déficit de gonadotropinas, más que testosterona, podría darse manejo con gonadotropinas exógenas, con el objetivo concomitante de asegurar la fertilidad posterior.

Discusión

En este reporte de caso el diagnóstico neonatal se realizó por hipoglicemia neonatal persistente, una vez descartada la causa más frecuente de la misma que es el hiperinsulinismo. En nuestro caso dicho hiperinsulinismo fue descartado por unos niveles de insulina que, aunque no se encontraban suprimidos,

no estaban lo suficientemente elevados para explicar el nivel de hipoglicemia concomitante.

La hipoglicemia ocurre tanto por déficit aislado de GH como asociado a déficit de cortisol. Nuestro paciente no presentó colestasis asociada al hipopituitarismo neonatal. Cabe aclarar que el bajo peso al nacer no se asocia con déficit de GH y en nuestro paciente se relacionó con mala nutrición materna. La talla al nacer fue normal para la edad gestacional.

Por otro lado las anomalías anatómicas y los déficits hormonales se correlacionan con la ontogenia del desarrollo hipofisiario. En el presente caso se detectó compromiso somatotropo y corticotropo, sin alteraciones anatómicas. Es conocido que los pacientes con alteraciones anatómicas tienden a tener un mayor compromiso de los ejes hormonales.

Nuestro caso podría corresponder a una mutación en *PROP1* por el compromiso corticotropo y somatotropo, dado que *PROP1* interviene en la diferenciación de dichas células. Las funciones tirotrópica y gonadotrópica conservadas pueden explicarse por la vía *GATA2* que participa en la diferenciación gonadotrópica y en la diferenciación de la población temprana de células tirotrópicas.

El caso reportado se encuentra en estudios moleculares para determinar la etiología exacta.

Para concluir consideramos que el diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica, especialmente en el período neonatal frente a una hipoglicemia persistente, ictericia prolongada con o sin colestasis, micropene y alteraciones de la línea media. El espectro de presentación es variable, pudiendo ser atípico y presentarse, como en nuestro caso, únicamente con hipoglicemia neonatal persistente. La sospecha diagnóstica permite un manejo temprano y evita la aparición de secuelas neurológicas.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Lammoglia JJ, Eyzaguirre F, Unanue N, Román R. Hipopituitarismo congénito: Experiencia en 23 casos. *Rev Med Chil.* 2008; 136: 996-1006.
2. Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Apr;158(4):447-57.
3. Usher R and McLean F: Intrauterine growth of liveborn. Caucasian infants at sea level: Standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation, *Journal Pediatrics* 1969, 74: 901.
4. Sempé, M, Pedron G, Roy-Pernot M.P. 1979, *Auxologie, méthode et séquences.* (Paris: Théraplix), pp.205.
5. Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Apr;158(4):447-57.
6. Débora Moraes DC, Vaisman M, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. *J Endocrinol.* 2012 Nov; 215(2):239-45.
7. Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG. Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. *Physiol Rev.* 2007 Jul;87(3):933-63.
8. Mortensen AH, MacDonald JW, Ghosh D, Camper SA. Candidate genes for panhypopituitarism identified by gene expression profiling. *Physiol Genomics.* 2011 Oct 6;43(19):1105-16.
9. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ, Hadley D, Gropman AL, Nandagopal R, et al. Compound heterozygosity for mutations in *PAX6* in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet A.* 2009 Nov;149A(11): 2543-6.
10. Fang Q, Benedetti AF, Ma Q, Gregory L, Li JZ, Dattani M, et al. *HESX1* Mutations in Patients with Congenital Hypopituitarism: Variable Phenotypes with the Same Genotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Mar 22.
11. Avbelj Stefanija M, Kotnik P, Bratina N, ŽerjavTanšek M, Bertok S, Bratina N, et al. Novel Mutations in *HESX1* and *PROP1* Genes in Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):153-8.
12. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Número MIM: * 601538: 07/14/2016. <https://www.omim.org/entry/601538>
13. Cogan JD, Wu W, Phillips JA 3rd, Arnhold IJ, Agapito A, Fofanova OV, et al. The prop1 2-base pair deletion is a common cause of combined

- pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3346-3349.
14. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev.* 2002;23:431-442.
 15. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol.* 2015 Dec;227(3): R51-71.
 16. Kelberman D, Dattani MT. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:138-44.
 17. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, et al. Mutations in *lhx3* result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 2000; 25:182- 186.
 18. Pfaeffle RW, Savage JJ, Hunter CS, Palme C, Ahlmann M, Kumar P, et al. Four novel mutations of the *lhx3* gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1909-1919.
 19. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJ, Sobrier ML, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the *limhomeobox lhx4*. *Am J Hum Genet.* 2001; 69:961- 968.
 20. Charles MA, Suh H, Hjalt TA, Drouin J, Camper SA, Gage PJ. *Pitx* genes are required for cell survival and *lhx3* activation. *Mol Endocrinol.* 2005; 19:1893-1903.
 21. Zeynep Tu"mer, Daniella Bach-Holm. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of *PITX2* and *FOXC1* mutations. *European Journal of Human Genetics.* 2009; 17: 1527-1539.
 22. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M, et al. Heterozygous *hesx1* mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:39-45.
 23. Sobrier ML, Maghnie M, Vie-Luton MP, Secco A, di Iorgi N, Lorini R, et al. Novel *hesx1* mutations associated with a lifethreatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4528-4536.
 24. Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K. *Otx2* loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:314- 319.
 25. Kyriaki S, Alatzoglou, Mehul T. Dattani. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Human Development.* 2009, 705-712.
 26. F. Moreno, C. Navarro, R. Verdeguer, V. Albiach. Panhipopituitarismo en el recién nacido. Actualizaciones en endocrinología pediátrica, sociedad española de endocrinología pediátrica. 2009; 15:121-134.
 27. Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Cabanas P, Heredia C, Jaramillo C, Barreiro J, Pombo M. Alteraciones moleculares en el eje GH-IGF1. En: Impacto de la Medicina Molecular en el conocimiento de la patología endocrinológica del niño. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) Editor. Barcelona 2010; ISBN: 978-84-95182-88-316. pp. 11-30.

Uso fuera de ficha clínica de la hormona de crecimiento. Aspectos legislativos y revisión científica de su evidencia

GHrh off-label use. A legal and scientific literature review

Ignacio Díez López¹, Jesus Alfonso Poncela García², Manuel Carranza Ferrer³

¹Grupo de investigación en pediatría, Instituto de Investigación Biomédica. HU Araba. Vitoria, Álava

²Poder Judicial. Magistratura de Vitoria - Poder judiciakl. Vitoria-Gasteiz, Álava

³Endocrinología Pediátrica. HN de Meritxel. Andorra

Resumen

El objetivo de este documento es disponer de una revisión sobre el uso de un medicamento tan utilizado y demandado en la Endocrinología Pediátrica como es la hormona de crecimiento (GHrh), pero no desde el punto de vista de sus "indicaciones clásicas", sino de aquellas que por su frecuencia de uso y demanda por parte de las familias, llevan al clínico a valorar si puede o debe prescribirlo y si la actuación que realiza está dentro del marco jurídico y ético. El clínico como prescriptor debe de tener libertad de prescripción dentro del principio básico de la búsqueda de la beneficencia del paciente y bajo la argumentación científica; pero siempre dentro de un marco legal. Se realiza una revisión actualizada del marco ético-legal que ampara el uso de medicamentos fuera de la ficha clínica habitual o uso tipo *off-label* y en concreto el uso de la GHrh. El texto ha sido revisado por un experto jurista y ha sido elaborado por expertos en ética.

Palabras Clave: *Hormona de crecimiento, fuera de ficha*

Abstract

The purpose of this document is to offer a review on the use of a drug as demanded in Pediatric Endocri-

nology as is growth hormone (GH), but not from the point of view of its "classic indications" but those which by their frequency of use and demand from families lead the clinician to assess if he/she can or should and if the actio taken is within the legal and ethical framework. The clinician as prescriber must be free for prescription within the basic principle of patient beneficence and under scientific arguments; but always within a legal framework. The text offers an updated look to ethical and legal framework that protects the off-label use of drugs and specifically the use of GH. The text has been reviewed by a legal expert and has been prepared by ethicists.

Key Words: *Growth hormone, off label*

El uso de fármacos fuera de ficha clínica o también denominados con el anglicismo "*off-label*" (*a partir de ahora de esta forma en todo el texto*) es una práctica cada vez más frecuente en nuestra especialidad.

Asimismo, se está experimentando un crecimiento progresivo del uso de estos fármacos en nuestro país, muchas veces con el desconocimiento por parte del clínico de cuál es su correcto manejo.

El objetivo de esta revisión es dotar al clínico de una documentación que resuma los procedimientos en el uso de la GHrh (hormona de crecimiento recombinante humana), revisando el estado actual de la legislación en nuestro país; así como una bibliografía que pueda respaldar este uso clínico-hospitalario *off-label* de la GHrh. Una barrera real, a la hora de solicitar el uso de Ghrh tipo *off-label*, podría ser el desconocimiento de la legislación actual en Es-

Correspondencia:

Ignacio Díez López, Grupo de investigación en pediatría, Instituto de Investigación Biomédica, HU Araba, Jose Atxotegui sn, 01009, Vitoria, Álava, Tel: 619845144
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.eus - idlcorreo@hotmail.com

pañía, a qué se denomina o qué es un uso fuera de ficha clínica o tipo *off-label*, el procedimiento que se debería usar para solicitarlo y el soporte bibliográfico requerido para ello.

Qué es y para qué sirve el uso de un medicamento fuera de ficha clínica u *off-label*

En el Real Decreto 1015/2009⁽¹⁻³⁾, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, se definen los fármacos como uso fuera de ficha clínica u *off-label* como aquellos «medicamentos utilizados en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada». El uso de los fármacos en estas condiciones «tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente».

Es por ello que un medicamento *off-label* es aquel que es utilizado fuera de las indicaciones habituales recogidas en su ficha clínica.

Hay que diferenciar entre lo que es un **fármaco indicado** para un proceso (uso habitual, recogido en ficha clínica y habitualmente sufragado por la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud) y **otro contraindicado** (como aquel fármaco que provocaría un daño evidente si se usase en dichas circunstancias). Sin embargo, el fármaco bajo el uso *off-label* se encuentra en un terreno de grises, ya que, aunque no está contraindicado (su uso no está en contra de la buena praxis médica), no aparece recogida esa indicación como habitual, bien por carácter de estudios suficientes que lo avalen o porque sencillamente la legislación regional o nacional de ese medicamento no la contempla; aunque pueda tener su aprobación en otros ámbitos internacionales [EMA (European Medicines Agency) o FDA (Food and Drug Administration)] o de otro tipo.

Resumen de la legislación española actual sobre el uso del medicamento tipo *off-label*

El uso de estos medicamentos está regulado por el Real Decreto 1015/2009⁽¹⁾ que desarrolla legislativamente lo que establece la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y, a su vez, se adapta a la normativa Europea (Reglamento N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo)^(4,5). En dicha legislación se recogen los siguientes puntos:

- La utilización de medicamentos fuera de ficha técnica tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente.

- El médico responsable deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento.
- El médico responsable deberá informar al paciente de los posibles beneficios y de los riesgos potenciales del tratamiento.
- El médico responsable deberá obtener el consentimiento del paciente o sus representantes legales.
- El médico siempre deberá respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo asistencial del Centro Sanitario.

La actual legislación Española, además, contempla el uso de fármacos fuera de la indicación habitual a 3 niveles:

- *Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas*: utilización de un medicamento en condiciones distintas a las señaladas en su ficha técnica autorizada (lo que se conoce en la literatura científica anglosajona como uso *off-label*, es el término más usado en la literatura internacional y al que principalmente nos referimos en este artículo).
- *Uso compasivo de medicamentos en investigación*: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que presentan una enfermedad crónica o gravemente debilitante; o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.
- *Acceso a medicamentos no autorizados en España*: utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados o comercializados en España, cuando no se ajusten a la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación, descrita previamente.

No se dispone de amplia información acerca del uso de medicamentos *off-label* en la práctica habitual, aunque todo apunta a que es más frecuente de lo que se piensa a priori^(5,6). Algunos estudios señalan que pueden ser especialmente frecuentes en algunos tipos de fármacos. En EE.UU. se ha calculado el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas por la FDA en un 21% de las prescripciones, si bien este porcentaje puede ser más elevado en fármacos como gabapentina (83%), amitriptilina (81%), dexametasona oral (79%),

mononitrato de isosorbida (75%), rituximab (75%), risperidona (66%) o digoxina (66%). Tampoco se aplica la misma exigencia de aval en la literatura científica al uso *off-label* de los distintos medicamentos, así que, mientras que el uso *off-label* de mononitrato de isosorbida o de digoxina está suficientemente acreditado, no puede afirmarse lo mismo de la gabapentina, la risperidona o la amitriptilina^(5,6).

Así, nos encontramos con una posible paradoja: los gestores de la sanidad pueden cuestionar la necesidad de pagar fármacos no aprobados para tratar una enfermedad, los médicos desean la libertad en la prescripción, la industria farmacéutica busca una ampliación del mercado con nuevos medicamentos y con nuevos usos de los ya comercializados y, finalmente, los pacientes desean medicamentos seguros y accesibles⁽⁷⁾.

En España se calcula que el 20% de los fármacos son usados de forma *off-label*, en el caso de la GHRh y según CCAA hasta el 35% (datos del Ministerio de Sanidad 2014, Departamento y Dirección General de Gasto Farmacéutico. Memorias de actividad en <https://www.msssi.gob.es/>)

De todas formas, conviene tener en cuenta que, en la práctica clínica habitual⁽⁸⁻¹³⁾, pueden darse además las siguientes circunstancias:

- Si se trata de un fármaco nuevo, sin evidencia científica suficiente o con gran recorrido histórico, es posible que únicamente se disponga de información limitada acerca de la seguridad de este fármaco (nuevas insulinas en algunas situaciones clínicas).
- Si se trata de un fármaco ya comercializado desde hace tiempo, su uso *off-label* puede plantear situaciones peculiares como que los costes clínicos o de investigación para obtener una nueva indicación no se compensen con los beneficios de una hipotética autorización de la misma; o incluso hasta una «presunta falta de interés» (podría ser el caso de algunas indicaciones de la GHRh) por parte de la industria farmacéutica, a pesar de su posible eficacia.

En todo caso, el uso *off-label* de medicamentos exige disponer de una mínima evidencia científica que avale su uso y unos conocimientos básicos de cómo llevarlo a la práctica. Esto puede justificar la elaboración de este artículo.

Aspectos éticos

En este aspecto el facultativo prescriptor de medicamentos *off-label* se puede mover en una zona de

grises, ya que debe buscar el mayor beneficio de su paciente (beneficiencia) pero sin entrar en un posible perjuicio o maleficiencia (*primum non nocere*) (uso de un producto claramente CONTRAINDICADO); esto es, el clínico, en ocasiones, tiene que optar entre usar un fármaco con poca experiencia o no legislado, frente al hecho de no hacer o no poder hacer nada.

Respecto al acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las indicadas en la ficha técnica⁽²⁻⁴⁾, el artículo 13.1 del citado Real Decreto indica que:

“La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario”.

El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. Por lo tanto, queda establecido que el uso de un medicamento en condiciones diferentes a las contempladas en su ficha técnica forma parte de la práctica clínica habitual. Pero es imprescindible un estricto cumplimiento de la Ley de Autonomía del paciente en lo referido a información y consentimiento informado (CI)⁽²⁻⁴⁾ (ver anexo 1).

Un aspecto que se debe considerar es que las indicaciones aprobadas en la ficha técnica de la European Medicine Agency (EMA) o de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) no coinciden necesariamente con las aprobadas en la ficha técnica de otras agencias sanitarias como la Food and Drug Administration (FDA). Por ejemplo, el uso de Ghrh en la talla baja idiopática (TBI) sólo está autorizado por la FDA, no por la EMA.

El uso *off-label* de un medicamento puede variar por tanto según el lugar de actuación pero, en todo caso, debe de tener un mayor o menor aval científico que lo apoye.

Peculiaridades del uso en Pediatría

Un número elevado de fármacos se prescriben en Pediatría bajo condiciones no autorizadas en ficha técnica. El porcentaje varía en función de las dife-

Anexo 1. Formulario de consentimiento

Formulario de Consentimiento

Esta sección puede escribirse en primera persona. Debiera incluirse una breve información sobre el uso del medicamento

La persona que realiza el consentimiento informado debe firmar cada consentimiento. A causa de que el formulario es parte integral del consentimiento informado y no un documento por sí mismo, la constitución o diseño del formulario debiera reflejar esto.

Ejemplo: He sido invitado a usar el fármaco ----- cuyo uso en España y para la patología _____ puede ser considerado como uso off-label

Entiendo que recibiré una inyección y he de realizar cinco visitas de seguimiento. He sido informado de que los riesgos son mínimos y pueden incluir solo _____. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona. Se me ha proporcionado el nombre de un médico que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en este tipo de tratamiento y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la prescripción en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico posterior

Nombre _____

Firma _____ Fecha _____ (día/mes/año)

(En caso de menor de 12 años deberá firmar el padre o tutor; entre 12 y 16 años deberá firmar el padre o tutor y menor consentir).

Nombre del médico _____

Firma del médico _____ Fecha _____ (día/mes/año)

Ha sido proporcionada al paciente una copia de este documento

(Se puede añadir citas bibliográficas que avalen el uso de dicho fármaco en las circunstancias específicas del caso)

D/Dña..... con DNI.....

Como madre, padre o tutor de.....

Ha sido informado por el doctor..... sobre el interés de utilizar el fármaco..... con mi hijo/a con la indicación de por encontrarse afecto de.....

He sido informado que en la ficha clínica de este fármaco no figura en la actualidad su autorización en nuestro país para su uso en dicha indicación; pero que existe actualmente evidencia científica y experiencia previa en grupos de edad como el de mi hijo/a, afectos de la misma patología y sin efectos secundarios importantes; siempre y cuando se lleve un control médico adecuado.

Considero que he recibido suficiente información sobre el uso de dicho medicamento y que se ha respondido con información clara y suficiente a mis dudas, por lo que autorizo a su uso.

Lugar y fecha

Firma padre/madre o tutor

Firma del facultativo responsable.

rentes áreas de capacitación específica pediátricas, pero oscila entre el 20 y el 80% de todas las prescripciones ⁽¹³⁾ (datos Ministerio de Sanidad 2014, Departamento y Dirección General de Gasto Farmacéutico).

Las causas pueden ser:

- Escasos estudios de validación de fármacos habituales en adultos cuando se pasan al ámbito pediátrico
- Limitación de los ensayos clínicos en niños y gestantes por legislación, coste, etc
- Situación de medicamentos huérfanos por escaso número de casos frente a los adultos
- Escasa inversión de la Industria en algunos casos

Además, el conocimiento real de los pediatras sobre el uso de los fármacos fuera de ficha técnica es limitado. Muchos facultativos utilizan de forma habitual fármacos en los niños con el desconocimiento que lo hacen de forma *off-label*. Esto provoca que, con frecuencia, los padres no sean informados de que su hijo va a recibir una medicación cuyo uso no se encuentra autorizado en la ficha técnica ⁽¹³⁾; y no son informados porque es muy probable que el pediatra no conozca la situación administrativa del fármaco que prescribe. Es conveniente contar con guías o protocolos que respalden, con la evidencia científica disponible, el uso del medicamento en menores, aunque las condiciones de la autorización sean diferentes.

La información disponible en las fichas técnicas de los medicamentos pediátricos es, en muchos casos, insuficiente, incompleta y muestra incongruencias ^(14,15), no existiendo dosificación por peso, superficie corporal o según rangos de edad ⁽⁷⁾. Las fichas técnicas deberían modificarse o completarse en función de la evidencia científica disponible en cada momento y diferenciando las peculiaridades pediátricas de las de la población adulta ⁽¹⁶⁾.

Por todo ello ⁽¹⁷⁾, en España se creó el Comité de Medicamentos de la AEP (CM-AEP) en un intento de promover y adecuar el uso de fármacos para niños en nuestro país ^(18,19). La principal herramienta creada ha sido el llamado PEDIAMECUM (17 de diciembre del 2012), una base de datos on-line de medicamentos de uso pediátrico ⁽²⁰⁾ que recoge, además, cuáles son los fármacos utilizados en niños en condiciones distintas de las autorizadas en la ficha técnica. Dicha base ha sido creada y es continuamente actualizada por diversos grupos de trabajo, entre los que participan los propios autores de este artículo.

De las 650 referencias actuales (<http://pediamecum.es/>) de fármacos disponibles en dicha base de datos, en más del 50% es reconocido, al menos, un uso en condiciones *off-label*. Entre ellos, destacan medicamentos de uso habitual como la dexclorfeniramina, macrólidos, metronidazol, omeprazol, racecadotril e incluso la propia GHRh ^(19,20).

El uso *off-label* de medicamentos en Pediatría es necesario ya que en muchas ocasiones no existen medicamentos autorizados para un determinado fin terapéutico.

El pediatra debe conocer que el objetivo es el beneficio terapéutico del paciente ^(21,22) y así debe transmitirlo a los padres. Igualmente, debe justificar dicha prescripción a la luz de los conocimientos científicos y la práctica clínica existente, anotarlo en la historia del paciente y obtener el consentimiento verbal/escrito de los padres o tutores legales.

El desconocimiento de este tipo de información suele hacer que, en muchas ocasiones e incluso de forma inconsciente, el clínico caiga en errores de forma, procedimiento e incluso legales ⁽²²⁻²⁸⁾.

Protocolo habitual de solicitud. Inconvenientes y barreras

El uso *off-label* de un fármaco es legal pero queda fuera de las garantías de las Agencias de Medicamentos y, en caso de reclamaciones, fuera de la responsabilidad de las compañías farmacéuticas ⁽²³⁻²⁷⁾.

Siempre que se esté utilizando un medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas se deben cumplir los requisitos legales mencionados previamente: uso de carácter excepcional, que no existan alternativas terapéuticas autorizadas, debe constar la justificación en la historia clínica y debe obtenerse el consentimiento informado ⁽²⁸⁻³¹⁾.

PASOS A REALIZAR ⁽²⁸⁻³³⁾:

1. Tener base científica que argumente su uso en las circunstancias en las que se pretenden usar.
2. Hacer constar en la Historia Clínica (HC) la necesidad del uso de este tipo de fármaco y con dicha indicación, ante la ausencia de alternativa o fracaso de otro tipo.
3. Informar de modo verbal o por escrito, obteniendo su CI. El CI será por representación en los menores de edad. Los menores entre 12 y 16 deben consentir, aunque el padre o tutor deberán también firmar o asentir (ver al final CI tipo).

Tabla 1. Uso de la GHRh como "off label" en talla baja.

Indicación	Aspectos clínicos	Estrategia de búsqueda Medline	Referencias bibliográficas principales
Talla baja idiopática	Se ha llegado a demostrar la eficacia del uso de GHRh en niños afectados de talla baja en los que se haya descartado patología orgánica general, genética básica (cariotipo SHOX), con pruebas de secreción de GH normales. Se recomienda uso si talla < - 2SDS y V de crecimiento escasa. Comprobar respuesta con niveles de IGF-1 a los 6, 12 y 24 meses así como mejora de la V de crecimiento de más de 1 SDS. Uso aprobado por FDA. Dosis de 0,025 a 0,035 mg/kg/día.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("idiopathic short stature"[Title/Abstract] OR "ISS"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Review, 10 years, English, Spanish Resultados: 58	Ver BIBLIOGRAFÍA 34-38
PEG por debajo de los 4 años	Existe una recomendación de inicio de GHRh entre los 2-4 años por las diferentes sociedades científicas (International Societies of Pediatric Endocrinology y la Growth Hormone Research Society), la edad media de inicio del tratamiento frecuentemente se retrasa, con una media de inicio en ocasiones entre los 7-9 años. Este retraso en la administración de la GHRh está asociado a una significativa reducción en el grado de respuesta al tratamiento. Hay varios estudios que apoyan que su administración a partir de los 18-24 meses es segura y eficaz, aunque su uso a estas edades no está aprobado en Europa en la actualidad (en Estados Unidos la FDA lo permite en estos niños a partir de los dos años de edad y a dosis doble). Dosis de GHRh a 0,035 mg/kg/día a 0,065 sin descenso de dosis mínima para asegurar respuesta y eficacia.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("small for gestational age"[Title/Abstract] OR "SGA"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Review, 10 years, English, Spanish. Resultados: 40	Ver BIBLIOGRAFÍA 39-45
Síndrome de Silver Russel	Existe una evidencia científica de la utilidad de GHRh a dosis de niño PEG en este Síndrome. No se ha evidenciado efectos a largo plazo, con mejora de la composición corporal. Especial vigilancia de los niveles de IGF-1. Dosis de GH a 0,035-0,065 mg/kg/día.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Silver-Russell"[Title/Abstract] OR "Silver-Russel"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Review, 10 years, English, Spanish. Resultados: 13	Ver BIBLIOGRAFÍA 46-49
Dosis supra fisiológicas en Sind. Turner, Prader-Willi, PEG, déficit de GH	No se ha encontrado un claro beneficio con el uso de dosis por encima de las normalmente recomendadas en cada patología salvo en aquellos niños con escasa respuesta en forma de ganancia de SDS de velocidad de crecimiento y siempre que no se supere en más de 1 SDS el valor máximo para rango de edad y sexo de la IGF-1 y de forma paralela se acompañe de elevación de la IGF-BP3, sino existiría riesgo de reacciones adversas	Estrategia de búsqueda: Se han realizado tres búsquedas independientes de Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi y de PEG + dosis supra fisiológica. Los resultados para las tres búsquedas han sido los mismos. Síndrome de Turner: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("supra-physiological"[Title/Abstract]) AND ("Turner Syndrome"[Mesh] OR "Turner Syndrome"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Síndrome de Prader-Willi: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("supra-physiological"[Title/Abstract] AND ("Prader-Willi Syndrome"[Mesh] OR "Prader-Willi"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) PEG: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("supra-physiological"[Title/Abstract] AND ("small for gestational age"[Title/Abstract] OR "SGA"[Title/Abstract] OR "Small"[Title/Abstract] AND "gestational"[Title/Abstract] AND "age"[Title/Abstract])) AND (therapy or treatment) Filtros: n/a Resultados: 12	Ver BIBLIOGRAFÍA 50-51
Niños con resistencia parcial a la GH	Son varios los artículos que apuestan por el uso de GHRh en niños afectados de patologías diversas en los que un cierto grado de resistencia a la GH podría verse asociado, como Noonan, pseudohipoparatiroidismo o Hurler. A parte de una mejora significativa de la composición corporal se evidencia un crecimiento mejor que los controles. Se requiere monitorización estrecha de síntomas secundarios y valores de IGF-1. Dosis de GH a inicio a 0,025 mg/kg/día con incremento progresivo según respuesta.	Estrategia de búsqueda: (("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("resistance"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment)) NOT insulin Filtros: 10 years, Humans, English, Spanish, Child: 6-12 years, Infant: 1-23 months, Infant: birth-23 months, Preschool Child: 2-5 years Resultados: 17	Ver BIBLIOGRAFÍA 52-55

Datos (MedWline – PubMed) a fecha de 01/07/2015 al 01/09/2015.

Tabla 2. Uso de la GHRh como "off label" en otras patologías diferentes a la talla baja.

Indicación	Aspectos clínicos	Estrategia de búsqueda Medline	Referencias bibliográficas principales
Enfermedad inflamatoria intestinal	El uso controlado de GHRh parece mejorar la evolución natural de la enfermedad, disminuye la recurrencia de episodios y en cuadro agudo el tiempo de diarrea y hospitalización. Dosis de GH para períodos intercurrentes entre 0,2-0,4 mg/día, en cuadro agudo 0,075 mg/kg	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Ulcerative Colitis"[Title/Abstract] OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) AND (therapy or treatment) Filtros: Humans Resultados: 15 Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Crohn"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: n/a Resultados: 5	Ver BIBLIOGRAFÍA 56-59
Daño neuronal	El uso controlado de GHRh parece mejorar la evolución natural de la enfermedad neuronal difusa, favorece el desarrollo neuronal, la reparación de las vainas de mielina y el aumento de la potencia muscular. El uso sin embargo es a largo plazo (1-2 años). Dosis de GHRh para períodos prolongados y variable entre 0,1-0,6 mg/día	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Neural repair"[Title/Abstract] OR "brain injury"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Humans, English, Spanish Resultados: 55	Ver BIBLIOGRAFÍA 60-63
Esclerosis múltiple	El uso puntual de GHRh en el brote agudo a dosis bajas parece mejorar la evolución natural del cuadro y potencia el efecto de otros fármacos como coadyuvante (corticoides e Interferon). Dosis de GHRh para brote entre 0,1-0,4 mg/día	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Multiple Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND (therapy or treatment) Filtros: Humans. Resultados: 8	Ver BIBLIOGRAFÍA 64-65
Daño miocárdico	Parece que la presencia de un déficit larvado de GHRh podría favorecer el deterioro de la función cardiovascular en enfermos crónicos; del mismo modo, la mejora de la composición corporal y de la masa magra secundaria al uso de GHRh también podría llevar consigo una mejora de la funcionalidad cardíaca. Se postula que el uso de GH a dosis bajas en enfermos con insuficiencia crónica cardíaca podría mejorar la eyección. Dosis de GH entre 0,1-0,3 mg/día. El uso de GHRh a dosis mayores podría mejorar la evolución natural de la enfermedad miocárdica y su proceso de recuperación tras un infarto. Dosis de GHRh entre 0,2-0,8 mg/día.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("heart failure"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Review, Humans Resultados: 68	Ver BIBLIOGRAFÍA 66-69
Quemaduras y heridas	Parece existir una cada vez mayor evidencia científica que el uso de GHRh a dosis moderadas de 0,2-0,8 mg/día mejora la evolución natural de las quemaduras de alto grado y heridas quirúrgicas, favorece la cicatrización, disminuye el tiempo de hospitalización y disminuye la tasa de re-ingresos. Se pone especial atención a que se vigile la alta frecuencia de hiperglucemias en los períodos agudos con el uso de GHRh.	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Wound Healing"[Mesh] OR "Cicatrix"[Mesh] OR "Cicatrization"[Title/Abstract] OR "Scar"[Title/Abstract] OR "wound healing"[Title/Abstract]) AND (therapy or treatment) Filtros: Humans, English, Spanish Resultados: 71	Ver BIBLIOGRAFÍA 70-71
VIH y SIDA	Se ha postulado que el uso en estos pacientes de GHRh a dosis bajas de 0,2-0,4 mg/día podría mejorar la evolución natural de la enfermedad al mejorar en paralelo la composición corporal y el incremento de la masa magra y actividad del sistema inmunológico	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("HIV"[Title/Abstract] OR "AIDS"[Title/Abstract] OR "HIV"[Mesh]) AND (therapy or treatment) Filtros: 5 years, Humans Resultados: 25	Ver BIBLIOGRAFÍA 72-73
Síndrome de fatiga crónica y debilidad muscular	El uso en estos pacientes de GHRh a dosis bajas de 0,006 mg/kg/día podría mejorar la evolución natural de sus procesos de base, evitar recaídas y mejorar el estado anímico de estos pacientes al mejorar la composición corporal y el incremento de su masa magra	Estrategia de búsqueda: ("human growth hormone"[Title/Abstract] OR "hgh"[Title/Abstract] OR "gh"[Title/Abstract] OR "Human Growth Hormone"[Mesh]) AND ("Fibromyalgia"[Title/Abstract] OR "Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh]) AND (therapy or treatment) NOT acupuncture Filtros: n/a Resultados: 29	Ver BIBLIOGRAFÍA 74-75

Datos (Medline – PubMed) a fecha de 01/07/2015 al 01/09/2015.

4. Hacer constar en la HC el CI del paciente. Indicar tipo de fármaco, dosis y tiempo de uso. Indicar el efecto que se quiere perseguir.
5. En caso de fármaco de adquisición en Farmacia/despacho de calle realizar la receta en hoja en blanco con la fecha e identificación del facultativo.
6. En caso de fármaco de adquisición en Farmacia Hospitalaria, derivar escrito con copia del CI al Farmacéutico en el proceso solicitud. Se deberá además aportar bibliografía e informe clínico.
7. En caso de fármaco de adquisición o uso extranjero, con solicitud en Farmacia Hospitalaria o Inspección de Farmacia, derivar escrito con copia del CI al Farmacéutico. Se deberá aportar además bibliografía e informe clínico.

REQUISITOS PARA LA IMPORTACIÓN DE UN MEDICAMENTO DESDE EL EXTRANJERO ⁽²⁵⁻³⁰⁾:

- Que no exista ningún medicamento autorizado en España con igual composición ni forma farmacéutica.
- Que no exista en España un medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada.
- Que exista una situación de desabastecimiento de un medicamento autorizado que no pueda ser cubierto por otra alternativa.
- Los Laboratorios farmacéuticos no podrán hacer promoción de este Fármaco e indicación en España.

Revisión sistemática de las principales patologías en las que se puede utilizar la GHrh como uso tipo *off-label*

Los autores reiteran que el uso de GHrh en nuestro país debe ajustarse a las indicaciones establecidas dentro de la ficha clínica de cada producto ⁽²²⁻²⁶⁾ y, asimismo, en relación a cada marca e indicación específica para cada caso, si las hubiere (por ejemplo, Genotonorm® como uso en el Síndrome de Prader Willi, o Humatrope® en su uso en la alteración del gen SHOX).

El resto de indicaciones serán de carácter excepcional y siempre bajo el amparo de la legislación actual y su uso como medicamento *off-label*, aunque esté autorizado su uso por otras agencias como la FDA pero no la española ⁽²⁷⁻³²⁾.

Se debe cumplir con la normativa legal que se aplique en cada caso: consentimiento informado, protección de datos del paciente y aspectos éticos que afecten la investigación biomédica en cada momento.

Los siguientes datos y tablas recogidos en este artículo tan sólo tienen un carácter científico y divulgativo. El responsable final del uso de estos medicamentos siempre es el facultativo prescriptor.

Dicha actividad y los efectos generados de su uso, quedaría fuera de la responsabilidad de la propia casa comercial y, en caso de hacerse fuera del ámbito actual legal, incluso fuera del amparo protector de la buena praxis del facultativo en su ámbito profesional ⁽²⁰⁻²⁵⁾.

Para esta valoración, los autores hemos revisado y estudiado este tema mediante búsqueda sistemática en base de datos médica (Medline - PubMed) a fecha de 01/07/2015 al 01/09/2015.

Recogemos en las [Tablas 1 y 2](#) el resumen de esta búsqueda sistemática.

Se procede a presentar los resultados de dicha búsqueda, los artículos principales que respaldan el uso para esta indicación según impacto y un pequeño resumen del uso.

Referencias Bibliográficas

1. Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de julio del 2009.
2. Baiardi P, Ceci A, Felisi M, Cantarutti L, Giroto S, Sturkenboom M, et al. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. Acta Paediatr. 2010;99:544---9.
3. Pasquali SK, Hall M, Slonim AD, Jenkins KJ, Marino BS. Off-label use of cardiovascular medications in children hospitalized with congenital and acquired heart disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008;1:74---83.
4. Bavdekar SB, Sadawarte PA, Gogtay NJ, Jain SS, Jadhav S. Off-label drug use in a Pediatric Intensive Care Unit. Indian J Pediatr. 2009;76:1113---8.
5. Dessi A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: Focus on the off-label use in the first month of life. Pharm World Sci. 2010;32:120---4.

6. Doherty DR, Pascuet E, Ni A, Stewart P, Splinter W, Vaillancourt R. Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anaesth.* 2010;57:1078---88.
7. Medina Claros AF, Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F. Bases para el uso clínico de fármacos en niños. Situación actual de uso de fármacos pediátricos en España. *An Pediatr Contin.* 2008;6:380---4.
8. López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp.* 2005;29:26---9.
9. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:315---20.
10. Phan H, Leder M, Fishley M, Moeller M, Nahata M. Off-label and unlicensed medication use and associated adverse drug events in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26:424---30.
11. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd BW, et al. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17: 571---5.
12. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60: 349---53.
13. J Santos. Actualización de diagnóstico y terapéutica 2009. En *Cliniguía*. 4.ed. Madrid: Eviscience Publicaciones; 2009.
14. Campino Villegas A, López Herrera MC, Caballero MI, García Franco M, López de Heredia Goya I, Valls i Soler A. ¿Tienen los recién nacidos las mismas oportunidades farmacoterapéuticas que los adultos? *An Pediatr (Barc).* 2006;64:428---32.
15. Morales-Carpi C, Julve Chover N, Carpi Lobatón R, Estaño L, Rubio E, Lurbe E, et al. Medicamentos utilizados en pediatría extrahospitalaria: ¿disponemos de información suficiente? *An Pediatr (Barc).* 2008;68:439---46.
16. Danés Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sugranes G, Juárez Jiménez JC, Arnau de Bólós JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr.* 2002;57:414---9.
17. Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The European paediatric legislation: Benefits and perspectives. *Ital J Pediatr.* 2010;36:56.
18. Mellado Peña MJ, Piñeiro Pérez R, Medina Claros AF, Ceci A. Utilidad, implementación e impacto de la Red TEDDY en Europa. *Farm Hosp.* 2012;36:109---10.
19. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP) [consultado 01 Dic 15]. Disponible en: <http://www.aeped.es/c-medicamentos>
20. Pediamécum [consultado 01 Dic 15]. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>
21. A. García-Sabina, R. Rabanal Rey y R. Martínez-Pacheco Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica *Farm Hosp.* 2011;35(5):264-277.
22. R. Piñeiro Pérez, M.B. Ruiz Antorán, C. Avendaño Solá, E. Román Riechmann, L. Cabrera García, M.J. Cilleruelo Ortega et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED) *An Pediatr (Barc).* 2014;81(1):16---21
23. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
24. Acceso a medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/home.htm>.
25. Flores, LFB. RESPONSABILIDAD POR USO COMPASIVO Y OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS. *DS: Derecho y salud*, 2014;24(1), 41-62. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DOC_CD_Curso_Sevilla_2015/CURSO/20150515_Barrios-Flores_LF_off-label.pdf
26. Cruz Martos E. Uso de medicamentos fuera de la indicación autorizada. Legislación de comunidades autónomas. Ponencia en el 55º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Madrid.2010. Disponible en: http://www.sefh.es/55congresoInfo/documentos/7_21_9_cruz.pdf

27. Lozano R. Uso de medicamentos en regímenes posológicos "off-label". *Farm Hosp.* 2015;39(2):122-126. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/146_fhpdf010.pdf
28. Grupo GENESIS. Utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica. [monografía en Internet]. Madrid: GENESIS; 2009. Disponible en: http://grupos-detraabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf
29. Ordovás JP, Climente M, Poveda JL. Selección de medicamentos y guía farmacoterapéutica. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, editores. *Farmacia hospitalaria*, 3.^a ed. Barcelona: Doyma, 2002; p. 63-79. Disponible en: <http://www.sefh.es/biblioteca-virtual/fhtomo1/cap1311.pdf>
30. Delgado O, Puigventos F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp.* 2009; 33(5):237-9. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13141319&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=121&ty=140&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=121v33n05a13141319.pdf001.pdf
31. Pérez-Moreno MA. Autorización de usos de medicamentos fuera de indicación en un hospital de tercer nivel. *Calidad Asistencial* 2013; 28 (1): 12-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134282X12000760>
32. Blanco Reina E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label. *Actualidad en farmacología y terapéutica*, 2012; 10 (1): 43-49. Disponible en: [http://www.socesfar.com/attachments/article/158/Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. uso compasivo y usos off-Label.pdf](http://www.socesfar.com/attachments/article/158/Disponibilidad%20de%20medicamentos%20en%20situaciones%20especiales.%20uso%20compasivo%20y%20usos%20off-label.pdf)
33. Girbés, J., Varela, C., Webb, S., Leal, A., Santmartí, A., García-Mayor et al. Protocolo unificado de utilización de la hormona del crecimiento en pacientes adultos deficitarios. *Endocrinología y Nutrición*, 2003; 50(2), 49-60. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092203744969>
34. De Sanctis V, Soliman AT, Yassin M, Di Maio S. Is priming with sex steroids useful for defining patients who will benefit from GH treatment? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; Mar; 11(3):284-7.
35. Cohen LE Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA.* 2014 May 7;311(17):1787-96. doi: 10.1001/jama.2014.3970. Idiopathic short stature: a clinical review.
36. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Mar;19(1):1-7. doi: 10.6065/apem.2014.19.1.1. Epub 2014 Mar 31.
37. Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;29(3):353-66. doi: 10.1016/j.beem.2015.01.003. Epub 2015 Feb 7.
38. Mauras N Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature *Pediatr Clin North Am.* 2011 Oct;58(5):1167-79, x. doi: 10.1016/j.pcl.2011.07.007.
39. J Matern Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Fetal Neonatal Med.* 2013 Oct;26 Suppl 2:64-7. doi: 10.3109/14767058.2013.832870.
40. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Mar;19(1):1-7. doi: 10.6065/apem.2014.19.1.1. Epub 2014 Mar 31.
41. Kappelgaard AM1, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Dec;21(6):305-13. doi: 10.1016/j.ghir.2011.09.004. Epub 2011 Oct 20.
42. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 49:46-56. <http://doi.org/10.1155/2010/494656>.
43. De Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE, Rooman R, Robertson A, Dilleen M et al. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone Genotropin treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015(8): 68-76
44. Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. Long-Term Mortality after Recombinant Growth Hormone Treatment for Isolated Growth Hormone Deficiency or Childhood Short Stature: Preliminary Report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 416-25.

45. Rosenfeld RG, Cohen P, Robison LL, et al. Long-Term Surveillance of Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 68-72.
46. Şıklar Z, Berberoğlu M. Syndromic disorders with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(1):1-8. doi: 10.4274/Jcrpe.1149.
47. Binder G, Liebl M, Woelfle J, Eggermann T, Blumenstock G, Schweizer R. Adult height and epigenotype in children with Silver-Russell syndrome treated with GH. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):193-200. doi: 10.1159/000354658. Epub 2013 Sep 18.
48. Renes JS, Willemsen RH, Wagner A, Finken MJ, Hokken-Koelega AC. Bloom syndrome in short children born small for gestational age: a challenging diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10): 3932-8. doi: 10.1210/jc.2013-2491. Epub 2013 Aug 8.
49. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcomes of short children born small for gestational age and Silver-Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(4):259-66. doi: 10.1159/000289570. Epub 2010 Apr 30.
50. Mazzanti L, Tamburrino F, Bergamaschi R, Scaramano E, Montanari F, Torella M, Ballarini E, Cicognani A. Developmental syndromes: growth hormone deficiency and treatment. *Endocr Dev.* 2009;14:114-34. doi: 10.1159/000207481. Epub 2009 Feb 27.
51. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS. Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatr Drugs.* 2004;6(2):93-106.
52. Gardner CJ, Robinson N, Meadows T, Wynn R, Will A, Mercer J, Church HJ, Tylee K, Wraith JE, Clayton PE. Growth, final height and endocrine sequelae in a UK population of patients with Hurler syndrome (MPS1H). *J Inher Metab Dis.* 2011 Apr;34(2):489-97. doi: 10.1007/s10545-010-9262-8. Epub 2011 Jan 21.
53. Mantovani G, Ferrante E, Giavoli C, Linglart A, Cappa M, Cisternino M, et al Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type Ia: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):5011-7. doi: 10.1210/jc.2010-1649. Epub 2010 Aug 18.
54. Dana K, Frane J, Lippe B. Growth hormone responsiveness: peak stimulated growth hormone levels and other variables in idiopathic short stature (ISS): data from the National Cooperative Growth Study. Moore WV1, *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008 Sep;6(1):5-8.
55. Walton-Betancourth S, Martinelli CE, Thalange NK, Dyke MP, Acerini CL, White S et al Excellent growth response to growth hormone therapy in a child with PTPN11-negative Noonan syndrome and features of growth hormone resistance. *J Endocrinol Invest.* 2007 May;30(5):439-41.
56. Wong SC, Smyth A, McNeill E, Galloway PJ, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF. The growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in children and adolescents with inflammatory bowel disease and growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Aug;73(2):220-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03799.x. Epub 2010 Feb 23.
57. Gyires K, Tóth ÉV, Zádori SZ1. Gut inflammation: current update on pathophysiology, molecular mechanism and pharmacological treatment modalities. *Curr Pharm Des.* 2014;20(7):1063-81.
58. Hannon TS, DiMeglio LA, Pfefferkorn MD, Carroll AE, Denne SC. Effects of recombinant human growth hormone on protein turnover in the fasting and fed state in adolescents with Crohn disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9-10):633-40.
59. Denson LA, Kim MO, Bezold R, Carey R, Osuntokun B, Nylund C, et al A randomized controlled trial of growth hormone in active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Aug;51(2):130-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c992d6.
60. Arce VM, Devesa P, Devesa J. Role of growth hormone (GH) in the treatment on neural diseases: from neuroprotection to neural repair. *Neurosci Res.* 2013 Aug;76(4):179-86. doi: 10.1016/j.neures.2013.03.014. Epub 2013 Apr 16.
61. Hatton J, Kryscio R, Ryan M, Ott L, Young B. Systemic metabolic effects of combined insulin-like growth factor-I and growth hormone therapy in patients who have sustained acute traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2006 Dec;105(6):843-52.
62. Richmond E, Rogol AD. Traumatic brain injury: endocrine consequences in children and adults. *Endocrine.* 2014 Feb;45(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-013-0049-1. Epub 2013 Sep 13.

63. Arce VM, Devesa P, Devesa J. Role of growth hormone (GH) in the treatment on neural diseases: from neuroprotection to neural repair. *Neurosci Res.* 2013 Aug;76(4):179-86. doi: 10.1016/j.neures.2013.03.014. Epub 2013 Apr 16.
64. Ahmed S, Mayo N, Scott S, Kuspinar A, Schwartz C. Using latent trajectory analysis of residuals to detect response shift in general health among patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 2011 Dec;20(10):1555-60. doi: 10.1007/s11136-011-0005-6. Epub 2011 Oct 21.
65. Kümpfel T, Schwan M, Pollmächer T, Yassouridis A, Uhr M, Trenkwalder C et al. Time of interferon-beta 1a injection and duration of treatment affect clinical side effects and acute changes of plasma hormone and cytokine levels in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2007 Nov;13(9):1138-45.
66. Paredes SD, Forman KA, García C, Vara E, Escames G, Tresguerres JA. Protective actions of melatonin and growth hormone on the aged cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014 May;18(2):79-88. doi: 10.1515/hmbci-2014-0016.
67. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine.* 2015 Feb;48(1):25-35. doi: 10.1007/s12020-014-0327-6. Epub 2014 Jun 28
68. Arcopinto M, Cittadini A. Hormonal alterations in heart failure: anabolic impairment in chronic heart failure - diagnostic, prognostic and therapeutic issues. *Front Horm Res.* 2014;43:57-69. doi: 10.1159/000360559. Epub 2014 Jun 10.
69. Arcopinto M, Bobbio E, Bossone E, Perrone-Filardi P, Napoli R, Sacca L, et al. The GH/IGF-1 axis in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013 Mar;13(1):76-91.
70. Breederveld RS, Tuinebreijer WE. Recombinant human growth hormone for treating burns and donor sites. Second wave. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 15;9:CD008990. doi:0.1002/14651858.CD008990.pub3.
71. Breederveld RS, Tuinebreijer WE. Recombinant human growth hormone for treating burns and donor sites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD008990. doi: 10.1002/14651858.CD008990.pub2.
72. Badowski M, Pandit NS. Pharmacologic management of human immunodeficiency virus wasting syndrome. *Pharmacotherapy.* 2014 Aug;34(8):868-81. doi: 10.1002/phar.1431. Epub 2014 Apr 30.
73. Navarro R, Dunn JD, Lee PA, Owens GM, Rapaport R. Translating clinical guidelines into practice: the effective and appropriate use of human growth hormone. *Am J Manag Care.* 2013 Nov;19(15 Suppl):s281-9.
74. Cuatrecasas G, Alegre C, Casanueva FF. GH/IGF1 axis disturbances in the fibromyalgia syndrome: is there a rationale for GH treatment? *Pituitary.* 2014 Jun;17(3):277-83. doi: 10.1007/s11102-013-0486-0.
75. Cuatrecasas G, Alegre C, Fernandez-Solà J, Gonzalez MJ, Garcia-Fructuoso F, Poca-Dias V, et al. Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain.* 2012 Jul;153(7):1382-9. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.012. Epub 2012 Mar 31.

Nueva mutación de transmisión autosómica dominante en el gen COL1A2: c.2440G>A (p.Gly814Arg) causante de Osteogénesis Imperfecta tardía tipo I

Novel COL1A2 gene autosomal dominant mutation: c.2440G>A (p.Gly814Arg) causing late-onset Osteogenesis Imperfecta type I

Nuria Espinosa Seguí¹, José David Coves Mojica², Noelia Rubio Puche³, María Martínez-Villar³, Fernando Goberna Burguera³

PEDIATRIA.

¹ *Pediatría. Hospital Vega Baja. Servicio de Pediatría. Orihuela, Alicante*

² *Traumatología. Hospital Vega Baja. Servicio de Traumatología. Orihuela, Alicante*

³ *Pediatría. Hospital Vega Baja. Servicio de Pediatría. Orihuela, Alicante*

Resumen

La osteogénesis imperfecta (OI) o "enfermedad de los huesos de cristal" es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria, siendo la herencia en el 90% autosómica dominante y en el 10% debida a mutaciones autosómicas recesivas o desconocidas. Constituye un conjunto de trastornos congénitos de las fibras del colágeno tipo I caracterizado por una expresividad variable y heterogeneidad genético-bioquímica. El colágeno tipo I es una proteína de soporte presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso, en el que dicho colágeno es el principal componente de la matriz orgánica. Este colágeno también está presente en piel, tendones, ligamentos, fascia, córnea, escleras, dentina y vasos sanguíneos, y su alteración es la responsable de las manifestaciones extraesqueléticas de la OI. Presentamos el caso de un paciente con historia personal de fracturas múltiples desde el año de edad relacionadas con traumatismos de baja energía, escleras azules, hiperlaxitud articular, con dentición y audición normales acompañado de antecedentes familiares que sugieren una herencia autosómica dominante. Se realiza estudio molecular hasta en 2

ocasiones para el análisis de las duplicaciones/delecciones en COL1A1 y COL1A2 mediante la técnica MLPA, mostrando un patrón normal en estos genes. Recurrimos a la secuenciación masiva, observándose un cambio en heterocigosis en el gen COL1A2, no descrito previamente en la bibliografía, c.2440G>A (p.Gly814Arg), tratándose éste de un cambio patogénico al afectar a la región en la que han sido descritos la mayoría de los cambios asociados a esta enfermedad y confirmándose la mutación al ampliar el estudio genético a la madre del paciente.

Palabras Clave: Osteogénesis imperfecta, colágeno tipo 1, fracturas óseas, COL1A2 gen, osteocondrodisplasias

Abstract

Osteogenesis Imperfecta (OI) or "crystal bone disease" is the most common cause of hereditary osteoporosis, with inheritance being 90% autosomal dominant and 10% due to autosomal recessive or unknown mutations. It is a set of congenital disorders of type I collagen fibers characterized by variable expressivity and genetic-biochemical heterogeneity. Type I collagen is a protein present in all supporting tissues, specially in bone, where collagen is the main component of the organic matrix. This collagen is also present in the skin, tendons, ligaments, fascia, cornea, sclera, dentin and blood vessels, and its alteration is responsible for the extra-skeletal manifestations of OI. We present the

Correspondencia:

PEDIATRIA, carretera Orihuela-Almoradí sin numero, Hospital Vega Baja (San Bartolome) Alicante, 03314, Tel: 649006188
E-mail: nuriaespinosa30@yahoo.es - davidcoves@yahoo.es

Tabla 1. Clasificación de la osteogénesis imperfecta por Sillence.

Tipos de Osteogénesis Imperfecta	Herencia	Fenotipo	Gen defectuoso
Tipos clásicos de Sillence			
I	AD	Leve	Alelo COL1A1 nulo
II	AD	Letal	COL1A1 ó COL1A2
III	AD	Deformidad progresiva	COL1A1 ó COL1A2
IV	AD	Moderado	COL1A1 ó COL1A2
Etiología desconocida			
V	AD	Histología distintiva	IFITM5
Defectos de mineralización			
VI	AR	Defectos de mineralización Histología distintiva	SERPINF1
Defectos en la 3-hidroxilación			
VII	AR	Severo (hipomórfico) Letal	CRTAP
VIII	AR	Severo o Letal	LEPRE1
IX	AR	Moderado o Letal	PPIB
Defectos en las chaperonas			
X	AR	Severo o Letal	SERPINH1
XI	AR	Deformidad progresiva (Síndrome de Bruck 1)	FKBP10
Tipos de osteogénesis imperfecta no clasificados u otros desordenes del colágeno			
Síndrome Bruck 2	AR	Contracturas Articulares	PLOD2
Enfermedad de Caffey	AD	Hiperostosis Cortical	COL1A1
Maduración osteoblástica defectuosa	AR	Moderado	SP7

Modificada por Forlino et al. 10. AD: Autosómica Dominante. AR: Autosómica Recesiva

case of a patient with a personal history of multiple fractures since the year of age related with low energy trauma, blue sclera, joint hypermobility, normal dentition and hearing accompanied with a family history suggesting an autosomal dominant inheritance. Molecular study was carried out up to twice for the analysis of duplications/deletions in COL1A1 and COL1A2 genes using the MLPA technique that showed a normal pattern in these genes. We used a massive sequencing technique for these gene analysis, observing a heterozygous change in COL1A2, not previously described in the literature, c.2440G>A (p.Gly814Arg), this being a pathogenic change affecting the region where most of the changes associated with this disease have been described and confirmed the mutation by extending the genetic study to the patient's mother.

Key Words: *Osteogenesis imperfecta, collagen Type 1, bone fractures, COL1A2 gene, osteochondrodysplasias*

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) constituye, dentro del grupo de las osteocondrodismplasias, un conjunto de trastornos congénitos de las fibras del colágeno tipo I caracterizado por una gran expresividad y heterogeneidad genética-bioquímica. La herencia es en el 90% de los casos autosómica dominante, aunque también hay casos con herencia autosómica recesiva. ^(1,2,3)

Las mutaciones detectadas en la OI se encuentran en un 90% en los genes implicados en la formación del colágeno tipo I: el gen de la cadena $\alpha 1$ (COL1A1) en el cromosoma 17 y el gen que codifica las cadenas $\alpha 2$ (COL1A2) en el cromosoma 7 ⁽⁴⁾. En menos del 10% se describen mutaciones en otros genes relacionados con formas recesivas de la enfermedad como CRTAP y LEPRE1/P3H1 ^(5,6).

Sillence en 1979 ⁽⁷⁾ presentó una clasificación de las OI que aún permanece en vigor a la que en los últi-

Tabla 2. Clasificación de la osteogénesis imperfecta por Van Dijk en 2010.

Tipo	Subtipo		Gen
I		} Osteogénesis Imperfecta }	COL1A1/2
II	A ¹		
III	B ²	} Osteogénesis Imperfecta }	COL1A1/2 CRTAP LEPRE1 ⁴ PPIB
IV	C ³		
V			
(VI) ⁵		} Osteogénesis Imperfecta }	Desconocido

Modificación de la clasificación de Sillence y Rauch (Van Dijk et al. ⁽⁶⁾). ¹ No se ha diagnosticado ninguna OI tipo II-A debido a mutaciones de los genes LEPRE1, CRTAP o PPIB. ² Los tipos II-B y III, este último con mortalidad precoz, muestran solapamiento clínico y radiológico. ³ El tipo II-C es extremadamente raro, incluso se duda de su existencia. ⁴ No se ha descrito OI tipo IV debidas a mutaciones LEPRE1. ⁵ OI tipo VI aparece entre paréntesis porque su característica distintiva es histológica.

mos años se han añadido nuevos tipos 8,9,10. (Tabla 1). En 2009 ⁽⁶⁾, Van Dijk et al. propusieron una clasificación revisada de la osteogénesis imperfecta (OI) que incluía los tipos I, II-A, II-B, II-C, III, IV propuestos por Sillence junto a los tipos V y VI añadidos en 2004 por la revista médica The Lancet ⁽⁹⁾, añadiendo las mutaciones causales de cada tipo (Tabla 2). Los tipos VII y VIII serían excluidos en esta clasificación ya que fueron añadidos en un primer momento sólo por criterios genéticos, pero ambos son indistinguibles, tanto clínica como radiológicamente, de los tipos II-IV ⁽⁶⁾.

En el 2014, Eugenia R. Valadares et al. ⁽¹¹⁾ concluyeron que, en la práctica, a pesar de la compleja variabilidad genotípica de la OI demostrada en los últimos años, sus fenotipos se siguen clasificando según Sillence. La recomendación de la Sociedad Internacional de Displasias Óseas es mantener dicha clasificación para clasificar el grado de gravedad de la OI, manteniendo al margen las referencias moleculares de cada tipo ⁽¹¹⁾.

Caso clínico

Nuestro paciente era un varón remitido a la edad de 4 años a la consulta de endocrinología infantil para estudio por una historia personal de fracturas de repetición desde el año de edad, todas asociadas

Figura 1. Fractura de fémur.



Rx axial de fémur derecho donde se aprecia fractura espiral en el tercio medio de la diáfisis de fémur.

Figura 2. Fractura de tibia.



Rx simple lateral de la pierna derecha en la que se evidencia fractura oblicua metafisodiáfisaria distal de la tibia sin desplazar. Aparece además, distal a la misma, una línea de esclerosis sugerente de antigua fractura ya consolidada. Peroné íntegro.

Figura 3. Escleras azuladas en el paciente.

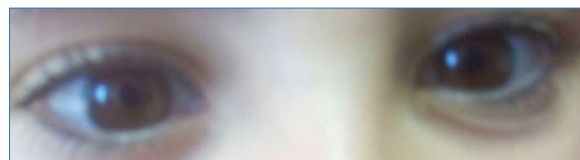
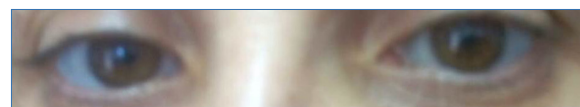


Figura 4. Escleras azuladas en la madre.

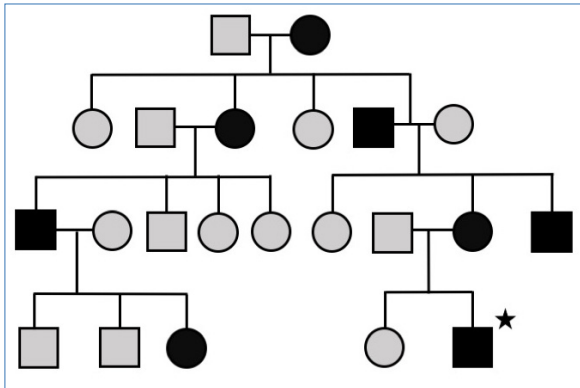


das a traumatismos de baja energía, fracturándose hasta en dos ocasiones la diáfisis del fémur (Figura 1), la diáfisis/metáfisis de la tibia con refractura posterior (Figura 2) e incluso la clavícula.

Los antecedentes personales perinatales no mostraban datos de interés, presentando un buen desarrollo psicomotor y una adecuada deambulacion a los 13 meses.

Los datos antropométricos mostraban un peso de 22,8 kg (+1,47 DS), una talla de 1,14 m (+1,12 DS)

Figura 5. Árbol genealógico familiar.



Familiares afectados (en negrita) con síntomas clínicos de osteogénesis imperfecta.

y un IMC de 17,5 m (+1,2 DS), con una normal velocidad de crecimiento. En la exploración física destacaban unas escleras azuladas (Figura 3), una hiperlaxitud articular generalizada, dentición y audición normales, con resto de la exploración física por aparatos sin hallazgos patológicos de interés.

Como antecedentes familiares, la madre, el tío y el abuelo maternos tenían escleras azuladas (Figura 4), sordera por la que habían requerido prótesis de estribo e historias de fracturas de repetición según se aprecia en el árbol genealógico (Figura 5).

Evolución

Tras ser intervenido por varias fracturas que requirieron intervención quirúrgica de huesos largos y otras fracturas que precisaron tratamiento ortopédico, se solicitó estudio genético por alta sospecha de OI; sin embargo, a pesar de contar con una historia familiar sugerente de la enfermedad, no se había diagnosticado hasta la fecha en ningún familiar.

Se remitió al paciente al servicio de rehabilitación para su recuperación y se iniciaron modificaciones en la alimentación y en el estilo de vida, con el fin de tratar y prevenir la osteoporosis asociada a la enfermedad.

Se realizó una valoración de la audición con audiometrías normales y valoración cardiológica que descartó la afectación valvular subclínica con ecocardiografía normal.

Procedimientos diagnósticos

En las radiografías efectuadas se detectó una morfología ósea normal con muy sutiles signos de osteopenia, habitual en la OI tipo I, no se apreciaban en la serie ósea alteraciones en la morfología ni dis-

minución de la altura de los cuerpos vertebrales como era de esperar por la edad del paciente⁽⁴⁾.

Los estudios de laboratorio incluyeron la realización de un hemograma y una bioquímica que incluyó calcio, fósforo, PTH, magnesio, fosfatasa alcalina y proteínas totales, todos ellos con resultados normales.

En cuanto a los estudios genéticos, el procedimiento se inició realizando estudios moleculares para el análisis de las duplicaciones/delecciones de los exones de los genes COL1A1 y COL1A2, mediante aplicación de la técnica MLPA (Amplificación de sondas dependientes de ligando múltiples). Ésta mostró un patrón normal, sin delección ni duplicación de los genes estudiados, por lo que no permitió confirmar ni descartar el diagnóstico clínico a pesar de repetir este estudio molecular al obtener un resultado negativo inicialmente.

Fue necesario un tercer estudio, mediante secuenciación masiva de dichos genes, en el que se observó un cambio en heterocigosis en el gen COL1A2, no descrito previamente ni en la bibliografía ni en las bases de datos consultadas: c.2440G>A (p.Gly814Arg). Hipotetizamos que se trata de un cambio patogénico al afectar a la proteína en la región en la que han sido descritos la mayoría de los cambios asociados a OI, con una sustitución de una glicina por una arginina, y al confirmarse exactamente la misma mutación en el estudio efectuado en la madre también por secuenciación masiva.

Tratamiento

El tratamiento médico en nuestro paciente se enfocó a la profilaxis de la osteoporosis, insistiendo en la adecuada exposición solar, el ejercicio físico, la ingesta de alimentos ricos en calcio y suplementos de vitamina D.

El abordaje de la OI debe ser multidisciplinar⁽⁹⁾, a cargo de rehabilitadores, traumatólogos, fisioterapeutas, psicólogos y pediatras-endocrinólogos, derivando casos graves a hospitales con centros de referencia para la enfermedad. Por otra parte, es importante la valoración de comorbilidades realizando las interconsultas a otras especialidades como cardiología por la afectación valvular subclínica⁽¹²⁾ (prolapso mitral e incompetencia aórtica/mitral), otorrinolaringología⁽¹³⁾ (hipoacusia conductiva y neurosensorial).

En cuanto al tratamiento de las fracturas podemos distinguir entre tratamiento no quirúrgico, encaminado a la prevención de fracturas y rehabilitación física adecuada para estimular el desarrollo motor, la fuerza muscular y la prevención de contracturas o deformidades y, por ello, la intervención de los

servicios de fisioterapia, de rehabilitación y de cirugía ortopédica resulta uno de los principales pilares en las OI como en nuestro caso ^(14, 15). El tratamiento quirúrgico de nuestro caso fué encaminado a la consolidación de las fracturas y a evitar las deformidades, principalmente en fémures, recomendándose tratamiento inmediato de las fracturas con férulas o yesos y que el período de inmovilización sea el menor posible para evitar más osteoporosis ^(2,4). Para corregir las deformidades de los huesos largos se realizaron osteotomías múltiples y colocación de clavos intramedulares.

En nuestro caso, al tratarse de una forma de OI tipo I leve que no compromete la talla final ni asocia deformaciones óseas no se indican en principio otros tratamientos farmacológicos. Los mejores resultados en el tratamiento farmacológico se han obtenido con los bifosfonatos, que actúan inhibiendo la resorción ósea, mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos; otros tratamientos incluyen los inhibidores del RANKL, los inhibidores de CATK e incluso la hormona del crecimiento. El tratamiento en cualquier caso es sintomático al no existir tratamientos curativos de la OI, al no poder actuar directamente sobre la formación del colágeno tipo I. En la actualidad la terapia génica está avanzando bastante en este campo pero se encuentra aún en fase de experimentación ⁽⁴⁾, así como el trasplante de médula ósea ⁽⁸⁾.

Discusión y conclusiones

La prevalencia de la OI tipo I es de 1/15.000-20.000, aunque es probable que sea superior por la existencia de formas no diagnosticadas de OI tipo I al tratarse de una variante leve y no deformante de la enfermedad ⁽⁸⁾.

El colágeno tipo I tiene una estructura helicoidal, está formado por dos cadenas de proteína alfa-1 codificado por COL1A1 y una cadena de proteína alfa-2 codificado por COL1A2. Estos genes tienen un número relativamente elevado de exones, lo que los hace complicados de secuenciar por métodos convencionales tipo Sanger, como ocurrió en nuestro caso, con dos estudios moleculares negativos previos a la secuenciación masiva, lo cual hizo que el diagnóstico se retrasara. Tanto COL1A1 como COL1A2 contienen 52 exones, además, no se han identificado "puntos calientes" de mutación con efectos graves dentro de estos genes. Debido a esto se han detectado casi 2.500 diferentes COL1A1 y COL1A2 mutaciones y se enumeran en la Osteogenesis Imperfecta Variant Database ⁽¹⁶⁾ (<http://www.le.ac.uk/ge/collagen/>).

En últimos estudios realizados en los que se analizan las mutaciones en los genes COL1A1/2 en pa-

cientes con OI, se detecta que las sustituciones del aminoácido glicina componen el 64% de las variantes patogénicas de COL1A1/2. En cuanto a la sustitución de la glicina, la serina sería la más prevalente (63,9%), seguida de valina (11,1%) y cisteína o ácido aspártico (8% cada uno). Otros estudios anteriores coinciden en que sería la serina el residuo sustitutivo más común de glicina. La causa de la variación en las sustituciones de aminoácidos entre poblaciones de diferentes regiones geográficas sigue siendo amplia y desconocida ⁽¹⁷⁾.

Las mutaciones del COL1A1 son más patógenas y causan OI más a menudo que las mutaciones en COL1A2. Un tercio de las sustituciones de glicina en el gen COL1A1 son letales, mientras que sólo 1/5 de las variantes patogénicas de glicina en el gen COL1A2 son fatales. Además, la sustitución de los residuos glicina con aminoácidos ramificados no polares o cargados cambia la estructura helicoidal del colágeno a voluminosa y no estructurada. De esta manera, la fuerza de la hélice del colágeno tipo I y la estabilidad disminuirían, alterando la función y dando paso a la enfermedad ^(6,17).

Nosotros presentamos en el presente caso el cambio en heterocigosis en el gen COL1A2: c.2440G>A (p.Gly814Arg) como una nueva mutación causante de OI tardía tipo IA, de transmisión autosómica dominante. Por lo tanto, una mutación en el gen COL1A2, como se ha descubierto en nuestro paciente con la sustitución de glicina por arginina, se ajusta a la bibliografía al ser la glicina el aminoácido más frecuentemente sustituido en los casos de OI, pero es infrecuente la sustitución de glicina por arginina y nunca se había descrito hasta la fecha en esa posición. COL1A2 puede estar vinculado a la displasia de cadera o escoliosis de inicio temprano, lo que no ha ocurrido hasta ahora en nuestro paciente ⁽⁶⁾.

A nivel clínico los pacientes afectados de OI presentan escleras azules y fracturas fundamentalmente en la infancia, presentando una talla final normal o con escasa afectación, aunque ésta es menor que en los miembros familiares no afectados de OI. La sordera neurosensorial aparece en un 50% de los casos aunque también puede ser conductiva, comienza al final de la primera década de vida, llegando a requerir en ocasiones audífonos en la pubertad y va empeorando progresivamente hasta producir una sordera profunda al final de la 4^a-5^a década de la vida ⁽¹³⁾. La dentinogénesis puede verse afectada subdividiéndose la OI tipo I en 2 subtipos: 1 A sin afectación de la dentinogénesis y la tipo 1B con afectación de ésta. Otros hallazgos clínicos incluyen hipermovilidad articular, aumento de hematomas cutáneos y afectación valvular cardíaca por lo general subclínica con incompetencia aórtica o mitral ^(1,4,12).

Las fracturas en la OI tipo I son excepcionales en el período neonatal, ocurriendo sobre todo con el inicio de la deambulación y en la edad escolar, mejorando en la pubertad, lo que hace pensar que las hormonas sexuales puedan aumentar la fuerza del hueso, ya que las fracturas óseas vuelven a aparecer en la menopausia en mujeres y más tarde en hombres. Las fracturas afectan sobre todo a los huesos largos de las piernas y brazos curando con apropiado callo de fractura sin apenas dejar deformidad ósea ni afectar a la talla final^(2,4).

La morfología ósea radiológica generalmente es normal, aunque siempre existe osteopenia, no siempre es posible observarla en las radiografías ó en las densitometrías óseas. Es frecuente la disminución de los cuerpos vertebrales en la edad adulta con aparición de cuerpos vertebrales en forma de pez, "codfish", no apareciendo normalmente cifoescoliosis en la evolución de la enfermedad⁽⁴⁾.

Podemos concluir que la OI tipo I está muy probablemente infradiagnosticada, como sucedió en nuestro caso a pesar de contar con un importante número de familiares con historia clínica sugerente de OI, además, no siempre es fácil conseguir un resultado positivo en la realización de un estudio genético debido a la gran heterogeneidad genética de la enfermedad y la existencia de mutaciones familiares no identificadas, como ocurrió en nuestro paciente en el que se detectó en el tercer intento de estudio genético gracias a una secuenciación masiva de genes.

La OI es un ejemplo perfecto para mostrar el potencial de las actuales técnicas de secuenciación masiva para ser utilizado de manera efectiva; de hecho, el avance vertiginoso de las tecnologías de secuenciación masiva se dirige hacia el diagnóstico con una especificidad cercana al 100% y hacia el estudio de cualquier trastorno molecular en un solo proceso, tal es el caso de expansiones, deleciones o duplicaciones. Es relativamente fácil establecer el diagnóstico clínico de OI, pero es realmente difícil identificar la alteración genética causante de la enfermedad en cada paciente ya que cada vez se encuentran más genes y variaciones que juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad. La secuenciación masiva aporta un nuevo conocimiento genético, permite realizar el diagnóstico molecular de un número mayor de pacientes, explicando la variabilidad fenotípica, ayuda a establecer medidas preventivas en familiares de riesgo, a acceder al asesoramiento genético familiar y a la disminución de los costes sanitarios en familiares de riesgo⁽¹⁸⁾.

Agradecimientos

Al paciente y a su familia que han permitido la publicación de estos datos, así como a los otros firmantes de esta publicación que han intervenido en la elaboración de este artículo y en la valoración del paciente de diferentes maneras.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Fano V, Rodriguez Celin M, Del Pino M, Bruceta S, Obregón MG. Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. *Anal Pediatr (Barc)* 2010;72(5):324-330.
2. Alguacil Diego IM, Molina Rueda F. Tratamiento ortésico en pacientes con osteogénesis imperfecta. *Anal Pediatr (Barc)* 2011;74(2):131.
3. Herreros MB, Franco R, Ascurra M. Las osteogénesis imperfectas. Revisión del tema. *Pediatr (Asunción)* 2008, vol.35, n.1, pp.33-37. ISSN 1683-9803.
4. Gonzalez Casado I, Gracia R. Monográfico de osteogénesis imperfecta. Hospital la Paz. Servicio de Endocrinología Pediátrica, Madrid 2009 ISBN:978-84-691-4568-5.
5. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 2010;53(1):1-5.
6. Papamerkouriou YM, Doulgeraki A, Gyftodimu Y. Osteogenesis imperfecta due to a possible new COL1A2 mutation; the importance of phenotyping and diagnostic challenges. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2016;16(2):168-71.
7. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16 (2):101-16.
8. Gutiérrez-Díez MP. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4 Suppl(1):107-118. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.160>
9. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfect. *Lancet* 2004; 363 (9418): 1377-85.

10. Forlino A, Wayne A, Cabral. New Perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7 (9):540-557.
11. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)* 2014 Nov-Dec;90(6):536-41.
12. Bonilla Jimenez V, Saavedra Falero J, Alberca Vela MT, Díaz Guardiola P. Alteraciones cardíacas en la osteogénesis imperfecta. *Med Clin (Barc)* 2010;135(15):681-4.
13. Kuurila K. Grenman R, Johansson R. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Peadiatric* 2000;159(7):515-9
14. Galindo Zavala R, Nuñez Cuadros E. Avances en el tratamiento de la osteoporosis secundaria. *Anal Pediatr (Barc)* 2014;81(6):399.
15. Nogueira Pileggi V, Rodolpho Hakime Scalize A, Simon Camelo J. Phase angle and World Health Organization criteria for assessment of nutritional status in children with osteogenesis imperfecta. *Rev Paul Pediatr* 2016 Dec;34(4):484-488.
16. Arvai K. Next-generation sequencing of common osteogenesis imperfecta related genes in clinical practice. *Sci Rep* 2016;6:28417.
17. Ho Duy B, Zhytnik L, Maasalú K, Kandla I, Prans E, Reimann E et al. Mutation analysis of the COL1A1 y COL1A2 genes in Vietnamese patients with osteogenesis imperfecta. *Hum Genom* 2016;10(1):27.
18. Santillan S, Garzón MD . Diagnóstico molecular de enfermedades genéticas: del diagnóstico genético al diagnóstico genómico con la secuenciación masiva. *Rev Med Clin Condes* 2015;26 (4) 458-469.

Síndrome del olor a pescado (Trimetilaminuria)

Fish odour syndrome (Trimethylaminuria)

Antonio Luis Aguilar Shea¹, Cristina Gallardo Mayo², Miguel Amengual Pliego³,
Ana Morais López⁴

¹Atención Primaria de Madrid. Centro de Salud Puerta de Madrid. Alcalá de Henares, Madrid

²Anestesiología y Reanimación. Hospital Infanta Leonor. Madrid

³Atención Primaria. Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁴Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Presentamos el caso de un niño español de 19 meses de edad cuyos padres han notado que en ocasiones olía a pescado. Ante la sospecha de trimetilaminuria, se realizó el estudio bioquímico en orina tras el consumo de pescado (test de sobrecarga) y se cuantificó la concentración de trimetilamina (TMA) y trimetilamina N-óxido (TMANO). El resultado reveló niveles elevados de TMA y TMANO, compatible con trimetilaminuria. Se procedió al estudio molecular el cual fue negativo. Ante este hallazgo se concluyó que el paciente presentaba una inmadurez en la vía metabólica. La trimetilaminuria es una enfermedad metabólica rara caracterizada por un defecto del sistema enzimático hepático flavinmonooxigenasa 3 lo que origina un exceso de TMA en la secreciones corporales que ocasionan mal olor. Este mal olor puede ocasionar un rechazo social, por lo que un diagnóstico rápido permitiría un mayor control sobre la enfermedad pudiendo disminuir el olor y vigilar el estado de ánimo. Todo sospecha clínica se ha de confirmar con el estudio genético. Las herramientas DICE-APPER y Orphanet son fuentes de información para enfermedades raras.

Palabras clave: *Trimetilaminuria, Síndrome del olor a pescado, Enfermedades metabólicas*

Abstract

We report the case of a 19 months-old Spanish boy whose parents have noticed that sometimes he had a fishy smell. Trimethylaminuria was suspected and urine concentration of trimethylamine (TMA) and trimethylamine-N-oxide (TMAO) were analyzed. The results revealed high levels of both, compatible with trimethylaminuria. The molecular study was unremarkable; with these results, the presence of an immature metabolic pathway was concluded. Trimethylaminuria is a rare metabolic disorder characterized by the defect of liver flavin monooxygenase 3 (FMO3) enzymes which cause an excess of TMA in bodily secretions that cause bad odor. This odor can cause social rejection, so a prompt diagnosis will allow a better control over the disease to reduce the odour; also mood monitoring is advised. All clinical suspicion should be confirmed with the genetic study. DICE-APPER and Orphanet are sources of information for rare diseases.

Key words: *Trimethylaminuria, Fish odour syndrome, Metabolic disorders*

Caso clínico

Presentamos el caso de un niño caucásico de 19 meses de edad cuyos padres habían notado que en ocasiones olía a pescado. Este ocasional olor a pescado comenzó a los 11 meses, coincidiendo con la introducción del pescado en la dieta y exclusivamente con el consumo de pescado. Según los padres, el olor aparecía unas 4 horas después de consumir pescado y duraba unas 12 horas. El olor era muy intenso con la ingesta del toro de mar, in-

Correspondencia:

Antonio Luis Aguilar Shea, Atención Primaria de Madrid, Centro de Salud Puerta de Madrid, Avda. del ejército 61, 28802, Alcalá de Henares, Madrid, Tel: 918806699
E-mail: antonio.aguilar@salud.madrid.org

tenso con pez espada y menos con lenguado, merluza o gallo y algo con lasaña. A la exploración física, el niño presentaba un desarrollo psicomotor normal con los siguientes datos antropométricos: peso 9,340 Kg (-2DE), talla 80,1 cm (-1,12DE), IMC 14,56 Kg/m² (-1,78DE), perímetro craneal 47,8 cm (-0,84DE). El resto de la exploración física, así como el hemograma, perfil hepático y función renal resultaron normales. En ese momento presentaba alergia al huevo y a la leche, los cuales estaban excluidos de su dieta.

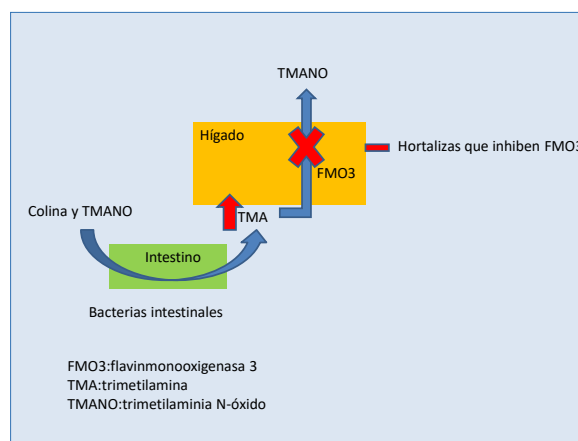
Ante la sospecha de trimetilaminuria se preguntó por otros miembros de la familia con estos síntomas; según la madre, el olor de su hijo le recordaba el olor de su abuelo paterno (bisabuelo del niño) ya fallecido.

Se procedió al estudio bioquímico en orina y se cuantificó la concentración de trimetilamina (TMA) y trimetilaminia N-óxido (TMANO). Los resultados del análisis fueron: TMA 15,16 mmol/mol de creatinina (normal 0,08 – 1,51) y TMANO 2861,32 mmol/mol de creatinina (normal 15,4 – 186,9), TMA/TMANO 0,005 (normal < 0,04) y TMANO/(TMA + TMANO) x 100% fue 99% (normal > 92%). El informe de laboratorio describió el resultado como compatible con trimetilaminuria. Por presentar elevada TMA y ante la clínica tan característica se decidió proceder con el estudio molecular de mutaciones en el gen FMO3. El estudio molecular fue realizado mediante la técnica de secuenciación convencional de Sanger y, sorprendentemente, fue negativo para mutaciones potencialmente patogénicas en la secuencia codificante del gen FMO3. Ante este hallazgo se concluyó que el paciente presentaba una inmadurez en la vía metabólica. Se recomendó a los padres que su hijo siguiese una dieta acorde con su edad, dada la ausencia de patología. Un año más tarde, los padres negaron el mal olor corporal a pescado de su hijo, apoyando el diagnóstico de inmadurez metabólica.

Discusión

La trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado fue inicialmente descrita de Humbert et al en 1970⁽¹⁾. Se trata de una enfermedad metabólica rara caracterizada por un defecto del sistema enzimático hepático flavinmonooxigenasa 3 lo que origina un exceso de TMA en las secreciones corporales (orina, sudor, aire espirado, etc.) La TMA se produce principalmente por la degradación de la colina y TMANO por parte de las bacterias intestinales. Al existir un defecto en el procesamiento de TMA, ésta es eliminada por las secreciones corporales, lo cual confiere un olor característico a pescado al tratarse de una amina muy volátil⁽²⁾ (Figura 1). Al tratarse de una enfermedad poco frecuente utilizamos las he-

Figura 1. Trimetilaminuria.



rramientas de enfermedades raras DICE-APPER y Orphanet para informarnos sobre esta entidad^(3,4).

La trimetilaminuria puede ser primaria o secundaria. La forma primaria se debe a un defecto genético que se transmite de forma autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen FMO3, del cual se han descrito más de 30 variaciones en su secuencia que pueden causar trimetilaminuria⁽⁵⁾. Las formas secundarias se producen por daños en la función hepática o renal⁽⁶⁾. Este caso podría ser considerado una forma secundaria debido a la inmadurez de la vía metabólica.

Estudios genéticos han estimado que la incidencia de portadores heterocigotos varía entre el 0,5% y el 11%, si bien puede ser una entidad infradiagnosticada en pacientes con mal olor idiopático⁽²⁾.

Son múltiples los alimentos que pueden ocasionar exceso de TMA. La colina se encuentra en elevadas concentraciones en huevos, hígado, riñón, semillas de mostaza y semillas de soja cruda, estando también presente en menor cantidad en carnes magras, salmón, bacalao, frutos secos y en productos de comida rápida (p.e. lasaña, hamburguesas o pizza). Las hortalizas como coles de Bruselas, brócoli, repollo, coliflor, guisantes, judías, espinacas y alubias producen un exceso de TMA por inhibir la actividad de la enzima FMO3, ocasionando el mal olor. Finalmente, TMANO proviene del pescado de agua salada y de los crustáceos^(2,3,4,5,6).

Los primeros síntomas aparecen en la infancia, al introducir alimentos ricos en colina y en TMANO, si bien el diagnóstico suele retrasarse por el desconocimiento de la enfermedad^(6,7). La principal consecuencia de este trastorno es el mal olor corporal, lo que tiene un gran impacto psicosocial en sus vidas debido al rechazo que pueden sufrir, ocasionando una baja autoestima, ansiedad, depresión e incluso

intentos de suicidio ^(8,9). En este caso, la enfermedad se sospechó ante el mal olor al introducir los alimentos ricos en colina y TMANO; si bien, al no confirmarse la enfermedad se pronosticó un cese eventual del mal olor.

Ante la sospecha clínica, por el mal olor corporal descrito como olor a pescado podrido, se ha de proceder a objetivar el exceso de TMA. En el momento actual se utiliza la determinación bioquímica en orina de la ratio $TMANO / (TMA + TMANO) \times 100\%$, idealmente en dos ocasiones diferentes, siendo normales los resultados por encima de 92%. Este cociente en homocigotos está drásticamente disminuido (<84%) y en los heterocigotos, al realizar restricciones dietéticas puede ser normal, siendo un falso negativo, por lo cual se recomienda la realización de un test de sobrecarga (300 mg de pescado marino fresco) para el diagnóstico ⁽³⁻⁵⁾. En el momento actual se han propuesto otros métodos para la determinación del exceso de TMA, estudiando el aliento ⁽¹⁰⁾ y mediante el análisis de orina mediante dilución de isótopos estables ⁽¹¹⁾, dando mayor rapidez al diagnóstico. En cualquier caso, ante un exceso de TMA, se ha de proceder al estudio del genotipo molecular para detectar las mutaciones asociadas a esta enfermedad ⁽³⁻⁵⁾. En nuestro caso, el paciente presentaba una clínica importante de olor corporal con un exceso de TMA en orina, por lo que se decidió no realizar el test de sobrecarga y proceder con el estudio genético. En este caso, el estudio genético negativo sirvió para descartar la enfermedad de forma definitiva.

El tratamiento de esta entidad incluye varios abordajes: higiénicos, dietéticos, farmacológicos y psicoterápicos. Se ha de informar al paciente que en situaciones de estrés, fiebre, ejercicio u otra causa que aumente la sudoración, el mal olor se intensificará. Como medida de higiene, además de la higiene corporal habitual, se ha propuesto lavar la ropa con jabón acidificado. La colina es necesaria para la integridad de la membrana celular, la transmisión transmembrana, la neurotransmisión colinérgica y el metabolismo de los lípidos ⁽⁷⁾, por lo que la restricción de alimentos ricos en colina no está recomendada en niños y embarazadas. Entre los tratamientos farmacológicos están los antibióticos y los laxantes. La neomicina oral, el metronidazol y la amoxicilina, en ciclos cortos, así como la lactulosa, pueden disminuir la producción de TMA por parte de la flora intestinal, y pueden ser utilizados en períodos de estrés. También se ha propuesto un tratamiento con resinas de intercambio iónico, carbón activado y cobre-clorofila, con el mismo resultado sobre la flora intestinal. El principal efecto que tiene esta entidad sobre los que la sufren es la alteración social que les ocasiona el mal olor, produciendo rechazo o risa en su entorno, lo que les lleva al aislamiento, baja autoestima y a trastornos del ánimo.

Debido a esta repercusión social se recomienda vigilar el estado de ánimo de forma periódica por si se precisase de intervención psicológica/psiquiátrica ⁽²⁾.

En resumen, la trimetilaminuria es un defecto genético que produce acúmulo de sustancias volátiles que ocasionan mal olor. Este mal olor puede ocasionar un rechazo social, por lo que un diagnóstico rápido permitiría un mayor control sobre la enfermedad pudiendo disminuir el olor y vigilar el estado de ánimo. Toda sospecha clínica se ha de confirmar con el estudio genético. Las herramientas DICE-APPER y Orphanet para enfermedades raras son herramientas útiles para el conocimiento, enfoque y manejo de estas entidades.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Referencias Bibliográficas

1. Humbert JA, Hammond KB, Hathaway WE. Trimethylaminuria: the fish-odour syndrome. *Lancet*. 1970;2:770-771.
2. Messenger J, Clark S, Massick S, Bechtel M. A review of trimethylaminuria: (fish odor syndrome). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6:45-8.
3. Dice-apper. <http://dice-apper.semfyec.es/web/buscador.php>. Consultado 1 de Abril 2016.
4. Orphanet. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=35056. Consultado 1 de Abril 2016.
5. Shephard EA, Treacy EP, Phillips IR. Clinical utility gene card for: Trimethylaminuria - update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2015;23. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2014.226>
6. Romero García A, Bermejo Pastor M, Benito Alonso E. Trimetilaminuria primaria o síndrome del olor a pescado: diagnóstico precoz desde atención primaria. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:272-4.
7. Montoya Álvarez T, Díaz Guardiola T, Elviro R, Wevers R. Tratamiento dietético de la trimetilaminuria. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:134-139.
8. Khan SA, Shagufta K. A rare case of fish odor syndrome presenting as depression. *Indian J Psychiatry*. 2014;56:185-7.

9. Christodoulou J. Trimethylaminuria: an under-recognised and socially debilitating metabolic disorder. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:E153-5.
10. Calenic B, Amann A. Detection of volatile malodorous compounds in breath: current analytical techniques and implications in human disease. *Bioanalysis*. 2014;6:357-76.
11. Zhao X, Zeisel SH, Zhang S. Rapid LC-MRM-MS assay for simultaneous quantification of choline, betaine, trimethylamine, trimethylamine N-oxide, and creatinine in human plasma and urine. *Electrophoresis*. 2015 Jun 17. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/elps.201500055>[Epub ahead of print]

Insuficiencia suprarrenal de causa genética

Genetically caused adrenal insufficiency

Carmen Yeste Oliva, Leopoldo Tapia Ceballos, Rocío Porcel Chacón

Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

Resumen

Antecedentes: La insuficiencia suprarrenal es la incapacidad de la glándula para mantener una secreción hormonal adecuada. En función de donde se localice la alteración se clasifica en primaria, secundaria o terciaria. Las causas pueden ser diversas y la edad de presentación variable. **Objetivos:** Actualizar los conocimientos sobre la insuficiencia suprarrenal haciendo hincapié en las diversas causas genéticas que pueden producirla. **Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes diagnosticados de insuficiencia suprarrenal congénita en nuestro centro. **Resultados:** Recogemos en los últimos diez años cuatro crisis suprarrenales como forma de debut de insuficiencia suprarrenal. El estudio genético y/o las pruebas de imagen confirmaron el diagnóstico etiológico de sospecha en todos los casos. Presentamos un caso de adrenoleucodistrofia, un déficit familiar de glucocorticoides, un déficit combinado de hormonas hipofisarias y un déficit de 21 α hidroxilasa. **Conclusiones:** Es importante conocer la etiología multifactorial de la insuficiencia suprarrenal y saber que en muchas ocasiones el diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio genético, fundamental para establecer un pronóstico vital y realizar consejo genético.

Palabras clave: Glándulas suprarrenales, insuficiencia suprarrenal, Genética, Mutación, Etiología

Abstract

Background: Adrenal insufficiency is the inability of the gland to maintain an adequate hormone secretion. It can be classified into primary, secondary or tertiary. The causes can be diverse and it may appear at different ages. **Goals:** To update knowledge about adrenal insufficiency, emphasizing the diverse genetic causes of the disease. **Methods:** A retrospective study of patients diagnosed with congenital adrenal insufficiency was carried out in our hospital. **Results:** In the last ten years four adrenal crises debut were registered as a form of adrenal insufficiency. The genetic and/or imaging tests confirmed the diagnosis in all cases. We report a case of adrenoleukodystrophy, a deficiency of glucocorticoids, a combined pituitary hormone deficiency and a 21 α -hydroxylase deficiency. **Conclusions:** It is necessary to know the multifactorial etiology of adrenal insufficiency and the importance of genetic causes, which can be essential to establish a prognosis and to provide a genetic counseling.

Key Words: Adrenal glands, adrenal insufficiency, genetics, Mutation, Etiology

Introducción

La insuficiencia suprarrenal (ISR) es la incapacidad de la glándula para mantener una secreción hormonal adecuada tanto en situación basal como de estrés. Puede desencadenar cuadros potencialmente letales, por lo que es fundamental identificar los síntomas y signos que la caracterizan⁽¹⁾. Dependiendo del nivel afectado puede ser primaria (glándula), secundaria (hipófisis) o terciaria (hipotálamo). También podemos dividirla según la alteración hormonal en total o parcial. Los déficits totales engloban aquellas entidades en las que la afectación hormonal está presente en todas las líneas (glucocorticoi-

Correspondencia:

Carmen Yeste Oliva, Servicio de Pediatría, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, Tel: 606031754
E-mail: carmenyeste@hotmail.com - carmenyeste@gmail.com

des, mineralcorticoides y andrógenos), mientras que en las formas parciales se afecta una sola de ellas. En este último caso lo más frecuente es que se presente como un déficit aislado de glucocorticoides, del que se han descrito recientemente nuevas alteraciones genéticas ⁽²⁾. Asimismo, puede presentarse una deficiencia en la producción de dos líneas hormonales con exceso de la tercera, como en la hiperplasia suprarrenal congénita con déficit de glucocorticoides y mineralcorticoides y exceso de andrógenos.

Aunque de forma global la etiología más frecuente es la autoinmune, en la población pediátrica, objeto del presente estudio, las formas genéticas son las más comunes. Por ello, por muy tarde que se exprese clínicamente, siempre habrá que considerar las causas genéticas (Tabla 1). En general son enfermedades monogénicas de herencia autosómica recesiva, excepto la hipoplasia adrenal congénita y la adrenoleucodistrofia (ADL) que presentan un patrón de transmisión ligado al cromosoma X ⁽³⁾.

En menores de 2 años la causa más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) aunque en el periodo neonatal habrá que considerar las deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias (Tabla 2) y aquellas formas primarias derivadas de la alteración en la embriogénesis de la glándula. Entre los 2 y los 7 años de vida la adrenoleucodistrofia (ADL) es considerada la causa más frecuente en el sexo masculino, siendo necesario descartarla también en casos de debut más tardío, especialmente en aquellos pacientes que presentan únicamente sintomatología característica de ISR ⁽⁴⁾.

Resultados

Presentamos cuatro casos de pacientes afectados de insuficiencia suprarrenal con expresividad clínica muy diversa, que han sido diagnosticados en nuestro servicio de Pediatría en los últimos diez años. Exponemos a continuación la causa genética más probable en cada uno de ellos.

Caso 1

Niño de 2 años que ingresa para observación y estudio por presentar crisis tónico-clónica generalizada febril e hipoglucemia constatada tras el episodio. Como antecedentes personales destacan dos ingresos previos debidos en primer lugar a bacteriemia neumocócica y posteriormente a gingivomatitis. A la exploración física presenta un peso de 13 Kg (p50) y una talla de 95 cm (p98), así como hiperpigmentación marcada de piel y mucosas (característica del exceso de ACTH), hipotelorismo y orejas de implantación baja. La talla familiar es

baja, y el resto de la exploración física es normal. En las pruebas complementarias obtenemos una glucemia capilar de 56 mg/dl tras el episodio convulsivo, con iones normales. El eje suprarrenal es el siguiente: cortisol basal < 0,2 ug/dl. ACTH: > 3000 pg/ml, y el eje tiroideo es normal. Ni la resonancia magnética cerebral ni el electroencefalograma muestran alteraciones, y el perfil de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), realizado para despistaje de adrenoleucodistrofia, es normal. A la luz de los datos obtenidos y de la exploración física la principal sospecha diagnóstica en este paciente es la de un déficit aislado de glucocorticoides. Por este motivo se realizó un estudio genético mediante un panel de genes candidatos que contiene los genes MC2R, MRAP, STAR, NROB1 (DAX1), CYP11A1, NR5A1 (SF1), NNT, MCM4 y TXNRD2, detectándose en el gen NNT en homocigosis la mutación c.2635-1G>A, situada a -1 nucleótido del exón 18. Dicha alteración puede producir la pérdida o ganancia de secuencia, y, al estar en homocigosis, se puede predecir la pérdida completa de funcionalidad de la proteína.

Ante la sospecha clínico-analítica el paciente inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona 16 mg/m²/día, no precisando aumentar la dosis hasta el momento actual salvo durante los procesos infecciosos intercurrentes, en los que dobla la dosis. En la actualidad presenta una talla de 103 cm (p23), y no ha vuelto a presentar nuevas crisis convulsivas.

Caso 2

Niño de 6 años que ingresa por presentar astenia y anorexia intensas y pérdida de peso importante de varias semanas de evolución. No presenta otros antecedentes de interés. En la exploración física se obtiene un peso de 17 kg (p3) y una talla de 120 cm (p75). Además presenta signos de deshidratación severa: mucosas secas, surcos infraorbitarios marcados, coloración terrosa y regular estado general. Se observa alguna mancha "café con leche". La exploración neurológica es normal. Se realiza una determinación bioquímica urgente en la que se obtiene una glucemia de 58 mg/dl, sodio de 127 mEq/L y potasio de 4,8 mEq/L. Se realiza, además, dada la sospecha etiológica una prueba de estimulación con ACTH que muestra niveles de cortisol basal de 6,5 mcg/dl y a los 30 y 60 minutos de 6,9 mcg/dl y 7,1 mcg/dl respectivamente. El valor basal de un ACTH fue de 4099 pg/ml. Asimismo, se solicita un perfil de AGCML que es compatible con ADL (C26: 5,10 μmol/l; cociente C24/C22: 1,54). Se realizó RM cerebral que mostró afectación de sustancia blanca parietal bilateral, esplenium del cuerpo caloso, pedúnculos cerebrales y zona alta de protuberancia. Con estos resultados se establece el diagnóstico de adrenoleucodistrofia. La evolución

Tabla 1. Causas de insuficiencia suprarrenal congénita y su correlato genético.

			Gen implicado	Locus	Patrón herencia	Función Proteína	Efectos		
I. Primaria	Total	Congénita	Hipoplasia suprarrenal congénita	DAX1	Xp21.2	Ligado X	Factor transcripción	Hipogonadismo hipogonadotrópico en hombres	
			Insuficiencia suprarrenal y disgenesia gonadal	NR5A1	9q13	AR	Factor transcripción	Afectación suprarrenal y gonadal en 46,XY y 46,XX con 2 alelos afectados	
			HSC por déficit de 21 α hidroxilasa	CYP21A2	6p21.3	Monogénica recesiva	21-hidroxilación	Con o sin pérdida de sal, genitales ambiguos y virilización en 46,XX. Pseudopubertad precoz en 46,XY.	
			HSC por déficit de colesterol desmolasa	CYP11A1	15q23-q24	Monogénica recesiva	Colesterol desmolasa	Pierde sal. Infravirilización en varones. Hipogonadismo hipergonadotrópico	
			HSC por déficit de 3 β hidroxi-esteroide deshidrogenasa	HSD3B2	1p13.1	Monogénica recesiva	3 β hidroxi-esteroide deshidrogenasa	Genitales ambiguos en 46XY, virilización en 46XX	
			HSC por déficit de 11-hidroxilasa	CYP11B1	8q21	Monogénica recesiva	11-hidroxilación	Hiperandrogenismo, hipertensión	
			HSC por déficit de 17 α hidroxilasa	CYP17A1	10q24.3	Monogénica recesiva	17 α hidroxilasa/liasa	Déficit de cortisol, exceso de DOCA, hipertensión, afectación gonadal en 46,XY y 46,XX	
			HSC por déficit de P450 oxidoreductasa	POR	7q11.2	Monogénica recesiva	Enzima auxiliar	Malformaciones esqueléticas (Síndrome de Antley-Bixler), ambigüedad sexual	
			Adrenoleucodistrofia	ABCD1	Xq28	Ligado X	Betaoxidación en peroxisomas	Debilidad, espasticidad, demencia, ceguera, tetraparesia	
			Enfermedad de Kearns-Sayre	Deleción de genes mitocondriales					Oftalmoplejia, degeneración retiniana, trastornos de conducción cardiaca
			Síndrome Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	11q-12q13	AR	Síntesis de colesterol	Hiponatremia, hiperpotasemia, déficit de colesterol	
	Hiperplasia lipoide	STAR	8p11.2	Monogénica recesiva	Proteína transportadora de colesterol	Hipoglucemia, vómitos, deshidratación (forma grave). Ausencia de virilización			
	Auto-inmune	Síndrome poliglandular tipo I (APECED)	AIRE	21q22.3	AR	Establece autotolerancia	Insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea crónica		
	Parcial	Déficit aislado de GC o resistencia a ACTH	HSC por déficit de 11-hidroxilasa	CYP11B1	8q21	Monogénica recesiva	11-hidroxilación	Forma no clásica de HSC: Hiperandrogenismo, HTA	
				MC2R	18p11.2	AR	Receptor	Hiperpigmentación, talla alta, hipertelorismo, debilidad muscular con TA normal.	
				STAR	21.2/8p11.2	AR	Transportadora de colesterol	Déficit severo de GC y MC, retraso de crecimiento	
				MRAP	21q22.1	AR	Transportadora de membrana	Hiperpigmentación, altura normal, hipoglucemia, letargo, debilidad muscular, TA normal	
			NNT	5p12	AR	Enzima productora NADPH	Déficit de GC, hipoglucemia, afectación sistema inmunitario		
			MCM4	8q11.21	AR	Factor de replicación ADN	Déficit de GC, retraso del crecimiento, microcefalia, deficiencia de NK (susceptibilidad a infecciones virales).		
			TXNRD2	22q11.21	AR	Proteína catalizadora de función redox	Retraso psicomotor, hiperpigmentación, hipoglucemia.		
			Síndrome de Algrove o triple A	AAAS	1q13	AR	Poros nuclear	Acalasia, alacrimia, insuficiencia suprarrenal, sordera, retraso mental, hiperqueratosis	
II. Secundaria	Aislada		TBX19	1q23-1q24	AR	Factor transcripción hipofisario	Baja o nula producción de cortisol		
			POMC	2p23.3	AR	Precursor de ACTH	Obesidad, pelo rojo, hiperpigmentación		
	Continuada		PROP1	5q	AR	Factor transcripción hipofisario	Deficiencia de corticotropina de aparición tardía Neuroimagen: Puede haber hipoplasia o hiperplasia adenohipofisaria		
			PIT1	3p11	AR/AD	Factor de transcripción	Normal o hipoplasia adenohipofisaria		
			LHX-3	9q34	AR	Homeodominio LIM	Hipoplasia o hiperplasia adenohipofisaria		
			LHX-4	1q25	AD	Homeodominio LIM	Ectopia neurohipofisaria, alteraciones base de cráneo y del tallo hipofisario		
			HESX1	3p21	AR	Factor transcripción hipofisario	Talla baja, alteraciones cognitivas, displasia septo-óptica, pubertad retrasada. Neuroimagen: Normal, hipoplasia adenohipofisaria o ectopia neurohipofisaria		

AR: autosómico recesivo. AD: autosómico dominante. DOCA: desoxicorticosterona

Tabla 2. Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias.

Gen	Lugar	Deficiencia	Neuroimagen
PIT1	3p11	GH, PRL, TSH	Normal o hipoplasia adenohipofisaria
PROP1	5q	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	Normal o hipoplasia adenohipofisaria o hiperplasia adenohipofisaria
LHX-3	9q34	GH, PRL, TSH, LH, FSH Disminución de la rotación cervical	Hipoplasia o hiperplasia adenohipofisaria
LHX-4	1q25	GH, TSH, ACTH Alteraciones cerebelosas	Ectopia neurohipofisaria, alteraciones base de cráneo y del tallo hipofisario
HESX-1	3p21	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH Asociado a displasia septo-óptica	Normal o hipoplasia adenohipofisaria, ectopia neurohipofisaria

posterior ha sido muy desfavorable, actualmente el paciente presenta imposibilidad para deambulación y deterioro neurológico y cognitivo severos, con ceguera y sordera totales.

Caso 3

Recién nacido varón a término que presenta en las primeras horas de vida hipoglucemias que se resuelven con aportes orales. No presenta antecedentes materno-obstétricos de interés. A la exploración destaca un micropene con hiperpigmentación escrotal. No se observan trastornos de la línea media ni otras alteraciones. Presenta un peso de 3540 gramos, una longitud de 51 centímetros y un perímetro cefálico de 36,5 centímetros. Se solicita estudio hormonal que muestra en el eje tiroideo: TSH de 7,2 mU/ml y T4L de 1,13 ng/dl. En el eje sexual se observan FSH <0,3 microU/ml, LH <0,07 microUI/ml y testosterona de 1,34 ng/ml. El nivel basal de cortisol en sangre fue de 2,1 mcg/dl, la hormona de crecimiento (GH) de 1,46 ng/ml con un IGF-1 indetectable, la prolactina de 396,6 ng/ml. Se realiza RM cerebral en busca de alteraciones hipofisarias y/o hipotalámicas que pudieran explicar las alteraciones mencionadas, y se observa ausencia de tallo hipofisario con discreta hipoplasia de adenohipofisis y neurohipofisis ectópica. Ante la sospecha de insuficiencia hipofisaria múltiple se inicia tratamiento en época neonatal con hormonas tiroideas e hidroaltesona, asociándose a los tres meses de edad tratamiento con FSH y LH, que se mantuvo durante 6 meses, consiguiendo un buen crecimiento del pene. A partir de los 18 meses de edad se asoció hormona del crecimiento. Actualmente, a los tres años y medio de edad, recibe tratamiento con levotiroxina (37,5 microgramos/día), hidroaltesona (5 mg/día) y hormona de crecimiento (0,4 mg/día). La evolución del paciente es favorable. Presenta en la última analítica de control TSH 0,01 µUI/ml, T4 libre 17,3 pmol/L, anticuerpos anti-receptor TSH 1,0 UI/ml, cortisol 5,66 µg/dl, IGF1: 105 ng/ml. La edad de debut, la exploración física y las alteraciones en la neuroimagen orientan a un déficit hipofisario por

afectación del gen LHX-4, como se detalla en la tabla 2. Se ha realizado estudio genético para confirmar la alteración causante del déficit hipofisario múltiple, pero aún está pendiente el resultado.

Caso 4

RN varón de 19 días de vida que ingresa por vómitos y disminución del apetito de 3 días de evolución. No presenta antecedentes clínicos de interés. En la exploración se objetiva un peso de 4340 g, mal estado general con mucosas secas. Presenta genitales masculinos hiperpigmentados y criptorquidia derecha. En las pruebas complementarias se obtiene hiponatremia de 114 mEq/L, hiperpotasemia de 8,4 mEq/L e hipocloremia de 81 mEq/L, cortisol de 7,9 mcg/dl y 17-OH-progesterona >180 ng/ml. Es diagnosticado de hiperplasia suprarrenal congénita, iniciando tratamiento sustitutivo con hidrocortisona a dosis actualmente de 13,2 mg/m²/día y fludrocortisona 0,05 mg/12 horas. Dobra la dosis de hidrocortisona durante los procesos infecciosos intercurrentes y la evolución está siendo satisfactoria, pues no ha presentado incidencias derivadas de su enfermedad.

Se realizó estudio genético mediante secuenciación completa del gen CYP21A2, cuyo resultado indicó que nuestro paciente es portador en hemici-gosis de la mutación c.293-13A/C>G en el gen CYP21A2. Presenta asimismo una delección en heterocigosis que incluye una copia completa del gen CYP21A2, hallazgos compatibles con el diagnóstico de HSC.

Discusión y conclusiones

Nuestra serie de casos incluye pacientes con ISR por alteraciones en todos los niveles anatómicos, afectos asimismo de deficiencias hormonales tanto totales como parciales. Aunque no se ha podido realizar confirmación en todos los casos, en los cuatro la sospecha del origen genético esta más que fundamentada.

En el caso número 1, el déficit de glucocorticoides sin déficit mineralcorticoideo asociado nos sugirió el diagnóstico de déficit aislado de glucocorticoides. Las alteraciones fenotípicas, como son la hiperpigmentación debida a la elevación de ACTH, o la hipoglucemia pese a un episodio de estrés como es una crisis convulsiva (explicada por los bajos niveles de cortisol) pero sin alteraciones iónicas, nos hacen sospechar un déficit glucocorticoideo aislado. El estudio genético, como se ha explicado previamente, revela una mutación en el gen NNT, que al encontrarse en homocigosis puede explicar la pérdida completa de funcionalidad de la proteína, lo que concuerda con el fenotipo del paciente.

En el caso número 2, la clínica de deficiencia de glucocorticoides y mineralcorticoideos asociada a un perfil alterado de AGCML permitieron realizar el diagnóstico de ADL, posteriormente reforzado con los hallazgos de la resonancia magnética cerebral. Aunque no se haya realizado estudio genético de confirmación, es conocido que mutaciones en el gen ABCD1 son las responsables de esta entidad⁽⁵⁾, que hoy en día es considerada la primera causa de ISR primaria en niños varones mayores de 2 años de edad. Por ello, resulta imprescindible realizar un perfil de ácidos grasos de cadena muy larga en todos los niños que debuten con ISR aun sin sintomatología neurológica, ya que ésta aparece más tardíamente. Del mismo modo, es obligada la realización de una RM cerebral que puede mostrar hallazgos patológicos en ausencia de clínica, tal como ocurrió en nuestro paciente. Se trata de una enfermedad degenerativa en la que el tratamiento sustitutivo no mejora el pronóstico.

En el tercer caso, el debut en época neonatal asociando hipoglucemia, micropene e hiperpigmentación nos sugirieron una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (gonadotropinas, cortisol y eje tiroideo) previamente conocida como panhipopituitarismo. Es importante remarcar que el tratamiento de elección del micropene actualmente se basa en la administración de FSH y LH, pues consiguen estimular el crecimiento de las células de Leydig y Sertoli, consiguiendo un efecto más fisiológico que el tratamiento con andrógenos⁽⁶⁾. En estos casos es de gran ayuda diagnóstica la realización de una RM cerebral, cuyos hallazgos nos orientaran hacia el gen afectado (PROP1, PIT1, LHX-3, HESX1 o LHX-4). Los encontrados en nuestro paciente (ausencia de tallo hipofisario, discreta hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica) nos hacen sospechar una afectación del gen LHX-4. Recientemente hemos solicitado estudio genético que está pendiente de resultado definitivo.

El cuarto y último caso es el típico de un síndrome pierde sal, en el que los niveles elevados de 17-OH progesterona otorgan el diagnóstico de HSC, que

se confirmó genéticamente. El estudio genético muestra dos alteraciones en el gen de la HSC, CYP21A2, que ya han sido descritas previamente en la literatura, y que frecuentemente están presentes en los pacientes que desarrollan esta enfermedad^(7,8). Como es conocido, esta entidad debe descartarse en todo recién nacido mujer con datos de virilización o en aquellos recién nacidos con mal incremento ponderal, vómitos y deshidratación hiponatémica e hiperpotasémica. Es necesario realizar un cariotipo en los pacientes con sospecha diagnóstica de HSC, para confirmar el sexo genético y descartar posibles virilizaciones secundarias al déficit hormonal.

En cuanto a los aspectos terapéuticos, el tratamiento hormonal sustitutivo es el pilar central del tratamiento de estos pacientes. Una Guía de Práctica Clínica de reciente publicación⁽⁹⁾ recomienda tratar a los pacientes pediátricos con hidrocortisona a dosis de 8 mg/m² dividido en 3-4 dosis. Se deben evitar en pacientes pediátricos los corticoides de efecto más prolongado por el mayor número de efectos secundarios que producen. Hay que monitorizar en el seguimiento la presión arterial, la glucemia, la ganancia de peso y la velocidad de crecimiento. Se individualizará la dosis en función de la clínica (rasgos compatibles con Síndrome de Cushing indicarán sobredosificación, mientras que signos como astenia, escasa ganancia de peso o hiperpigmentación cutánea son signos de infradosificación). Estos parámetros se han demostrado más eficientes en el seguimiento que los controles analíticos de niveles de cortisol y ACTH. En aquellos casos en los que se asocie déficit de mineralocorticoides y la dosis de hidrocortisona sea menor a 50 mg se debe asociar fludrocortisona al tratamiento sustitutivo a dosis de 100 µg/día separadas en dos o tres dosis al día. Además, en niños pequeños, se deben añadir aportes de cloruro sódico (17-34 mmol/día) al menos durante los primeros 6 meses de vida, debido a la resistencia a los mineralocorticoides del riñón inmaduro y al menor aporte de sodio de la leche materna, que pueden impedir que los iones alcancen niveles plasmáticos adecuados en la primera infancia.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Charmandari E, Nicolades NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014; 383 (9935): 2152-67.

2. Chan LF, Campbell DC, Novoselova TV, Clark AJL, Metherell LA. Whole-exome sequencing in the differential diagnosis of primary adrenal insufficiency in children. *Front. Endocrinol.* 2015; 6:113.
3. Ezquieta Zubicaray B. Insuficiencia suprarrenal de origen genético. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010; 1(Suppl):19-32. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinologPediatr.pre2010.Nov.9>.
4. Nascimento M, Rodrigues N, Espada F, Fonseca M. Adrenoleukodystrophy: a forgotten diagnosis in children with primary Addison's disease. *BMJ Case Rep.* 2012.
5. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet.* 2015; 8:109-21.
6. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):172-82.
7. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. *Hum Genet.* 1995;96(2):198-204.
8. Stikkelbroeck NM, Hoefsloot LH, de Wijs IJ, Otten BJ, Hermus AR, Sistermans EA. CYP21 gene mutation analysis in 198 patients with 21-hydroxylase deficiency in The Netherlands: six novel mutations and a specific cluster of four mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3852-9.
9. Bornstein SE, Allolio B, Barthel A, Don-Wauchope A, et al. J Clin. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Endocrinol Metab.* 2016; 101(2):364-89.

Comentario a: 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)

Comment on: Positioning paper: Gender dysphoria in childhood and adolescence. SEEN Identity and Sexual Differentiation Group (GIDSEEN)

Aingeru Mayor Martínez¹, Marta Beranuy Fargues²

¹Departamento de Lenguajes y Sistema Informáticos. Facultad de Informática. Universidad del País Vasco UPV/EHU. San Sebastián, Guipuzkoa (España)

²Departamento de Familia, Escuela y Sociedad. Facultad de Educación. Universidad Internacional de La Rioja UNIR. Logroño, La Rioja (España)

Estimada Sra. Directora:

En el año 2015 se publicaba en la Revista Española de Endocrinología Pediátrica un texto de posicionamiento titulado "Disforia de Género en la infancia y la adolescencia" y firmado por Esteva *et al.* ⁽¹⁾. En él se presentaban algunas recomendaciones sobre la evaluación y el tratamiento de lo que antes era conocido como Gender Identity Disorder (GID). Si bien coincidimos con los autores en la complejidad de este fenómeno así como en la importancia de una identificación precoz y una atención integral del mismo, no compartimos la siguiente afirmación: "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 género" (p.47). Entendemos que se trata de un por-

centaje de "desistimientos" que merece ser contrastado.

De las referencias citadas para justificar dicho porcentaje ⁽²⁻⁴⁾, el primero de los estudios ⁽²⁾ no mide la "persistencia" desde la infancia y los otros dos indican valores de "desistimientos" considerablemente inferiores: 63% ⁽³⁾ y 45,3% ⁽⁴⁾. Pero Esteva *et al.* no se basan en los resultados de estos estudios, sino en otros datos que se referencian en las introducciones de dichos artículos. Concretamente, en la introducción de Cohen-Kettenis *et al.* ⁽²⁾ puede leerse: "*Symptoms of GID at prepubertal ages decrease or even disappear in a considerable percentage of children (estimates range from 80-95%)*" (p.1895). Las otras dos introducciones, de Steensma *et al.* ^(3,4), informan de un 84,2%, resultado que justifican citando 10 estudios, 7 de ellos anteriores a 1990.

Para conocer el origen del 80-95% de Cohen-Kettenis *et al.* ⁽²⁾ hemos revisado las tres referencias que secundan dicha afirmación: Zucker y Bradley ⁽⁵⁾ señalan un 80%, de Cohen-Kettenis ⁽⁶⁾ podemos deducir un 42,6% y del estudio de Drummond *et al.* ⁽⁷⁾ un 80%, considerándolo, este último, un porcentaje alto debido al peso que dan los criterios diagnósticos del GID a "comportamientos superficiales de identificación cruzada de género" (p.42). Por tanto,

Correspondencia:

Aingeru Mayor Martínez
Departamento de Lenguajes y Sistema Informáticos
Facultad de Informática, Universidad del País Vasco UPV/EHU, C/ Manuel Lardizabal Ibilbidea, 1
20018, San Sebastián, Guipuzkoa, España
E-mail: aingeru.mayor@ehu.eus

el 95% no queda justificado y se obvia el 42,6%. Además, visto el amplio abanico de estos porcentajes (42,6-80%) se hace necesario tomar dichos datos con cautela.

Entre las posibles causas de esta disparidad, apoyamos la hipótesis que dejan entrever algunos de los autores aquí mencionados^(3,4,6) y que guarda relación con los criterios diagnósticos del DSM, en concreto con el que en el DSM-V⁽⁶⁾ se presenta como condición necesaria: “*the experience of a strong desire to be of another gender or an insistence to be another gender*”. Este criterio mezcla dos realidades que merecen ser claramente diferenciadas; por un lado “el deseo de ser del otro género” podría ser expresión de los denominados “comportamientos de género no normativos”; por otro lado, la “insistencia en ser del otro género” haría referencia a lo que se conoce por “transexualidad”, es decir, cuando la identidad sexual auto-percibida no corresponde con el sexo que se asignó al nacer en atención a los genitales. Solo la segunda de estas dos realidades puede requerir tratamiento médico a partir de la pubertad.

Steensma y su equipo^(3,4), estudiando los factores asociados con la “persistencia”, hallan un resultado muy esclarecedor: “*The persisters explicitly indicated they felt they were the other sex, the desisters indicated that they identified as a girlish boy or a boyish girl who only wished they were the other sex*” [p.504(3), p.583(4)]. Es decir, quienes “desisten” cumplían la primera parte del criterio del DSM (deseo ser) y los que “persisten” cumplían la segunda (ser). Steensma *et al.*⁽³⁾ muestran asimismo otro dato de gran interés: ninguno de los casos en los que se hizo el tránsito completo en la infancia desistió. Por lo que, quizás, más que una cuestión de “persistencias” y “desistimientos”, sea una cuestión de falta de precisión en los “criterios diagnósticos”. De hecho, actualmente parece ser que las Unidades de Género en España consiguen identificar mejor estas dos realidades e informan de porcentajes de “desistimientos” mucho más bajos: en el Hospital Clínic de Barcelona⁽⁹⁾ un 18% y en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid⁽¹⁰⁾ un 5%.

Todo ello nos sugiere la necesidad de citar rigurosamente, publicar datos actualizados sobre “desistimientos”, realizar revisiones sistemáticas y meta-análisis, seguir estudiando estas realidades con criterios más precisos y avanzar en su comprensión para poder identificarlas correctamente y atender adecuadamente sus necesidades.

Referencias Bibliográficas

1. Esteva I, Asenjo N, Hurtado F, Fernández-Rodríguez M, Vidal A, Moreno-Pérez O, Lucio MJ, López JP y Grupo GIDSEEN. Disforia de Género en la infancia y la adolescencia. Grupo de identidad y diferenciación sexual de la sociedad española de endocrinología y nutrición (GIDSEEN). *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;1(6):45-48. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Mar.275>.
2. Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJG. The treatment of adolescent transsexuals: changing insights. *J Sex Med.* 2008;5:1892-7.
3. 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
4. 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.
5. Zucker KJ, Bradley SJ. Gender identity disorder and psychosexual problems in children and adolescents. New York/London: Guilford Press; 1995:283–301.
6. Cohen-Kettenis PT. Gender identity disorder in the DSM? *J Am Acad Child Psy.* 2001;40:391.
7. 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.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition). Washington: APA;2013.
9. Plana MT, Vidal A, Halperin I, Mora M, Lázaro L, Gómez E. Estudio de seguimiento de los trastornos de la identidad de género en la infancia y adolescencia en el Hospital Clínic de Barcelona. 2º Congreso Europeo de Transexualidad. Madrid,4-5 julio,2013.
10. 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.

Respuesta a 'Comentario a: 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)'

Response to 'Comment on: Positioning paper: Gender dysphoria in childhood and adolescence. SEEN Identity and Sexual Differentiation Group (GIDSEEN)'

Isabel Esteva¹, Juan Pedro López-Siguero²

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

²Pediatría. Unidad de Transexualidad e Identidad de Género. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga.

Estimados editores,

Hemos leído las reflexiones en la carta al director escrita recientemente como respuesta a nuestro documento de posicionamiento de 2015¹. Queremos incidir en que precisamente la intención de nuestro escrito era la reflexión, no un dogma ni estudio de certeza ya que este tema, especialmente en la atención sanitaria, para hacer afirmaciones, necesita de cohortes y grupos especializados. Los datos bibliográficos que eran mencionados en nuestro texto¹ sobre desistencia y persistencia de la identidad cruzada, más que incidir en porcentajes, describen los factores que contribuyen a su estabilidad o a su regresión y apelan a la necesidad de homogeneizar series de casos y hacer seguimiento prolongado especialmente si los menores son atendidos en edad pediátrica inferior a 12 años.

La persistencia es mucho más evidente si los casos manifiestan o explicitan el GID en etapas ya peripuberales, la mención de la actitud prudente la hacen

todos los autores durante la edad infantil. La referencia de los autores de la carta a los datos de desistencia del Hospital Clínico y Hospital Ramón y Cajal no refleja que la muestra de ambos centros era referida sobre todo a edad adolescente. Obviamente los casos en seguimiento en las Unidades recuerdan en alta proporción su infancia ya con GID, pero ello no implica que los que consultan a edades muy precoces evolucionen a transexualidad persistente en edad adulta (para hacer esta afirmación hay que hacer estudios de seguimiento durante años y estudio de las pérdidas en dicho seguimiento).

Entendemos que el GID a esta edad existe, que debe ser contemplado y abordado con serenidad y con estrategias de afrontamiento y conductuales, en el seno familiar y escolar en edad pediátrica y debe contemplar otras terapias clínicas al iniciar la pubertad.

Referencias Bibliográficas

1. Esteva I, Asenjo N, Hurtado F, Fernández-Rodríguez M, Vidal A, Moreno-Pérez O, Lucio MJ, López JP y Grupo GIDSEEN. Disforia de Género en la infancia y la adolescencia. Grupo de identidad y diferenciación sexual de la sociedad española de endocrinología y nutrición (GIDSEEN). Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2015;6(1):45-48. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Mar.275>.

Correspondencia:

Isabel Esteva, Endocrinología y coordinación.
Unidad de Transexualidad e Identidad de Género
Hospital Regional Universitario de Málaga
Instituto de Investigación Biomédica, Málaga
E-mail: miesteva@wanadoo.es - lopez.siguero@gmail.com