



## Sumario

Diciembre 2017, VOLUMEN 8 (3)

### EDITORIAL

Su vida merece un homenaje. Gabriela Morreale De Castro. In Memoriam..... 4

### ORIGINALES

Estudio de la base genética de la asociación de hiperinsulinismo congénito y poliquistosis renal tipo adulto ..... 6

Gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension increase risk of metabolically unhealthy status in prepubertal children with and without obesity..... 12

Talla final en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita..... 20

Cambios físicos y analíticos en menores transexuales bajo tratamiento médico ..... 29

Aplicación del programa "Niños en movimiento" a nivel de una comarca: primeros datos .... 40

### REVISIONES

Prescripción de medicamentos bajo condiciones no autorizadas en su ficha técnica en endocrinología pediátrica ..... 48

### CASOS CLÍNICOS

Convulsiones como primera manifestación de trastorno del metabolismo de la glucosa ..... 53

Sobrecarga oral de glucosa patológica en paciente con obesidad: diagnóstico de diabetes monogénica tipo HNF1A (MODY3) ..... 57

Hiperglucemia en pacientes con hiperinsulinismo congénito no pancreatectomizados..... 61

### CONVOCATORIA DE PREMIOS FSEEP

Premios 'Revista Española de Endocrinología Pediátrica' patrocinados por la Fundación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (FSEEP), 2018..... 66



## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidente

Dra. Beatriz García Cuartero

### Secretaria general

Dra. María Victoria Borrás Pérez

### Tesorera

Dra. M<sup>a</sup> 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](http://www.seep.es/revista)



Sociedad  
Española de  
Endocrinología  
Pediátrica

**PULSO**  
ediciones

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

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](mailto:seep@seep.es)

**Normas de publicación:**  
[www.seep.es](http://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 3

## EDITORIAL

- Su vida merece un homenaje. Gabriela Morreale De Castro. In Memoriam..... 4  
*Susana Ares Segura*

## ORIGINALES

- Estudio de la base genética de la asociación de hiperinsulinismo congénito y  
poliquistosis renal tipo adulto ..... 6  
*Antonio David Hidalgo Santos, María del Carmen de Mingo Alemany, Francisca Moreno  
Macián, Sara León Cariñena, Francisco Martínez Castellano, Juan Antonio Cerón Pérez*
- Gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension increase risk  
of metabolically unhealthy status in prepubertal children with and without obesity ..... 12  
*Azahara Iris Rupérez, Esther María González-Gil, Josune Olza, Rocío Vázquez-Cobela,  
Rosaura Leis, Mercedes Gil-Campos, Concepción María Aguilera, Ángel Gil Hernández,  
Luis Alberto Moreno, Gloria Bueno Lozano*
- Talla final en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia  
suprarrenal congénita ..... 20  
*Verónica Sánchez Escudero, Beatriz García Cuartero, Amparo González Vergaz,  
Carolina Bezanilla López, Lucía Sentchordi Montané, María J Ceñal González-Fierro,  
Carmen M Rivas Mercado, María J Alcázar Villar, Begoña Ezquieta Zubizaray*
- Cambios físicos y analíticos en menores transexuales bajo tratamiento médico ..... 29  
*Cristina Mora Palma, Julio Guerrero Fernández, Nerea Itza Martín, Arancha Ortiz Villalobos,  
Isabel González Casado*
- Aplicación del programa "Niños en movimiento" a nivel de una comarca: primeros datos ..... 40  
*Eneritz Lizarralde Atristain, Laura Herrero Garcia, Patricia Del Rio Martinez, Ainhoa  
Ibarguren Bastarrika, Elena Martinez Peña, Jone Arrate Losa, Leyre Gravina Alfonso*

## REVISIONES

- Prescripción de medicamentos bajo condiciones no autorizadas en su  
ficha técnica en endocrinología pediátrica..... 48  
*Gertrudis Martí-Aromir, Pilar Terradas-Mercader, M. Victoria Borrás-Pérez, Elizabeth Blarduni-Cardón,  
Lidia Castro-Feijóo, María Chueca-Guindulain, Ignacio Díez-López, M. Teresa Muñoz-Calvo, Isolina  
Riaño-Galán, M. Ángeles Donoso-Sanz, Grupo de Ética de la SEEP*

## CASOS CLÍNICOS

- Convulsiones como primera manifestación de trastorno del metabolismo de la glucosa ..... 53  
*María Pilar Bahílo-Curieses, Selma Vázquez-Martín, Jorge Carranza-Ferrer,  
Noelia Orellana-Castillejo, Rodrigo Burgueño-Rico*
- Sobrecarga oral de glucosa patológica en paciente con obesidad: diagnóstico de  
diabetes monogénica tipo HNF1A (MODY3) ..... 57  
*Noelia Orellana-Castillejo, M<sup>a</sup> Pilar Bahílo-Curieses, Gonzalo Díaz-Soto,  
Aníbal Agustín Aguayo-Calceña, Rosa Martínez-Salazar, M<sup>a</sup> José Martínez-Sopena*
- Hiperglucemia en pacientes con hiperinsulinismo congénito no pancreatetectomizados ..... 61  
*María del Carmen de Mingo Alemany, Antonio D. Hidalgo Santos, Francisca Moreno Macián,  
Sara León Cariñena, Rumiya Rosenova Ivanova, Marian Macia Escriche*

## CONVOCATORIA DE PREMIOS FSEEP

- Premios 'Revista Española de Endocrinología Pediátrica' patrocinados por la  
Fundación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (FSEEP), 2018 ..... 66

## Su vida merece un homenaje. Gabriela Morreale De Castro. In Memoriam

Susana Ares Segura

*Neonatología. Hospital La Paz. Madrid*

Lejos de sentirme triste por la pérdida Gabriela, de una persona muy cercana y muy importante en mi vida, al recordar todos estos años a su lado, siento profunda alegría por su vida. Su vida merece un homenaje.

Yo la conocí a través de su hijo Héctor, al que conocí durante la carrera de medicina, y desde el primer momento me integró en su familia. Posteriormente, en el último año de residencia MIR, conociendo mis ansias de conocimiento, me ofreció iniciar un estudio sobre la función tiroidea de los recién nacidos sanos y prematuros, un proyecto que asociaba mi actividad clínica con la investigación, del cual surgió mi tesis doctoral, por supuesto dirigida por ella y por el Dr. Jose Quero de Neonatología. Este fue el inicio de una larga vida de investigación en la que colaboramos en múltiples proyectos, nacionales e internacionales el último de los cuales concluimos en el año 2010, año en el que ella cumplía 80 años. La mayoría de estos proyectos estaban dedicados a conocer mejor la función tiroidea de los niños y prevenir la deficiencia de yodo en la infancia, y conseguir que los niños tengan un neurodesarrollo adecuado. Pude viajar con ella por todo el mundo, asistiendo a congresos y reuniones científicas, y disfrutando de su compañía y de sus conferencias, y también dedicábamos algunos momentos maravillosos a visitar los alrededores. Durante los días, meses y años que acudía su laboratorio después de mi trabajo como pediatra, coincidí con muchos científicos que acudían



para realizar tesis doctorales, proyectos y colaboraciones entre instituciones. Yo me sentía privilegiada por estar allí aprendiendo todos los días, y tener la misma gran oportunidad que tenían todos aquellos investigadores que acudían de todas las partes del mundo.

Con el fallecimiento de Gabriela Morreale de Escobar el 4 de diciembre de 2017 en Madrid, se pierde una de las grandes científicas del país. Natural de Milán (1930), obtuvo la licenciatura en Ciencias Químicas por la Universidad de Granada. Una carrera científica brillantísima junto a su esposo, Francisco Escobar del Rey, dedicada a la investigación de la función tiroidea materno-fetal y la deficiencia de yodo y sus consecuencias. De su trabajo surgieron múltiples publicaciones, comunicaciones a congresos, ponencias y conferencias nacionales e internacionales, contribuciones decisivas para situarlos entre los mayores expertos en la comunidad

---

### Correspondencia:

Susana Ares Segura  
Neonatología  
Hospital La Paz, Madrid  
Tel: 610739626  
E-mail: susana.ares@salud.madrid.org

científica internacional. En 1958 se incorporaron al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en un laboratorio del Instituto Gregorio Marañón del Centro de Investigaciones Biológicas. En 1974 se trasladaron a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, donde junto con el Prof. Alberto Sols fundaron el Instituto de Investigaciones Biomédicas. Además de Mujer Ilustre en el CSIC, es considerada referencia ineludible al hablar de las pioneras en bioquímica y biología molecular en España.

Los trabajos de Gabriela Morreale han contribuido a entender mejor la Fisiopatología Tiroidea materno fetal. Demostró que la placenta no es impermeable a las hormonas tiroideas, y que la transferencia de hormona tiroidea de la madre al feto, desde etapas muy precoces del embarazo, es imprescindible en el desarrollo cerebral del feto. Su trabajo ha tenido un gran impacto en la Salud Pública española: Implantó en nuestro país las técnicas de detección precoz de hipotiroidismo congénito mediante la medida de TSH y T4 en la sangre del talón de todos los recién nacidos. Realizó un gran esfuerzo para convencer a las autoridades sanitarias, de la absoluta necesidad de implementar la yodación de la sal común, para asegurar un nivel de ingesta de yodo adecuada. Contribuyó al concepto de Hipotiroxinemia materna y sus consecuencias en modelos experimentales y en poblaciones humanas, y señaló la necesidad de suplementación con yodo a las embarazadas. Gracias a su ejemplo, ha sido posible que en España el funcionamiento del tiroide y los estudios sobre el metabolismo del yodo y sobre la deficiencia de yodo en la dieta, pudiesen tener un reconocimiento internacional. Desde luego el camino hacia la erradicación de la deficiencia de yodo en la dieta en España tiene una deuda impagable con Gabriela y con Paco.

Gabriela realizó una intensa actividad en las sociedades científicas. Participó en la fundación de la European Thyroid Association, en 1967, y fue presidenta de esta sociedad (1978-80). Miembro de la Sociedad Española de Bioquímica desde su fundación y Vice-Presidente (1978-1982). Miembro de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición desde su fundación, y Presidente de la misma (1975-1979). Fue galardonada con múltiples premios científicos y distinciones, entre los que cabe destacar: Premio Nacional de Investigación en Medicina (1977), Premio Reina Sofía de Prevención de la Subnormalidad (1983), Premio de la European Thyroid Association (1985), Ordine del Merito della Repubblica Italiana (1987), Premio Severo Ochoa de Investigación Biomédica (1989), Primer Premio de Investigación de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (1991), Académico de Honor de la Real Academia de Medicina (1994), Premio Nacional de Investigación Médica Gregorio Mara-

ñón (1997), Premio Rey Jaime I de Medicina Clínica (1998), Doctora Honoris Causa en Medicina por la Universidad de Alcalá (2001), Premio Serge Lissitzki de la European Thyroid Association (2009) y Premio “Constantes y Vitales” de Atres Media a la trayectoria científica en investigación (2017). La Cruz de Honor de la Sanidad Madrileña en la categoría de Oro y muchísimos premios más.

Con el paso de los años alrededor de su figura se formaron grupos de investigación muy heterogéneos. Por su departamento pasaron cientos de investigadores de todo el mundo. Dirigió múltiples tesis doctorales, proyectos de investigación y estudios multicéntricos. Contribuyó de forma decisiva a la formación de varias generaciones de científicos a los que ha transmitido su pasión por el conocimiento, el rigor experimental y la preocupación por la salud de poblaciones en riesgo.

Gabriela fue bastante contundente y esclarecedora... después de Dios y la familia, la ciencia era el motor de su vida. Ella decía “ciencia y religión son compatibles, y que para ser científica no hace falta ser atea”.

Mezclada con su vida y sus creencias, situaba el origen de sus vocación científica en sus padres y abuelos. Decía: “Tanto mi abuelo como mi bisabuelo maternos (italianos) fueron profesores universitarios. Mi madre, Emilia De Castro, fue la responsable de la clasificación y conservación de serpientes boa, tal y como se puede comprobar aun en Milán, salvadas de los bombardeos de la segunda guerra mundial. Mi padre también se inició como investigador hasta que se metió en política”.

Como persona era de destacar su trato alegre y familiar, capacidad de trabajo y su maravillosa inteligencia adornada de una gran sencillez. La he admirado sinceramente, por su integridad, su rigor, perseverancia y profesionalidad. Todos los días aprendía algo, pero sobre todo lo que me enseñó fue el entusiasmo, la pasión por el conocimiento, la generosidad y la modestia intelectual. Me apoyo de forma directa, incondicionalmente y con su continuo ejemplo, por su profunda bondad y dulzura y hasta su muerte, pues Gabriela siempre me consideró como a una hija.

Madrid 12 de diciembre de 2017

Susana Ares Segura

Coordinadora del Grupo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

# Estudio de la base genética de la asociación de hiperinsulinismo congénito y poliquistosis renal tipo adulto

## A study of the genetic basis of the association of congenital hyperinsulinism and adult polycystic kidney disease

Antonio David Hidalgo Santos<sup>1</sup>, Maria del Carmen de Mingo Alemany<sup>1</sup>, Francisca Moreno Macián<sup>1</sup>, Sara León Cariñena<sup>1</sup>, Francisco Martínez Castellano<sup>2</sup>, Juan Antonio Cerón Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología infantil. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

<sup>2</sup>Servicio de Genética clínica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

### Resumen

En nuestro centro se ha realizado el seguimiento de 6 pacientes afectados de poliquistosis renal e hiperinsulinismo congénito. Dicha asociación ha sido descrita en la literatura en dos ocasiones. **Objetivos:** Realizamos un estudio con intención de identificar los genes responsables de la asociación observada. **Material y métodos:** Ultrasecuenciación de los genes implicados en hiperinsulinismo congénito, hibridación del ADN para detectar variantes en el número de copias y análisis de las regiones deletionadas, duplicadas o en homocigosis. **Resultados:** No se detectó ninguna mutación en los genes conocidos de hiperinsulinismo congénito. Se descartó la posibilidad de que se tratara de un síndrome de genes contiguos. Se detectó en cuatro pacientes un tramo en homocigosis que contiene el gen *CEACAM1* cuya secuenciación no permitió identificar ninguna mutación en estos pacientes. **Conclusión:** En nuestro estudio no se ha podido encontrar ninguna causa genética que justifique ambas patologías.

**Palabras clave:** Hiperinsulinismo congénito, poli-

quistosis renal, síndrome de delección de genes contiguos

### Abstract

In our center, 6 patients with polycystic kidney disease and congenital hyperinsulinism were followed up. This association has been described in the literature twice. **Objectives:** We performed a study with the intention of identifying the genes responsible for the observed association. **Materials and methods:** Ultrasequencing of genes involved in congenital hyperinsulinism, DNA hybridization to detect copy number variations and analysis of deleted, duplicated or homozygous regions. **Results:** No mutation was detected in the known genes of congenital hyperinsulinism. The possibility of contiguous gene syndrome was ruled out. A homozygous section containing the *CEACAM1* gene was detected in four patients, whose sequencing did not allow the identification of any mutation. **Conclusion:** In our study no genetic cause has been found to justify both pathologies.

**Key Words:** congenital hyperinsulinism, polycystic kidney diseases, contiguous gene syndrome

### Correspondencia:

Antonio David Hidalgo Santos  
Endocrinología infantil  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Avda Fernando Abril Martorell 106, 46026, Valencia  
Tel: 687164542  
E-mail: davidhidalgosantos@yahoo.es

### Introducción

El hiperinsulinismo congénito de la infancia es un trastorno poco frecuente que resulta de una disregulación en la secreción de insulina por las



células  $\beta$  pancreáticas, con una incidencia aproximada de 1 de cada 50.000 nacidos vivos. Representa la causa más común de hipoglucemia recurrente y persistente durante la infancia. Hasta el momento se han implicado mutaciones en 11 genes diferentes (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH1*, *UCP2*, *MCT1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK1*, *PGM1*) en formas monogénicas de hiperinsulinismo congénito <sup>(1)</sup>. La etiología genética más común es la pérdida de función por mutación en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*; éstos son dos genes adyacentes que se localizan en el brazo corto del cromosoma 11 (11p5.1) y que codifican respectivamente el receptor de sulfonilurea 1 y el canal de K-ATP dependiente. El hiperinsulinismo también puede estar asociado con muchos síndromes de crecimiento excesivo o de forma transitoria a condiciones como asfixia neonatal, retraso del crecimiento intrauterino, isoimmunización Rh y diabetes mellitus materna <sup>(2)</sup>. Además se han descrito asociaciones entre hiperinsulinismo congénito y otros síndromes <sup>(3)</sup>.

Entre las enfermedades renales quísticas hereditarias, las más comunes son las enfermedades renales poliquísticas como la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva y la enfermedad renal poliquística autosómica dominante. La primera es una enfermedad rara relacionada con un solo gen asignado al cromosoma 6p 21. Provoca insuficiencia renal en la infancia y en la niñez y se suele diagnosticar durante el período neonatal. La forma dominante (1/1000) aunque generalmente se presenta en la edad adulta ha sido cada vez más reconocida en la edad pediátrica y está relacionada con 2 genes diferentes: el gen *PKD1* en el cromosoma 16 p 13.3 que representa el 85% de los casos y el *PKD2* asignado al cromosoma 4q 13-p23 que representa el 15% de los casos <sup>(4,5)</sup>. La nefronoptosis juvenil y la displasia renal multiquística se encuentran dentro del espectro clínico de las enfermedades quísticas renales en la infancia.

Muchos trastornos pediátricos muestran quistes renales o displasia quística como componente de sus fenotipos pleiotrópicos. Estos trastornos se pueden distinguir generalmente de la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva y la dominante mediante una historia detallada, un examen físico, estudios básicos de laboratorio y de imágenes y, en particular, las características clínicas predominantemente no renales <sup>(6)</sup>.

En nuestro centro se ha realizado el seguimiento de 6 pacientes afectos de poliquistosis renal e hiperinsulinismo congénito. Los 6 pacientes pertenecen a 4 familias no emparentadas; 4 de ellos son dos parejas de hermanos. Dicha asociación ha sido descrita en la literatura en dos ocasiones <sup>(7,8)</sup>. Se plantearon las siguientes hipótesis de trabajo:

1. La hipótesis principal es que esta asociación clínica pueda ser debida a un síndrome de genes contiguos, por una microdelección o una microduplicación que afecta al menos dos genes distintos localizados en la misma región cromosómica.
2. Como hipótesis secundarias establecemos que esta asociación pueda ser debida a la presencia de un tipo de mutación monogénica muy poco prevalente y de carácter recesivo, por lo que se puede asumir que ambas familias han heredado una misma mutación de un ancestro común. Bajo esta hipótesis, y dado que no se conoce una posible consanguinidad ni relación de parentesco entre ambas familias, el mapeo de homocigosidad en los pacientes permitirá delimitar en gran medida el gen responsable.
3. Si por el contrario, ambas familias no presentan homocigosidad simultáneamente para la misma mutación, el hecho de que se trate de una enfermedad tan poco prevalente permite esperar que al menos compartan la presencia de mutaciones en un mismo gen candidato.

## Material y métodos

En la tabla 1 se adjuntan los datos clínicos de los seis pacientes (sexo, edad al diagnóstico y actual, clínica de debut y niveles de insulina/glucagón al diagnóstico, tratamiento recibido y función renal actual). Los cuatro primeros pacientes de la tabla son las dos parejas de hermanos (el paciente 1 y 2 son hermanos y el paciente 3 y 4 son hermanos) en los que realizamos un estudio con intención de identificar el gen /genes responsables de la asociación observada:

1. Hibridación del ADN sobre un array que permite genotipar 610.000 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), así como detectar variantes en el número de copias, para ello el tipo de array empleado fue Illumina Infinium 610S-Quad que permite caracterizar los 610.000 SNPs. Se realiza un análisis in silico de los genes contenidos en aquellas regiones que se encuentran delecionadas, duplicadas o en homocigosis con el fin de seleccionar posibles candidatos funcionales.
2. Análisis mediante ultrasecuenciación de los siguientes genes conocidos en la regulación de la secreción de insulina *ABCC8*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *INS*, *KCNJ11*, *AKT2*, *BLK*, *CEL*, *GLUD1*, *HADH*, *INSR*, *KCJ11*, *KLF11*, *NEUROD1*, *PDX1*, *PLAG1*, *SLC16A1*, *UCP2*. Para ello se realiza una captura de las regiones

Tabla 1. Datos clínicos de los pacientes afectados de hiperinsulinismo congénito y poliquistosis renal.

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO				POLIQUISTOSIS RENAL		
Sexo	Edad al diagnóstico	Edad actual	Clínica inicial	Niveles insulina/ glucosa al diagnóstico	Tratamiento	Función renal actual
1 Varón	4 años	39 años	Convulsión, hipotonía	I: 42,5 mUI/L G: 36 mg/dl	Diazóxido	Normal
2 Varón	1 año	37 años	Convulsión	I: 36 mUI/L G: 33 mg/dL	Diazóxido y Nifedipino	Normal
3 Varón	8 meses	23 años	Crisis de hipotonía, cianosis	I: 19 mUI/L G: 17 mg/dl.	Diazóxido	ERC estadio IIIB
4 Mujer	2 años y 2 meses	30 años	Crisis de hipotonía	I: 23,7 mUI/L G: 40 mg/dl	Diazóxido	ERC estadio II-III
5 Varón	7 días de vida	4 años	Vómitos	I: 16 mUI/L G: 45 mg/dl	Diazóxido	ERC estadio IIIB
6 Varón	3 años y 7 meses	3 años	Cefalea e insomnio	I: 7 mUI/L G: 41 mg/dl	Medidas dietéticas	ERC estadio III

Tabla 2. Relación de deleciones detectadas en los pacientes estudiados (posiciones según hg19).

Cromosoma	Posición inicial	Posición inicial	Tamaño (pb)	Genes	CNVs
4	4340034	4346237	6203	-	NO
6	78972930	79033478	60548	-	SI
10	20850624	20855009	4385	-	SI
15	101437358	101439353	1995	ALDH1A3	SI
16	4643452	4711737	68285	MGRN1	NO
17	4856376	4863410	7034	ENO3, SPAG7	SI
17	70691071	70692820	1749	-	NO
19	49233406	49251755	18349	RASIP1, IZUMO1, FUT1	SI

exónicas de interés, utilizando Kit TruSight One Sequencing Panel y generación de librerías paired-end. Ultrasecuenciación (2x150pb) en la plataforma NextSeq 500 sequencing system (Illumina). Análisis bioinformático de los datos mediante software HD Genome One Research Edition de Dreamgenics. Han sido consideradas como variantes los cambios con número de lecturas > 20 y con una frecuencia superior al 30%. Las variantes detectadas han sido contrastadas con distintas bases de datos y programas de predicción *in silico*.

En los dos últimos pacientes (no emparentados entre sí) no fue posible el estudio de hibridación dado que el seguimiento en consultas comenzó posteriormente al inicio del estudio, aunque sí se realizó el estudio de ultrasecuenciación de los genes implicados en el punto 2.

Todos los pacientes firman el consentimiento informado para la realización de los estudios genéticos.

## Resultados

El análisis de los resultados obtenidos con las muestras de ADN de los cuatro pacientes analizados en el array de hibridación permite descartar la primera hipótesis planteada. No se detectó ninguna deleción o duplicación que estuviera presente en los cuatro pacientes. Se detectaron ocho deleciones genómicas diferentes, que aparecen detalladas en la tabla 2. No obstante, ninguna de estas deleciones se pudo relacionar con la enfermedad estudiada por distintas causas: por estar descritas como variantes polimórficas sin repercusión clínica (CNVs), por no contener ningún gen o elemento genético funcional conocido, o por afectar a genes que no se pudieron relacionar con la aparición de hiperinsulinismo en base a sus funciones conocidas o posibles y a sus patrones de expresión. Por lo que se desestima la primera hipótesis.

En el estudio de homocigosidad, se identificaron y analizaron todas las regiones en homocigosis e



**Tabla 3.** Regiones en homocigosis e idénticas en los cuatro pacientes (posiciones según hg19).

Cromosoma	Inicio	Fin	Tamaño (pb)	Nº SNPs <sup>a</sup>	Genes contenidos
6	27885356	28671723	786367	153	ZNF165, ZNF192, ZNF193, ZKSCAN4, PGBD1, GPX6, GPX5, ZNF452, NKAPL, pp14762
6	107573570	107989077	415507	74	PDSS2, SOBP
8	50279613	50784484	504871	70	SNTG1
17	58322729	59286263	963534	72	USP32, APPBP2, PPM1D, BCAS3
X	65382685	67286067	1903382	198	SPIN4, FAM123B, ASB12, MTMR8, ZC4H2, ZC3H12B, LAS1L, MSN, VSIG4, HEPH, EDA2R, AR, OPHN1

<sup>a</sup>Polimorfismos de un solo nucleótido.

**Tabla 4.** Regiones que presentan homocigosidad intrafamiliar (posiciones según hg19).

Cromosoma	Inicio	Fin	Tamaño (pb)	Nº SNPs <sup>a</sup>	Genes contenidos
12	61320899	61844049	523150	86	-
19	42931004	43853505	922501	98	CXCL17, <b>CEACAM1</b> , PSG1, PSG3, PSG4, PSG8, PSG2, PSG6, PSG7, PSG11, PSG5, PSG9

<sup>a</sup>Polimorfismos de un solo nucleótido.

idénticas en los cuatro pacientes analizados para al menos 50 polimorfismos de un solo nucleótido consecutivos (Tabla 3). En el análisis funcional y del patrón de expresión de todos los genes contenidos en dichas regiones no se pudo identificar un gen candidato funcional que pudiera estar relacionado con la patología. En consecuencia, se desestimó, en principio, la hipótesis de que pudiera estar implicada una misma mutación de carácter recesivo en los cuatro pacientes, que fuera idéntica en las dos familias.

A continuación, se analizó la posibilidad de la existencia de homocigosidad intrafamiliar, para un haplotipo diferente en cada familia. Como resultado de este análisis se identificaron otras dos regiones en homocigosis, compartida por cada pareja de hermanos (Tabla 4). Curiosamente, se pudo constatar que en una de ellas, la correspondiente a la región cromosómica 19q13.2, los primeros 40 polimorfismos de tipo SNP eran además idénticos en ambas familias, y a partir de un punto el haplotipo es diferente en cada familia, aunque manteniendo la homocigosidad en cada pareja de hermanos. Entre los genes contenidos en esta región, el gen *CEACAM1* se consideró el único candidato funcional con posibilidades de estar implicado en la patología.

Tras detectar zonas en homocigosidad para el gen *CEACAM1* en ambas familias se puso a punto su secuenciación. Para ello, se diseñaron oligonucleótidos cebadores específicos para cada uno de los

exones y regiones intrónicas flanqueantes, con la dificultad añadida del elevado grado de homología que presentan, incluso las secuencias intrónicas, con otros miembros de la familia, en los primeros 5 exones del gen. No se consiguió identificar ninguna mutación patológica en las secuencias analizadas de este gen, por lo que se está valorando la posibilidad de analizar otras secuencias con importancia funcional, como la región promotora, secuencias potenciadoras y posibles exones alternativos, que no se procesan en las isoformas más frecuentes del gen.

En los 6 pacientes, el análisis mediante ultrasecuenciación de los genes *ABCC8*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *INS*, *KCNJ11*, *AKT2*, *BLK*, *CEL*, *GLUD1*, *HADH*, *INSR*, *KCJ11*, *KLF11*, *NEUROD1*, *PDX1*, *PLAG1*, *SLC16A1* y *UCP2* no demostró mutaciones.

## Discusión

En nuestro trabajo la secuenciación de los genes conocidos implicados en el hiperinsulinismo no permitió detectar ninguna mutación, además se descarta que forme parte de un síndrome de genes contiguos. En base al mapeo por homocigosidad realizado en los cuatro pacientes estudiados, el gen *CEACAM1* se estableció como el principal candidato funcional como causa de esta patología. No obstante la secuenciación de *CEACAM1* no permitió identificar ninguna mutación en estos pacientes.

El gen *CEACAM1* es un miembro de la familia génica del antígeno carcino-embriionario (CEA) que forma parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Dos subgrupos de esta familia, las moléculas de adhesión celular (*CEACAMs*) y las glicoproteínas específicas del embarazo (PSGs) se agrupan en una región del brazo largo del cromosoma 19, junto con 11 pseudogenes. La proteína codificada por *CEACAM1* se expresa, entre otros tejidos, en hígado y riñón, actuando como molécula de adhesión celular homo- y heterofílica, con capacidad de unión a otros miembros del mismo subgrupo. Se han atribuido numerosos tipos de funciones a esta proteína, incluyendo un papel en la diferenciación celular, disposición celular en estructuras tridimensionales, angiogénesis, apoptosis, etc. Posiblemente esta diversidad de funciones está relacionada de forma específica con sus múltiples variantes transcripcionales, ya que presenta una gran diversidad de isoformas. No obstante, su posible relación con la patología estudiada se debe a la existencia de un modelo animal de ratón que demuestra la implicación de esta proteína en el aclaramiento de la insulina en hígado.

Poy y colaboradores<sup>(9)</sup> generaron un ratón transgénico con la mutación S503A en *CEACAM1*, que impide su capacidad de fosforilarse en presencia de insulina. Se basaron en la hipótesis de que la insulina estimula la fosforilación de *CEACAM1*, que a su vez estimula la endocitosis y degradación de la insulina en el hepatocito. La consecuencia fue que el ratón desarrolló hiperinsulinemia por un aclaramiento defectuoso de la insulina en el hígado, que a su vez condujo a una resistencia secundaria a la insulina.

Hasta muy recientemente, no ha sido publicado ningún estudio genético que identificara un gen candidato en varios pacientes no relacionados y que explicara la asociación de hiperinsulinismo y poliquistosis renal. Sin embargo, Rubio Cabezas et al<sup>(9)</sup> han llevado a cabo un estudio multicéntrico en el que proponen que esta enfermedad es causada por una mutación en la región promotora (c.-167G.T) del gen de la fosfomanomutasa 2 (*PMM2*), ya sea en homocigosis o en trans con mutaciones que codifican *PMM2*. Para identificar las bases genéticas de este trastorno, realizaron un estudio de ligamiento del genoma completo en cinco familias afectadas identificando estos hallazgos. Las mutaciones bialélicas en *PMM2* causan un trastorno congénito de la glicosilación tipo 1A (CDG1A), que se caracteriza especialmente por una afectación neurológica grave. Sin embargo se trata de un gen pleiotrópico cuya mutación del promotor conduce a que sólo las células renales, las células  $\beta$  pancreáticas y potencialmente las células hepáticas estén afectadas. Esta variante se asoció con una actividad transcripcional reducida de *PMM2* en riñones

humanos y líneas de células  $\beta$  pancreáticas. Por otra parte, el análisis in silico de los investigadores sugirió que esta variante podría afectar a la formación de los bucles de cromatina específica de tejidos, que podría subyacer a la aparición fenotípica de hiperinsulinismo congénito y poliquistosis renal.

El estudio molecular de dicho gen no ha sido realizado en nuestros pacientes dado que su identificación ha sido muy posterior a la realización de nuestro estudio. En función de estos últimos hallazgos, valoraremos la evaluación de esta variante de la región promotora de dicho gen con el fin de determinar si también se encuentra presente en nuestros seis pacientes.

## Conclusiones

Se recoge la asociación entre un tipo de poliquistosis renal en forma del adulto y un tipo de hiperinsulinismo congénito presente en 6 pacientes en seguimiento en nuestra consulta. Mediante los análisis expuestos no se ha podido encontrar la causa genética que justifique ambas patologías. Hacen falta estudios posteriores con el objetivo de evaluar variantes no codificantes en el análisis genético de la enfermedad.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

## Referencias Bibliográficas

1. Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 815–826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908106>.
2. Senniappan S, Arya VB, Hussain K. The molecular mechanisms, diagnosis and management of congenital hyperinsulinism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17: 19-30.
3. Giri D, Patil P, Hart R, Didi M, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism and Poland syndrome in association with 10p13–14 duplication. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017 Mar 31; 2017. pii: 16-0125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28373276>
4. Sweeney WE, Avner ED. Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. *Pediatr Res*. 2014; 75: 148-57.

5. Ibrahmov-Beskrovnaya O, Bukanov N. Polycystic kidney diseases: from molecular discoveries to targeted therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65: 605-19.
6. Sweeney WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2011; 26: 675-692. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21046169>.
7. Müller D, Zimmering M, Roehr CC. Should nivedipine be used to counter low blood sugar levels in children with persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia?. *Arch Dis Child* 2004; 89: 83-85.
8. Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, García-Martínez E, Caswell R, Lango-Allen H et al. Polycystic kidney disease with hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a promoter mutation in phosphomannomutase 2. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr 3. Pii: ASN.2016121312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28373276>.
9. Poy M, Yang Y, Razaei K, Fernström MA, Lee AD, Kido Y, Erickson SK, Najjar SM. CEACAM1 regulates insulin clearance in liver. *Nature Genetics* 2002; 30: 270-276.

# Gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension increase risk of metabolically unhealthy status in prepubertal children with and without obesity

La diabetes gestacional y la hipertensión durante el embarazo incrementan el riesgo de enfermedad metabólica en niños prepúberes con y sin obesidad

Azahara Iris Rupérez<sup>1</sup>, Esther María González-Gil<sup>1</sup>, Josune Olza<sup>2</sup>, Rocío Vázquez-Cobela<sup>3</sup>, Rosaura Leis<sup>3</sup>, Mercedes Gil-Campos<sup>4</sup>, Concepción María Aguilera<sup>2</sup>, Ángel Gil Hernández<sup>2</sup>, Luis Alberto Moreno<sup>1</sup>, Gloria Bueno Lozano<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Grupo de investigación GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development), Universidad de Zaragoza, CIBEROBn. Zaragoza (Spain)

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universid. Granada (Spain)

<sup>3</sup>Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña (Spain)

<sup>4</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, CIBEROBn. Córdoba (Spain)

<sup>5</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Lozano Blesa, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, CIBEROBn. Zaragoza (Spain)

## Abstract

**Background:** Metabolic complications during pregnancy, such as gestational diabetes mellitus (GDM) and pregnancy-induced hypertension (PIH), are involved in the development of obesity and insulin resistance in the offspring. Moreover, children with a metabolically unhealthy (MU) status are at higher cardiovascular risk later in life. **Aims:** To examine the risk of both a worse body mass index (BMI) and a MU status in children born to mothers with GDM or

PIH. **Methods:** A total of 257 Spanish prepubertal children were selected for this study out of 801 participants recruited in primary care centres and schools. Information regarding the presence or not of GDM and PIH during pregnancy was recorded. Anthropometry and blood pressure were measured, metabolic biomarkers were analysed and children were classified according to their BMI and MU status. Student's t-test and logistic regression analyses were performed to examine associations. **Results:** MU children showed higher BMI and waist circumference and a worse cardio-metabolic profile than metabolically healthy (MH) participants. There were more children born to mothers with complicated pregnancies in the MU group, this was paralleled by greater mean differences for diastolic blood pressure (DBP) in children of mothers with GDM, PIH or both than in children born to healthy pregnancies.

## Correspondence:

Azahara Iris Rupérez  
Grupo de investigación GENUD  
(Growth, Exercise, Nutrition and Development)  
Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain  
E-mail: airuperez@unizar.es

Finally, children born to mothers with GDM or PIH had a higher risk of having a MU status and overweight/obesity. **Conclusions:** Children born to mothers with metabolic complications during pregnancy displayed higher DBP values and had an increased probability of having the combination of a MU status and overweight/obesity.

**Key Words:** *gestational diabetes, pregnancy-induced hypertension, paediatric obesity, metabolically unhealthy obesity, blood pressure, insulin resistance*

## Resumen

**Antecedentes:** Las complicaciones metabólicas durante el embarazo como la diabetes mellitus gestacional (DMG) y la hipertensión durante el embarazo (HE) están relacionadas con el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina en los hijos. Además, los niños metabólicamente no sanos (MNS) tienen mayor riesgo cardiovascular. **Objetivos:** Examinar la probabilidad de tener mayor índice de masa corporal (IMC) junto a un estado MNS en hijos de madres con DMG o HE. **Métodos:** Se seleccionaron 257 niños españoles prepuberales de un total de 801 participantes reclutados en escuelas y centros de atención primaria. Se recogió información relativa a la presencia de DMG e HE en el embarazo de la madre. Se midió la antropometría, la tensión arterial y se analizaron marcadores cardio-metabólicos para clasificar a los niños según IMC y estado metabólico. Finalmente, se realizaron análisis t de Student y de regresión logística para examinar las asociaciones. **Resultados:** Los niños del grupo MNS mostraron mayor IMC, mayor circunferencia de cintura y peor perfil cardio-metabólico que los participantes metabólicamente sanos. Hubo un mayor número de niños de madres con DMG e HE entre los niños MNS, que además presentaron mayores valores de tensión arterial diastólica (TAD) que los hijos de madres con embarazos sanos. Los niños cuyas madres presentaron DM o HE mostraron mayor probabilidad de presentar la combinación de sobrepeso/obesidad y estado MNS. **Conclusiones:** La presencia de DMG o HE se asocia con mayor TAD en la descendencia, junto con una mayor probabilidad de tener exceso de peso y un estado MNS.

**Palabras clave:** *Diabetes gestacional, hipertensión inducida en el embarazo, obesidad pediátrica, obesidad metabólicamente enferma, presión sanguínea, resistencia a la insulina.*

## Introduction

Childhood obesity is a world threatening pandemic with many adverse consequences. To date, the

most prevalent complication associated to obesity is cardiovascular disease<sup>(1)</sup>, which occurs following the appearance of cardio-metabolic derangements traditionally clustered under the metabolic syndrome, already present in childhood<sup>(2)</sup>. However, the more recent concept of metabolically unhealthy (MU) status has also proven useful for the detection of children and adults at risk of cardiovascular disease<sup>(3)</sup>. Previous studies have shown a great variability of MU obesity (MUO) prevalence, ranging from 30 to 75% of MUO children and adolescents with obesity<sup>(4)</sup>.

Since absolute numbers of children with overweight or obesity keep increasing worldwide<sup>(5)</sup>, the contributing elements must be clearly defined in order to establish appropriate prevention strategies<sup>(6)</sup>. Indeed, obesity risk is known to be modulated by many factors, such as the health status of the mother prior to conception, the course of pregnancy, individual's genetic predisposition as well as environmental and socioeconomic circumstances. Among these, one of the most influencing agents of the child's well-being is the mother's health status, before, during and after pregnancy. Studies have shown the early developmental stages to be critical, during which the exposure to maternal health alterations may predispose to higher metabolic risk in the offspring<sup>(7, 8)</sup>. Gestational diabetes mellitus (GDM) and pregnancy-induced hypertension (PIH), which are common complications occurring to pregnant women with excess weight, have been shown to increase the risk of obesity and insulin resistance in the offspring<sup>(9)</sup>. Since GDM and PIH complicate around 5% of pregnancies<sup>(10, 11)</sup>, near a 10% of children may be at a higher risk of developing cardio-metabolic alterations.

The prepubertal stage is an ideal developmental point to study the onset of metabolic complications in childhood, since adolescence is associated with hormonal changes which can mask the appearance of other abnormalities<sup>(12)</sup>. For this reason, we conducted the present study exclusively in prepubertal children.

The aim of the present work was to examine the BMI and metabolic health status of prepubertal Spanish children born to mothers who displayed healthy or complicated pregnancies (GDM or PIH).

## Methods

### Study sample

801 children were recruited from primary care centres and schools in three Spanish cities: Santiago de Compostela, Zaragoza and Córdoba. Out of them, 257 prepubertal children of 5 to <11 years old were



selected. For the purpose of this study, inclusion criteria were: having data for all the metabolic parameters included in the definition of metabolic health [high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), glucose, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and insulin] and having information regarding the presence or not of GDM or PIH during pregnancy. In contrast, exclusion criteria were: subjects from mothers who consumed alcohol, tobacco and/or drugs during pregnancy, subjects with a birth weight lower than 2000 g and those children with a gestational age of less than 30 weeks or more than 42 weeks.

Written informed consents were obtained from the parents and caregivers and children gave their assent. The study was performed according to the ethical guidelines of the Edinburgh revision of Declaration of Helsinki (2000) and the local Ethics Committees of each study centre approved the protocol.

### Anthropometric measures

Weight and height were measured according to standardized procedures. In addition, body mass index (BMI) was calculated ( $\text{kg/m}^2$ ). BMI categories were created according to Cole *et al.*<sup>(13)</sup>, using age- and sex- specific cut-off points linked to adult values of  $25 \text{ kg/m}^2$  for overweight and  $30 \text{ kg/m}^2$  for obesity. SBP and DBP were measured twice by the same examiner following international recommendations.

### Questionnaires

A questionnaire to gather information regarding energy balance related behaviours, socioeconomic status and medical history was fulfilled along with the parents or caregivers. The presence or not of GDM and PIH was self-reported by the mother and recorded in the questionnaire. Perinatal information such as birth weight, gestational age and type of birth was also self-reported and checked with the medical history. Macrosomia was considered when birth weight was higher than 4000 g.

### Biomarker analysis

Blood withdrawal was performed via the antecubital vein after an overnight fast, and routine analyses were performed at each participating hospital as described previously<sup>(2)</sup>. Plasma insulin was analysed by radioimmunoassay (CV: 2.6%) using an automatic microparticle analyzer (AxSYM; Abbott Laboratories, Chicago, Ill., USA). Insulin resistance was calculated by means of the homeostasis model

assessment of insulin resistance (HOMA-IR) defined by the equation  $\text{HOMA-IR} = \text{fasting glucose (mmol/L)} / \text{fasting insulin (IU/L)} / 22.5$ <sup>(14)</sup>.

### Metabolic health definition

Children were classified as metabolically healthy (MH) or MU according to the definition proposed by Olza *et al.*<sup>(2)</sup>. Children were considered MU when meeting one or more of the following criteria: a SBP or DBP equal or higher than the 90<sup>th</sup> percentile for age, sex and height, TG plasma concentration higher than the 90<sup>th</sup> percentile for age, sex and race, HDL-C plasma concentration lower than the 10<sup>th</sup> percentile for age, sex and race, glucose plasma concentration equal or higher than 100 mg/dL or HOMA-IR higher than 2.5. Children who did not meet any of these criteria were considered MH.

### Statistical analysis

Normality of distributions was assessed with the Kolmogorov–Smirnov test. Mean differences, expressed as means  $\pm$  SD, were compared between groups according to the metabolic health status. In addition, mean differences between MH and MU children were also assessed by the analysis of covariance (ANCOVA), adjusted for age and BMI.

Percentages of children born to mothers with GDM and PIH among subjects with normal-weight and overweight/obesity were calculated. For comparison of the studied parameters between offspring of healthy or complicated pregnancies, four categories were created: 1.Children born to mothers with neither GDM or PIH, 2. Children born to mothers with GDM, 3.Children born to mothers with PIH, and Children born to mothers with both GDM and PIH. Student's t test analyses were performed between group 1 and the rest of the groups of children born to mothers with complicated pregnancies.

Finally, a logistic regression analysis adjusted by age was performed to assess the odds ratio (OR) of having a worse status of BMI and metabolic health for children born to mothers who displayed GDM or PIH. For this analysis, the following groups were included: MH normal-weight, MU normal-weight, MH overweight/obesity and MU overweight/obesity.

### Results

Descriptive characteristics of the children participating in the present study are presented in Table 1. Children allocated in the MU group had higher BMI and WC than those in the MH group. Also, there were significant differences for the number of chil-



**Table 1.** Descriptive characteristics of children included in the study grouped by their metabolic health status.

	MH (N=114)	MU (N=143)	P
<b>Age (years)</b>	8.57±1.38	8.43±1.38	0.417
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19.68±4.59	23.87±4.67	<0.001
<b>WC (cm)</b>	67.29±11.97	77.44±12.52	<0.001
<b>Birth weight (g)</b>	3362±505	3350±497	0.848
<b>Body mass index categories</b>			
<b>Normal weight</b>	54 (47%)	20 (14%)	<0.001
<b>Overweight/Obesity</b>	60 (53%)	123 (86%)	
<b>Gestational Diabetes Mellitus</b>			
<b>No</b>	109 (95.6%)	125 (87.4%)	0.017
<b>Yes</b>	5 (4.4%)	18 (12.6%)	
<b>Pregnancy Induced Hypertension</b>			
<b>No</b>	107 (93.9%)	122 (85.3%)	0.022
<b>Yes</b>	7 (6.1%)	21 (14.7%)	
<b>Macrosomia</b>			
<b>No</b>	100 (87.7%)	128 (89.5%)	0.398
<b>Yes</b>	14 (12.3%)	15 (10.5%)	
<b>Type of birth</b>			
<b>Natural</b>	73 (64.0%)	91 (63.6%)	0.492
<b>C-section</b>	25 (22.0%)	38 (26.6%)	
<b>Others</b>	16 (14.0%)	14 (9.8%)	

Results are mean±SD or count (percentage). P: significance of Student's t test or chi-square test conducted to examine differences between groups. BMI: Body mass index; MH: Metabolically healthy; MU: Metabolically unhealthy; SD: standard deviation; WC: waist circumference.

dren of different BMI categories, normal weight and overweight/obesity, between the two metabolic health status groups. There were significant differences in the number of children born to mothers with GDM or PIH between the two metabolic health status groups, with more children born to mothers with complicated pregnancies in the MU group. In contrast, no mean differences were found for birth weight between MH and MU groups nor in the number of children displaying macrosomia or born by different types of birth.

Regarding differences for the cardio-metabolic parameters by group of metabolic health status, we found significant differences for the components that are included in the definition of the metabolic health while adjusting the analysis by BMI and age. MU children had lower HDL-C ( $p=0.012$ ) and higher TG ( $p<0.001$ ) and glucose ( $p=0.001$ ) concentrations, and higher HOMA-IR ( $p<0.001$ ), SBP ( $p<0.001$ ) and DBP ( $p<0.001$ ) values than MH chil-

dren (Table 2). No mean differences were found for WC, birth weight and uric acid concentrations between groups.

As for prevalence of complicated pregnancies, children born to mothers who had GDM or PIH were 4.1% and 5.4% in the normal-weight group, and 10.9% and 13.1% in the overweight/obesity group. The comparison between the mean values of cardio-metabolic parameters of children born to mothers who had healthy and complicated pregnancies is shown in Table 3. For this analysis, the group of children born to mothers with neither GDM or PIH was individually compared with the other groups: 2. children born to mothers with GDM, 3. children born to mothers with PIH, and 4. children born to mothers with both GDM and PIH. Significant differences were found for DBP, which showed higher values in all complicated pregnancies groups than the healthy pregnancy group. In addition, WC and SBP were also increased in children born to mothers with

**Table 2.** Cardio-metabolic parameters of metabolically healthy (MH) versus metabolically unhealthy (MU) children.

	MH	MU	P
	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	
<b>WC (cm)</b>	72.54 (71.49-73.59)	73.29 (72.36-74.21)	0.315
<b>Birth weight (g)</b>	3401.18(3304.30-3498.05)	3318.47 (3232.93-3404.02)	0.203
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	58.11 (55.52-60.70)	53.44 (51.14-55.75)	0.012
<b>TG (mg/dL)</b>	51.14 (45.28-56.99)	74.30 (69.09-79.51)	<0.001
<b>Glucose (mg/dL)</b>	81.58 (80.16-83.01)	84.92 (83.66-86.19)	0.001
<b>HOMA-IR</b>	1.32 (1.06-1.58)	2.36 (2.13-2.60)	<0.001
<b>SBP (mmHg)</b>	100.70 (98.63-102.77)	109.13 (107.29-110.98)	<0.001
<b>DBP (mmHg)</b>	60.66 (58.96-62.36)	67.22 (65.71-68.73)	<0.001
<b>Uric acid (mg/dL)</b>	4.03 (3.87-4.20)	4.22 (4.07-4.36)	0.121

P: Significance of the analysis of covariance using body mass index and age as covariates. CI: confidence interval; DBP: Diastolic blood pressure; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance; SBP: Systolic blood pressure; TG: Triglycerides; WC: Waist circumference.

**Table 3.** Cardio-metabolic parameters of the offspring of mothers with healthy or complicated pregnancies.

	Healthy pregnancies (213)	GDM (16)	PIH (21)	GDM+PIH (7)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
<b>WC (cm)</b>	71.63 (12.75)	77.97 (13.47)	77.44 (14.12)	89.21 (11.60)*
<b>Birth weight (g)</b>	3345.43 (493.86)	3455.94 (434.74)	3386.43 (537.90)	3327.14 (740.37)
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	56.38 (15.90)	51.50 (12.87)	51.24 (16.96)	52.86 (17.84)
<b>TG (mg/dL)</b>	62.38 (30.71)	67.13 (31.67)	66.57 (31.95)	96 (84.54)
<b>Glucose (mg/dL)</b>	83.49 (7.58)	84.13 (5.81)	83.71 (6.84)	79.29 (8.73)
<b>HOMA-IR</b>	1.86 (1.52)	2.14 (1.67)	1.83 (1.24)	2.19 (1.34)
<b>SBP (mmHg)</b>	104.33 (11.58)	111.66 (10.49)	107.43 (18.34)	116.00 (7.93)*
<b>DBP (mmHg)</b>	63.02 (8.753)	69.19 (9.48)*	68.02 (9.50)*	80.14 (13.44)*
<b>Uric acid (mg/dL)</b>	4.07 (0.94)	4.72 (1.17)*	4.15 (0.85)	4.74 (0.82)

\*P<0.05 in the student's t test comparing mean differences of the healthy pregnancies group and the other three groups GDM, PIH and GDM+PIH. DBP: Diastolic blood pressure; GDM: gestational diabetes mellitus; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance; PIH: pregnancy induced hypertension; SBP: Systolic blood pressure; SD: standard deviation; TG: Triglycerides; WC: waist circumference.

both GDM and PIH when compared with those born to mothers with healthy gestations.

a 298% for offspring of mothers with GDM and in a 271% for those of mothers with PIH.

Finally, Table 4 shows the OR for having a worse BMI status (overweight or obesity) and a worse metabolic health status (MU) of children born to mothers with complicated pregnancies. Analyses showed that the probability of being in a worse BMI category combined with a MU status significantly increased in

## Discussion

The presence of metabolic complications during pregnancy has been extensively studied given the importance of this period for the future health of

**Table 4.** Association between the presence of GDM or PIH during pregnancy and risk of obesity and metabolic status the child.

		BMI/metabolic Status	
		OR (95% CI)	P
<b>GDM</b>	No (Ref)	-	-
	Yes	2.981 (1.203-7.387)	0.018
<b>PIH</b>	No (Ref)	-	-
	Yes	2.713 (1.199-6.138)	0.017

P: Significance of the logistic regression analysis between GDM or PIH (independent variables) and BMI/metabolic status (dependent variable). The four groups of BMI/metabolic status are: normal weight-healthy, normal weight-unhealthy, overweight/obesity-healthy and overweight/obesity-unhealthy. BMI: body mass index; CI: confidence interval; GDM: gestational diabetes mellitus; OR: odds ratio; PIH: pregnancy-induced hypertension; Ref: reference.

both mother and child. In light of our findings, this is further confirmed in the present study, since the offspring of mothers with complicated gestations show a triple risk of developing overweight, obesity and metabolic abnormalities.

Our results regarding the observed differences in cardio-metabolic parameters between MH and MU groups are in line with what has been previously observed in the literature<sup>(4, 15)</sup>. However, although these variables are included in the definition of MU status, it must be taken into account that the analyses were adjusted by age and BMI, further confirming the metabolic derangement. Moreover, in the present study we also show that children born to mothers with GDM or PIH display a higher probability of having a combination of obesity and MU status. An early relationship between GDM, PIH and childhood obesity has been recently reported, with children born to women with GDM or PIH having a higher risk of excess weight at 1-5 years<sup>(16)</sup>. Moreover, studies in young adults<sup>(17)</sup> have observed the same relationship with PIH, although another study in school-aged children did not show firm associations between GDM and obesity risk<sup>(18)</sup>. Thus, the present study validates previous data and goes a step further, as a novel relationship is shown between metabolic abnormalities during pregnancy and the future metabolic health status of the child.

Concerning the prevalence of GDM and PIH, our results are similar to those previously reported in the literature for general population, which are around 5%<sup>(10, 11)</sup>. Indeed, in our study, the percentage of normal-weight children born to mothers with GDM and PIH was 4.1% and 5.4%.

Interestingly, our findings indicate that different cardio-metabolic alterations also appear at early devel-

opmental stages in children born to mothers with either GDM or PIH. Similar findings have been observed in the study by Boney *et al.* (2005)<sup>(18)</sup>, where large-for-gestational age (LGA) children of mothers with GDM had a higher risk of metabolic syndrome. Moreover, previous studies have also shown that PIH increases the offspring risk of cardiovascular disease in childhood, adolescence and adulthood<sup>(17, 19)</sup>. However, in this study we observe for the first time that children born to mothers with GDM or PIH also display a higher risk of MU status, despite the fact that their birth weight was not different from those of healthy pregnancies. Indeed, we did not observe differences in the distribution of children with macrosomia among MH and MU children. These results disagree with previous findings, which have observed how offspring of women with GDM or PIH had increased weight for gestational age and birth weight for length, as well as higher odds of macrosomia<sup>(16)</sup>. However, a low birth weight has also been associated with a higher type 2 diabetes and metabolic syndrome risk under the “thrifty phenotype hypothesis”<sup>(20)</sup>. In this aspect, higher SBP in pregnant mothers is associated with lower birth weight<sup>(21)</sup>. However, in the present study it is shown that birth weight is not increased in MU individuals, and we also do not observe differences in birth weight between children of mothers with healthy pregnancies and those of mothers with GDM, PIH or both. Given this result, the association between birth weight and pregnancy complications, when present, is most probably mediated by the increase in obesity risk.

The fact that we observe higher values of DBP in children born to mothers with complicated pregnancies is of great importance. Although it is not surprising that hypertension is observed as an individual risk factor in MUO children and adolescents, given the inclusion of this trait in the definition of metabolic health<sup>(22)</sup>, hypertensive disorders have been previously observed in children born to mothers who had complicated pregnancies such as GDM, PIH or pre-pregnancy obesity<sup>(23)</sup>. A potential explanatory hypothesis has been raised by relating the hypertension and vascular dysfunction of the pregnant mother with a higher glucocorticoid (GC) expression that could derive in a lower nephron number in the foetus, which would affect the renal excretory function contributing to the child's future hypertension<sup>(24)</sup>.

It has also been shown how the risk of future type 2 diabetes in the offspring is also increased in mothers who had pregnancy hypertensive disorders<sup>(19, 25)</sup> or GDM<sup>(26)</sup>. However, we do not observe statistically significant differences in parameters related with glucose metabolism, glucose or HOMA-IR between children born to healthy mothers and those born to mothers with PIH. In contrast, children born to mothers with GDM or both GDM and PIH display

higher values of HOMA-IR than those born to healthy mothers, although differences were not significant, most probably due to the low number of children in the groups of complicated pregnancies.

A number of limitations shall be stated for the present study. First, we used self-reported information regarding presence of GDM and PIH. Second, information on prenatal maternal body weight is lacking, which could have allowed us to stratify results by obesity status of the mother. And third, the relatively low number of children born to mothers with complicated pregnancies in comparison with children born to healthy mothers made it difficult to conduct thorough statistical analyses. On the opposite, the high number of variables included in the analysis is a strength of this study which shall also be considered, together with the use of a rigorous definition of metabolic health status that accounts for sex, age and insulin resistance.

Altogether, our findings confirm previous individual studies in a broader dimension where the two main pregnancy complications, GDM and PIH, as well as obesity and metabolic health status in children, were considered and investigated in terms of their relationship with key cardio-metabolic factors. In addition, results regarding DBP show its potential interest for the follow-up of children with cardio-metabolic risk and overweight. The main conclusion derived from our study is that children born to mothers who displayed GDM or PIH have a significantly increased risk of cardio-metabolic complications, and thus, shall be closely followed in order to maximize prevention strategies during the sensitive periods of childhood and adolescence.

### Acknowledgements

Authors would like to thank the children and parents who participated in the study. This study was funded by the Ministerio de Economía y Hacienda, Instituto de Salud Carlos III (PI11/02042), the Fondo de Investigaciones Sanitarias, Redes temáticas de investigación cooperativa RETIC (Red SAMID RD08/0072/0028) and CIBEROBN (CB15/00131, CB15/00043). A.I.R. was funded by a Juan de la Cierva-Formación stipend from the Ministry of Economy and Competitiveness of the Spanish Government (FJCI-2014-19795).

The present study received the Best Poster award at the XXXIX Congress of the Spanish Pediatric Endocrinology Society (SEEP) in 2017, given by the Spanish Pediatric Endocrinology Society Foundation (FSEEP) and sponsored by Lilly.

Author contributions: RV, MGC, RL and GB recruited the children. JOM, CAG and AG contributed to bio-

marker analysis. AIR conceived the study and planned the literature search. AIR, EGG, LM and GB designed the analysis. EGG performed the statistical analysis and created the figures and tables. AIR, EGG and GB were involved in the interpretation of the results. AIR and EGG wrote the manuscript. All authors discussed drafts and approved the final manuscript.

### Conflicts of interest

Authors declare no potential Conflicts of Interest

### References

1. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
2. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, Valle M, et al. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(4):343-50.
3. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1391(1):85-100.
4. Bluher S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter? *Metabolism*. 2014;63(9):1084-92.
5. (WHO) WHO. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva WHO Document Production Services. 2016.
6. Sabin MA, Kiess W. Childhood obesity: Current and novel approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(3):327-38.
7. Spencer SJ. Early life programming of obesity: the impact of the perinatal environment on the development of obesity and metabolic dysfunction in the offspring. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(1):55-68.
8. Plagemann A. Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev*. 2011;87(11):743-7.
9. Jackson JR, Gregg AR. Updates on the Recognition, Prevention and Management of Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):219-30.

10. Baraban E, McCoy L, Simon P. Increasing prevalence of gestational diabetes and pregnancy-related hypertension in Los Angeles County, California, 1991-2003. *Prev Chronic Dis.* 2008;5(3):A77.
11. Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:173-81.
12. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):301-8.
13. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320(7244):1240-3.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
15. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT, et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(1):E71-7.
16. Zhang S, Wang L, Leng J, Liu H, Li W, Zhang T, et al. Hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes mellitus on overweight status of their children. *J Hum Hypertens.* 2017.
17. Davis EF, Lewandowski AJ, Aye C, Williamson W, Boardman H, Huang RC, et al. Clinical cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort. *BMJ Open.* 2015;5(6):e008136.
18. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;115(3):e290-6.
19. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJ. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke.* 2009;40(4):1176-80.
20. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
21. Lim WY, Lee YS, Tan CS, Kwek K, Chong YS, Gluckman PD, et al. The association between maternal blood pressures and offspring size at birth in Southeast Asian women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:403.
22. Ding WQ, Yan YK, Zhang MX, Cheng H, Zhao XY, Hou DQ, et al. Hypertension outcomes in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese children and adolescents. *J Hum Hypertens.* 2015;29(9):548-54.
23. Wang H, Mueller NT, Li J, Sun N, Huo Y, Ren F, et al. Association of Maternal Plasma Folate and Cardiometabolic Risk Factors in Pregnancy with Elevated Blood Pressure of Offspring in Childhood. *Am J Hypertens.* 2017;30(5):532-40.
24. Perrone S, Santacroce A, Picardi A, Buonocore G. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(2):172-81.
25. Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG. Gestational hypertension is associated with increased risk of type 2 diabetes in adult offspring: the Helsinki Birth Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):281 e1- e7.
26. Holder T, Giannini C, Santoro N, Pierpont B, Shaw M, Duran E, et al. A low disposition index in adolescent offspring of mothers with gestational diabetes: a risk marker for the development of impaired glucose tolerance in youth. *Diabetologia.* 2014;57(11):2413-20.



# Talla final en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita

## Final height in pediatric population with nonclassic congenital hyperplasia

Verónica Sánchez Escudero<sup>1</sup>, Beatriz García Cuartero<sup>1</sup>, Amparo González Vergaz<sup>1</sup>, Carolina Bezanilla López<sup>2</sup>, Lucía Sentchordi Montané<sup>3</sup>, María J Ceñal González-Fierro<sup>4</sup>, Carmen M Rivas Mercado<sup>4</sup>, María J Alcázar Villar<sup>5</sup>, Begoña Ezquieta Zubicaray<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

<sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

<sup>3</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Infanta Leonor. Madrid

<sup>4</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

<sup>5</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

<sup>6</sup>Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

### Resumen

**Introducción:** El compromiso de la talla adulta en la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSCNC) no está bien definido. Objetivo: determinar la talla final corregida de estos pacientes y analizar la posible influencia del tratamiento corticoideo así como parámetros clínicos, hormonales y moleculares. **Materiales y métodos:** Se analizan 38 pacientes diagnosticados en 5 hospitales entre 1994-2016, sus niveles de 17 hidroxiprogesterona basales y tras ACTH (250 mcg) determinados por ELISA y el estudio molecular del gen CYP21A2 mediante PCR-ASO y MLPA. **Resultados:** 38 pacientes (76,3 % mujeres), 19 llegaron a talla adulta. La edad media al diagnóstico fue 8,5 años. El síntoma más frecuente fue la pubarquia precoz. El 17,5% desarrollaron pubertad precoz de origen central. El genotipo más prevalente fue la homocigosis p.Val282Leu. El 23,5% presentaban una heterocigosis compuesta con un alelo severo, estando esto aso-

ciado a mayor aceleración de edad ósea (+1,79 años leve/leve vs +3,35 años leve/grave;  $p=0,01$ ). El 71% de los pacientes recibió tratamiento corticoideo. La talla final corregida (DE talla final – DE talla media parental) fue  $-0,19 \text{ DE} \pm 0,47$  con peor pronóstico de forma significativa en varones y pacientes ya puberales al diagnóstico. No se encontraron diferencias significativas según el genotipo ni según la administración o no de tratamiento corticoideo, objetivándose una correlación positiva entre la talla y la dosis. **Conclusiones:** la talla final corregida en pacientes con HSCNC es similar al genético con un probable factor beneficioso de los corticoides. La aceleración de la edad ósea y/o la heterocigosis compuesta que incluya un alelo severo deberían ser factores a tener en cuenta para iniciar dicho tratamiento.

**Palabras clave:** Hiperplasia suprarrenal congénita, forma no clásica, talla adulta, talla final corregida, genotipo  
**Key Words:** Adrenal congenital hyperplasia, non-classic form, adult height, corrected final height, genotype

### Correspondencia:

Verónica Sánchez Escudero,  
Endocrinología Pediátrica,  
Hospital Universitario Severo Ochoa,  
Avda. Orellana, 28911, Leganés, Madrid, Tel: 914818460  
E-mail: vero\_sescudero@hotmail.com  
E-mail: vsescudero@salud.madrid.org

### Abstract

**Introduction:** The adult height outcome in non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH) is not



clearly defined. **Objective:** to determinate the corrected final height in these patients and to analyse the possible influence of glucocorticoid treatment as well as clinical, hormonal and molecular factors. **Materials and methods:** 38 patients diagnosed in 5 hospitals between 1994-2016 were analysed. Basal and ACTH-stimulated (250 mcg) 17 hydroxyprogesterone levels were measured by ELISA and the molecular analysis of CYP21A2 gene was performed by PCR-ASO and MLPA. **Results:** Of 38 patients (76.3% female), 19 reached adult height. The mean age at diagnosis was 8.5 years. The most commonly symptom was premature pubarche. 17.5% developed central precocious puberty. The most prevalent genotype was homozygous p.Val282Leu. 23.5% carried a compound heterozygosis with a severe allele, which is related to a more advanced bone age (+1.79 years mild/mild vs +3.35 years mild/severe;  $p=0.01$ ). Glucocorticoid treatment was initiated in 71% of patients. Corrected final height (SDS final height - SDS midparental height) was  $-0.19 \text{ DS} \pm 0.47$  with a worse significant prognosis for males and puberal patients at diagnosis. There was no significant difference regarding the genotype and administration of glucocorticoid treatment. A positive correlation between height and doses was shown. **Conclusions:** corrected final height in NCAH patients is similar to their genetic potential with a probable beneficial effect of glucocorticoid therapy. The bone age advancement and/or the compound heterozygosis with a severe allele included should be taken into account in order to initiate such treatment.

**Key Words:** *Adrenal congenital hyperplasia, non-classic form, adult height, corrected final height, genotype*

## Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una entidad autosómica recesiva causada por un defecto en alguno de los pasos enzimáticos de la síntesis de cortisol a nivel de las glándulas suprarrenales, debiéndose en un 90-95% de los casos al déficit de 21 hidroxilasa (CYP21A2) <sup>(1)</sup>. Éste provoca un aumento de las concentraciones de andrógenos, causante de la sintomatología, así como una disminución de cortisol en las formas más severas. Los distintos grados de actividad enzimática permiten que exista un espectro clínico variado dentro de la enfermedad, con formas clásicas (pierde sal y virilizante simple), de mayor gravedad, y formas no clásicas o tardías <sup>(2)</sup>. El desarrollo de los estudios genéticos ha permitido caracterizar mejor las alteraciones y avanzar en el diagnóstico y en el conocimiento de las asociaciones genotipo-fenotipo.

La frecuencia de las formas clásicas de la enfermedad se estima en 1/10000-20000 recién nacidos vi-

vos mientras que la forma no clásica es mucho más frecuente con una prevalencia de 1/1000 <sup>(3)</sup>, aunque un trabajo reciente que incluye población caucásica lo estima en 1/200 <sup>(4)</sup>.

Entre las características clínicas que presentan estos pacientes está bien establecida la afectación de la talla en las formas clásicas de la enfermedad, con tallas adultas por debajo de la población general y de la talla genética, quedando clara la necesidad de terapia con corticoides en dichos casos <sup>(5)</sup>. Sin embargo, en las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSCNC) los estudios son más limitados y no está tan bien establecida dicha relación por lo que el tratamiento queda reservado sólo para casos determinados.

El objetivo principal de nuestro estudio consiste en determinar la talla final de pacientes con HSCNC valorados en las consultas de endocrinología pediátrica de 5 hospitales de la Comunidad de Madrid y compararla con la población general y con su talla genética. También se analizan los posibles factores clínicos y/o analíticos implicados en ésta recogiendo la caracterización clínica, bioquímica y molecular de dichos pacientes.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal retrospectivo con 38 pacientes en seguimiento en la consulta de Endocrinología pediátrica diagnosticados de HSCNC entre 1994 y 2016. Se incluyeron 38 niños: 34 confirmados por estudio genético (con alteraciones del gen CYP21A2 en ambos alelos) y 4 con un diagnóstico clínico y un test de ACTH con valores de 17 hidroxiprogesterona (17 OH progesterona) por encima de 15 ng/ml, sin diagnóstico molecular confirmado por ser previos a la generalización de dicho estudio. Fueron excluidos los pacientes portadores sintomáticos en los cuales, a pesar de hallazgos clínicos, sólo se encontró mutación en uno de los alelos en el estudio molecular.

Se recogieron datos antropométricos, todos expresados en desviaciones estándar (DE) según las gráficas del Estudio Español de Crecimiento de 2010 para peso y talla y las gráficas de Hernández *et al.* 1988 para el IMC. La talla final corregida en DE fue definida por:  $\text{DE talla final} - \text{DE talla media parental}$ . Se consideró talla final cuando la velocidad de crecimiento fue inferior a 1 cm al año o existía un cierre completo de las epífisis.

La edad ósea fue analizada según los estándares de Greulich y Pyle.

Los niveles de 17 OH progesterona fueron analizados por ELISA en el laboratorio correspondiente de

**Tabla 1.** Características antropométricas al diagnóstico.

	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
<b>Edad (años)</b>	8,5	3,0	1,7	16,5
<b>TMP<sup>a</sup> (cm)</b>	164,3	6,9	147,0	181,0
<b>TMP (DE)</b>	-0,43	0,89	-2,86	+1,1
<b>Talla (DE)</b>	+0,80	1,35	-1,58	+4,08
<b>IMC<sup>b</sup> (DE)</b>	+1,03	1,58	-2,05	+5,05
<b>VC<sup>c</sup> (DE)</b>	+0,71	1,38	-3,00	+2,36
a: talla media parental; b: índice de masa corporal; c: velocidad de crecimiento.				

cada centro. Se recogieron las concentraciones basales en todos los pacientes y a los 60 minutos tras estímulo con 250 mcg de ACTH en 28 de ellos (en los 10 restantes se solicitó directamente el estudio genético). En la mayoría de los pacientes se analizaron los valores de cortisol tras dicho estímulo.

El estudio molecular del gen CYP21A2 (NM\_00500.5) fue realizado en todos los casos en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular del Hospital Universitario Gregorio Marañón <sup>(6-9)</sup> previa extracción de una muestra sanguínea en el hospital de origen. La segregación de alelos se estableció mediante análisis de los DNAs parentales. Se llevó a cabo mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa e hibridación específica de alelo (PCR-ASO) y, en aquellos casos en los que se precisó, estudio complementario de dosis génica (duplicaciones, deleciones y conversiones) mediante técnica de Southern (pC21/3c, BglII y Taq I) o análisis MLPA (amplificación mediante múltiples sondas dependiente de ligasa) en la actualidad. El estudio de las mutaciones puntuales incluyó el análisis de c.92C>T (p.Pro31Leu), c.293-13A>G, c.292+5G>A, c.332-339del, c.518T>A (p.Ile173Asn), c.[701T>A;713T>A;719T>A] (p.Ile237Asn;p.Val238Glu;p.Met240Lys), c.844G>T (p.Val282Leu), c.923dupT, c.955C>T (p.Gln319X), c.1069C>T (p.Arg357Trp), c.1280G>A (p.Arg427His) y c.1360C>T (p.Pro454Ser).

El cribado neonatal de la HSC se realizó a todos los recién nacidos en el Hospital Universitario Gregorio Marañón mediante obtención de muestra de sangre en papel de filtro a las 48 horas de vida recogida en el hospital de nacimiento, siendo éste el procedimiento habitual para toda la Comunidad de Madrid.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el sistema SPSS21.0. Los parámetros estudiados se describen como media y desviación estándar. En el análisis comparativo se realizaron test no paramétricos

para variables ordinales y para aquellas que no cumplieran una distribución normal. Se consideró significativo valores de p inferiores a 0,05.

## Resultados

Se analizaron 38 pacientes diagnosticados de HSCNC, de los cuales 19 llegaron a talla final, 18 aún mantienen seguimiento y uno dejó de acudir a la consulta.

El 76,3% fueron mujeres. En cuanto a la etnia 36 eran de etnia caucásica, 1 etíope y uno marroquí. La antropometría al nacimiento fue normal en todos ellos (excepto un caso de pequeño para la edad gestacional) con una media de peso al nacimiento de 3210 gr ( $\pm$  560) y una longitud de 50 cm ( $\pm$  3). El cribado neonatal resultó normal en todos ellos. Destacan 5 parejas de hermanos.

La edad media al diagnóstico fue de 8,5 años (rango 1,7-16,5), con un 61,5% de pacientes con estadio puberal Tanner I. Un 25,6% presentaba obesidad. Los datos antropométricos quedan reflejados en la tabla 1.

El motivo de consulta más frecuente fue la pubarquia precoz (50%), seguido de telarquia/pubertad precoz (5 pacientes) y antecedente de hermano con HSCNC (4 pacientes), otros motivos fueron la obesidad <sup>(2)</sup>, clitoromegalia <sup>(2)</sup>, axilarquia precoz <sup>(1)</sup>, acné <sup>(1)</sup>, hirsutismo <sup>(1)</sup> e hipertrichosis <sup>(1)</sup>.

Entre los síntomas presentados al diagnóstico o en la evolución de la enfermedad están la pubarquia precoz (85,7%), la axilarquia precoz (28,5%), la clitoromegalia (13,7%), el acné (33,3%), el hirsutismo (28,5%) o la oligomenorrea (22,7%). La edad media de inicio de la pubertad y la menarquia fueron de 9 años ( $\pm$  1,26) y 11,5 años ( $\pm$  1,06) respectivamente. Cabe destacar que un 17,5% de los pacientes desarrollaron pubertad precoz (6 mujeres, 1 varón) y en 4 de los 7 se pautó tratamiento frenador con análogo de GnRh. La edad ósea estaba acelerada en un 64,7% de los casos con una media de +2,04 años ( $\pm$  1,45).

En cuanto a los valores de 17 OH progesterona basal la media fue de 14,58 ng/ml ( $\pm$  8,53; rango 2,4-38,7) y tras estimulación con 250 mcg de ACTH fue de 47,08 ng/ml ( $\pm$  32,16; rango 9,7-141). En 3 pacientes los niveles basales fueron inferiores a 5 ng/ml y en 4 inferiores a 15 ng/ml tras estimulación, coincidiendo en un único caso ambos hallazgos. La respuesta del cortisol tras ACTH fue insuficiente en uno de los niños.

El estudio molecular se llevó a cabo en 34 pacientes. El análisis de los genotipos detectados queda

**Tabla 2.** Estudio molecular del gen CYP21A2. Alteraciones detectadas en los alelos paterno y materno.

Genotipo	Frecuencia
p.Val282Leu + p.Val282Leu	19 (54,2%)
p.Val282Leu + p.Pro454Ser	5 (14,7%)
p.Val282Leu + p.Pro31Leu	2 (5,8%)
p.Val282Leu + p.Val282Leu; c.293-13A>C>G (655G)	5 (14,7%)
p.Val282Leu + p.Val282Leu; c.292+5G>A	2 (5,8%)
p.Val282Leu + p.Val282Leu (alelo con duplicación génica que incluye conversión de exones 4 a7 p.[Ile173Asn; Ile173Asn; Val238Glu; Met240Lys; Val282Leu; Leu308PhefsX6])	1 (2,9%)

**Tabla 3.** Comparación de la talla final corregida (DE) en relación a distintas variables.

		Nº pacientes	TFC <sup>a</sup> (DE)	Desv. típica	significación
<b>Sexo</b>	Varón	2	-1,00	0,35	P=0,007
	Mujer	17	-0,09	0,3	
<b>IMC al diagnóstico</b>	No obesidad	15	-0,50	0,38	P= 0,186
	Obesidad	4	-0,11	0,49	
<b>Pubertad al inicio de tratamiento</b>	Prepuberal	8	-0,12	0,29	P=0,006
	Puberal	11	-0,27	0,60	
<b>Pubertad precoz</b>	Sí	6	-0,33	0,58	P=0,178
	No	13	0,00	0,35	
<b>Tratamiento corticoideo</b>	Sí	16	-0,24	0,44	P= 0,356
	No	3	-0,00	0,59	
<b>Genotipo</b>	Leve/leve	10	-0,11	0,46	P= 0,215
	Leve/severo	7	-0,42	0,50	

a: talla final corregida.

reflejado en la tabla 2, donde p.Val282Leu (c.844G>T) en homocigosis resultó ser el más frecuente. Un 23,5% presentó en uno de los alelos una alteración de las consideradas como severas (c.293-13A>C>G (655G); c.292+5G>A; alelo con duplicación génica que incluye conversión de exones 4 a7 p.[Ile173Asn; Ile173Asn; Val238Glu; Met240Lys; Val282Leu; Leu308PhefsX6]).

El 71,1% de los pacientes recibió tratamiento con corticoides orales (hidrocortisona) a una dosis media de 9,9 mg/m<sup>2</sup>/día  $\pm$  3,3 y una edad de inicio de 8,0  $\pm$  1,7 años. Si tenemos en cuenta el genotipo, la indicación de dicha terapia fue inferior para el grupo de alelos leve/leve versus el grupo leve/severa (64 y 75% respectivamente), sin significación estadística.

La media de talla final de los 19 pacientes con HSC-NC fue de -0,87 DE respecto a la de la población general: 156,0 cm  $\pm$  4,2 (-2,36 DE) para varones y 158,9 cm  $\pm$  6,4 (-0,71 DE) para mujeres. Sin embargo, la media de talla final corregida por su talla genética fue de -0,19 DE  $\pm$  0,47.

El IMC final medio expresado en desviaciones estándar fue de 0,77 DE  $\pm$  1,1, con un único caso de obesidad (5,2%).

Se analizó la posible influencia de distintas variables en la talla final corregida como fue el sexo, el tratamiento con corticoides y el momento de inicio, la obesidad, la coexistencia o no de pubertad precoz y el genotipo. Los resultados quedan reflejados en la tabla 3. Cabe destacar un peor pronóstico de talla, de forma significativa, según el sexo: varones -1 DE  $\pm$  0,35 versus mujeres -0,09 DE  $\pm$  0,39 (p=0,007); según el momento de inicio del tratamiento: prepuberales -0,12 DE  $\pm$  0,29 versus puberales/postpuberales -0,27 DE  $\pm$  0,27 (p=0,006). La talla corregida fue de -0,11 DE  $\pm$  0,46 para el genotipo leve/leve frente a -0,42 DE  $\pm$  0,5 en aquellos con genotipo leve/severo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,21).

Se analizaron así mismo posibles diferencias entre los pacientes portadores de mutación con ambos alelos leves frente al genotipo de mutación leve y

Tabla 4. Análisis comparativo de variables clínico-analíticas según el genotipo.

Variable	Leve/leve x(dt)	Leve/severa x(dt)	significación
<b>TMP (DE) <sup>a</sup></b>	-0,40 (0,69)	-0,1 (0,94)	P=0,16
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>	8,48 (3,26)	8,97 (3,24)	P=0,86
<b>Talla al diagnóstico (DE)</b>	0,80 (1,23)	1,29 (1,71)	P=0,15
<b>TFC (DE) <sup>b</sup></b>	-0,11 (0,46)	-0,42 (0,50)	P =0,21
<b>Adelanto de edad ósea (años)</b>	1,79 (1,32)	3,35 (1,31)	P=0,01
<b>Menarquia (años)</b>	11,43 (1,06)	11,18 (1,04)	P=0,17
<b>Inicio pubertad (años)</b>	9,16 (1,63)	8,68 (0,70)	P=0,92
<b>17OHp basal (ng/ml) <sup>c</sup></b>	14,86 (9,01)	17,49 (6,41)	P=0,32
<b>17 OHp tras ACTH (ng/ml) <sup>d</sup></b>	52,35 (34,31)	45,30 (30,34)	P=0,57

a: talla media parental (en desviaciones estándar); b: talla final corregida (en desviaciones estándar); c: valores de 17 hidroxiprogesterona basal; d: valores de 17 hidroxiprogesterona tras ACTH.

severa (Tabla 4), destacando el adelanto de edad ósea del segundo grupo respecto al primero de forma significativa. Por otro lado, en 6 de los 7 casos de pubertad precoz el genotipo fue leve/leve y el restante no poseía estudio genético.

La indicación de tratamiento corticoideo fue fundamentalmente el adelanto de edad ósea, observando una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ) entre el grupo de pacientes que recibió tratamiento (aceleración media de 2,3 años) frente a los pacientes que no (aceleración media de 0,8 años). Se objetivó además una correlación positiva entre la talla final corregida y la dosis de corticoide recibida al inicio del tratamiento ( $r=0,72$ ;  $p=0,002$ ), siendo el rango desde 6 mg/m<sup>2</sup>/día a 15 mg/m<sup>2</sup>/día. (Figura 1)

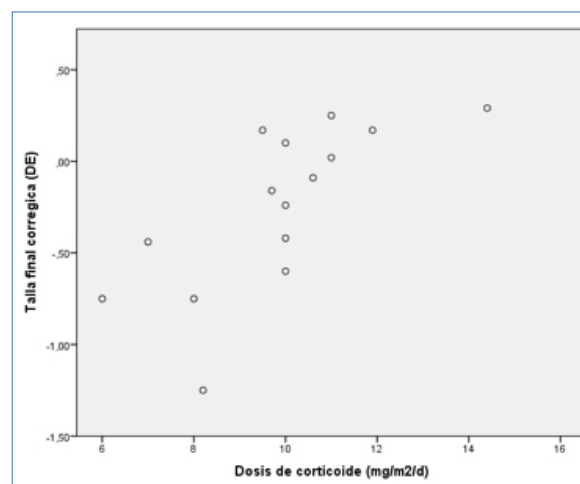
## Discusión

Los pacientes con la forma no clásica de HSC evaluados en nuestro estudio mostraron una talla final de -0,87 DE, inferior a la población general. Sin embargo, la talla final corregida por su talla genética fue de -0,19 DE, lo que supondría que estos pacientes alcanzaron su potencial genético.

Hasta ahora, la afectación de la talla final está clara y bien definida para las formas clásicas de la enfermedad, en las que de media pierden unos 7,5 cm. Un metanálisis de 35 estudios de pacientes con dicha forma muestra una talla final de -1,38 DE y de -1,03 al corregirla por su talla genética <sup>(10)</sup>.

No ocurre lo mismo en las formas tardías. Los estudios a talla final son limitados y la gran variabilidad clínica de estos pacientes así como la indicación o no de tratamiento hacen difícil su agrupación. Algunos, como New et al., refieren una talla final inferior a

Figura 1. Correlación entre talla final corregida y dosis de corticoide.



$r=0,72$ ;  $p=0,002$ .

la de la población, aunque no al compararlo con su talla genética (-0,99 DE y -0,43 DE respectivamente) <sup>(11)</sup>. Otros no encuentran diferencias entre la talla de pacientes afectados y sus hermanos no afectados <sup>(12)</sup>. Éstos son estudios ya antiguos basados en hallazgos clínicos y analíticos y que no incluyen confirmación genotípica. Existen otros más recientes como el de Eyal et al. <sup>(13)</sup>, que encuentran diferencias estadísticamente significativas en la talla corregida respecto a la de la población general en pacientes con HSC-NC diagnosticados y tratados en edad pediátrica, siendo ésta de -0,4 DS  $\pm$  -0,7, pero no en aquellos con diagnóstico en edad adulta, que presentaban una talla final de -0,05 DS  $\pm$  -0,8. Este hallazgo podría estar en relación con una mayor gravedad cuanto más precoz es el diagnóstico (presumiblemente por una menor actividad enzimática). Resultados similares se muestran en un estudio de 61 pacientes de EEUU, Canadá y países latinoamericanos

en el que el 7% de éstos presenta una talla final inferior a -2 DE, siendo la media de talla corregida de -0,3 DE <sup>(14)</sup>. Por tanto, nuestros resultados están en concordancia con los estudios previos.

Como se ha comentado anteriormente existe una gran variabilidad fenotípica en la HSCNC, por lo que resulta difícil determinar los factores que influyen en mayor o menor medida la talla adulta. En nuestro estudio, uno de ellos es el estadio puberal en el momento de iniciar el tratamiento. Al igual que en nuestro caso, Weintrob et al. objetivaron peor pronóstico en aquellos niños en los que se iniciaba el tratamiento una vez iniciada o finalizada la pubertad: la talla final corregida en prepuberales fue de -0,63 DE frente a -0,89 DE en los puberales, siendo esta diferencia significativa <sup>(15)</sup>. Se ha correlacionado también negativamente con la edad por lo que resulta fundamental la vigilancia de síntomas o signos de hiperandrogenismo en edades prepuberales con el objetivo de un diagnóstico y tratamiento temprano. Otro posible factor influyente es el sexo, mostrando en nuestros resultados un peor pronóstico para los varones, también observado previamente para el resto de formas de hiperplasia suprarrenal congénita <sup>(14)</sup>. Las formas tardías de la HSC pasan más desapercibidas en varones por lo que la aparición de síntomas en la infancia podría suponer mayor gravedad de esta enfermedad y por tanto, mayor afectación de talla adulta.

En cuanto al genotipo en la HSCNC, no está bien estudiada la repercusión clínica que supone presentar mutaciones leves en ambos alelos (homo u heterocigosis) frente a una heterocigosis compuesta que incluya una alteración leve y otra severa, en especial en la infancia. Estudios previos en mujeres adultas muestran diferencias de talla final no significativas entre ambos grupos con medias en torno a 160-162 cm, pero en todos los casos el diagnóstico fue realizado en edad ya adulta y por tanto, no puede ser extrapolable, en principio, a población pediátrica <sup>(16,17)</sup>. Nuestros resultados muestran una mejor talla final corregida para el primer grupo frente al segundo (-0,11 DE versus -0,42 DE respectivamente), aunque esta diferencia no resulta significativa. El único estudio previo con dicho análisis en niños muestra resultados muy similares, con diferencias en cuanto a talla final pero sin ser significativas al corregirlo por su talla genética, con -0,2 DE para el grupo de leve/leve y -0,5 DE para leve/severa <sup>(13)</sup>. Sería preciso más trabajos con mayor tamaño muestral que analicen además la posible influencia de la terapia corticoidea en este aspecto.

Tanto en nuestro estudio como en otros similares se objetiva una aceleración de la edad ósea en más de 3 años respecto a la cronológica en el grupo con mutación leve/severa, y que resulta significativamente mayor respecto al grupo de leve/leve <sup>(18,19)</sup>.

Este hecho apoyaría la afectación más importante de la talla adulta en pacientes con alteración severa en uno de los alelos. El por qué las diferencias de talla final no alcanzan la significación puede depender de varios factores, aunque no puede olvidarse que el tratamiento con corticoides puede jugar un papel importante mejorando el pronóstico de talla. De hecho, el porcentaje de pacientes que reciben terapia es mayor en los que portan una mutación severa. Esto explicaría también que en nuestro estudio la edad media de inicio del tratamiento sea inferior a la del diagnóstico, siendo los casos más severos diagnosticados más precozmente. Por otro lado, se encuentra una buena correlación positiva entre la dosis de corticoides y la talla final corregida, siendo la dosis máxima en este caso de 15 mg/m<sup>2</sup>/día ya que es conocido que dosis excesivas pueden limitar el crecimiento <sup>(20,21)</sup>. Por todo ello, la presencia en el genotipo de una heterocigosis compuesta con mutación severa en un paciente sintomático quizás debería de ser factor a tener en cuenta a la hora de indicar o no el tratamiento con corticoides.

Con excepción de la aceleración de la edad ósea no hemos encontrado diferencias significativas al analizar otras variables según el genotipo. Destaca que en los casos de pubertad precoz todos fueran leve/leve. Por otro lado, el inicio de la pubertad y la aparición de la menarquia son similares en ambos grupos, con resultados controvertidos en la literatura, con algunos trabajos similares a los nuestros y otros, en cambio, que muestran una edad de la menarquia más precoz para el genotipo leve-severo <sup>(17,18,22)</sup>.

En cuanto a los niveles de 17 OH progesterona, tanto basales como tras estímulo, no hemos encontrado relación con el genotipo de forma significativa, en contraposición a lo publicado previamente <sup>(23,24)</sup> aunque hay que tener en cuenta que en algunos casos con clínica más sugestiva o con diagnóstico familiar no se realizó test de estimulación. El valor mínimo de 17 OH progesterona basal registrado fue de 2,4 ng/ml; en pacientes con valores inferiores a 2 ng/ml es poco probable encontrar la afectación de ambos alelos por lo que en estos casos se debería considerar repetir dichos niveles antes de realizar el test de estimulación.

En población española, Ezquieta et al. determinan una frecuencia de 45,9% para la mutación p.Val282Leu en homocigosis, siendo la mutación más prevalente en la HSCNC <sup>(24)</sup>, al igual que en nuestro grupo de pacientes. Esto se refleja también en otros estudios con pacientes caucásicos e hispanos <sup>(18,25,26,27)</sup>. Sin embargo, en la raza asiática la mutación más frecuente encontrada para la forma tardía es p.Pro31Leu <sup>(28,29)</sup>. El porcentaje de heterocigosis leve/severa en nuestra serie representa el 23,5%, variando en la literatura del 21,1% al 39% <sup>(13,18,26,30,31)</sup>.



Aunque en los últimos años el diagnóstico genético ha experimentado un gran avance, no se dispone aún de suficientes estudios para establecer una posible correlación genotipo-fenotipo en las formas no clásicas de la enfermedad y optimizar así el tratamiento, que queda reservado en la infancia para los casos de pacientes sintomáticos con probable afectación de la talla. Si la terapia corticoidea en edad pediátrica influye o no en otras complicaciones a largo plazo, como por ejemplo la infertilidad o la obesidad, es una cuestión que debería ser analizada en trabajos futuros. En nuestro caso, con las dosis comentadas anteriormente, la prevalencia de obesidad al llegar a talla adulta es inferior a lo reportado para niños y adolescentes en población española <sup>(32,33)</sup>.

Como limitaciones de este estudio cabe mencionar el moderado tamaño muestral así como una posible variabilidad en el manejo de la enfermedad entre las diferentes unidades endocrinológicas de los hospitales, aunque en todos los casos se realizó el manejo y seguimiento según las guías clínicas correspondientes en cada momento.

Como conclusión señalaremos que el presente estudio muestra cómo la talla final corregida en pacientes pediátricos con HSCNC es similar a su potencial genético con un probable factor beneficioso de los corticoides en aquellos casos sintomáticos y con aceleración de la maduración ósea. Dicha aceleración de la edad ósea así como la detección en el genotipo de heterocigosis compuesta que incluya una alteración leve y otra severa deberían ser factores a tener en cuenta a la hora de iniciar dicho tratamiento en estas formas de la enfermedad.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

### Referencias Bibliográficas

- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365:2125-2136.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-291.
- Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of non classical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650-667.
- Hannah-Shmouni F, Morisette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W. Revisiting the prevalence of non classic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and caucasians. *Genet Med* 2017. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.46>. [Epub ahead of print].
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133-4160.
- Ezquieta B, Santomé L, Barrio R, Barrionuevo JL, López-Siguero JP, Oliver A et al. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify apparently mild CYP21A2 alleles which associate salt-wasting disease. *Prent Diagn* 2010;30 (8): 758-763.
- Ezquieta B, Oyarzabal M, Barrio R, Luzuriaga C, Hermoso F, Lechuga JL, et al. Monogenic and polygenic models detected in steroid 21-hydroxylase deficiency-related paediatric hyperandrogenism. *Horm Res* 2009; 71 (1): 28-37.
- Santomé JL, Cirujano A, Ferreira B, Casado C, Muñoz-Pacheco R, Ezquieta B. Simple virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia: adaptation and prospective validation of the molecular screening. *Med Clin (Barc)* 2010; 135(5): 195-201.
- Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz-Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, et al. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2006; 26 (12): 1172-1178.
- Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad Mh, Lampropoulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4161-4172.
- New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and non classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30 (Suppl): 79-88.
- Cameron FJ, Tebbutt N, Montalbo J, Yong ABW, Zacharin M, Best JD, et al. Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1996; 74:406-411.
- Eyal O, Tenenbaum-Rakover Y, Shalitin S, Israel S, Weintrob N. Adult height of subjects with non



- classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 2013; 102: 419-423.
14. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12):4429-4438.
  15. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Peretzlan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:188-195.
  16. Bidet M, Bellané-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (5): 1570-1578.
  17. Deneux C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):207-2013.
  18. Einaudi S, Napolitano E, Restivo F, Motta G, Baldi M, Tuli G, et al. Genotype, phenotype and hormonal levels correlation in non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 660-666.
  19. Pijnerburg-Kleizen KJ, Borm GF, Otten BJ, Schott DA, van den Akker EL, Stokvis-Brantsma WH, et al. Absence of clinically relevant growth acceleration in untreated children with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 164-169.
  20. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3882-3888.
  21. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, Duncea I, Heinrich U. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. *Horm Res* 2003; 60: 84-90.
  22. Krone N, Rose IT, Willis DS, Hodson J, Wild SH, Doherty EJ, et al. Genotype-phenotype correlation in 153 adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: analysis of the United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) cohort. *J Endocrinol Metab* 2013; 98 (2):346-354.
  23. Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernández J, Jariego C. Non classical 21-hydroxylase deficiency in children: association of adrenocorticotrophic hormone-stimulated 17 hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. *Acta Paediatr* 2002; 91:892-898.
  24. Alonso M, Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Suppl 1): 61-63.
  25. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci*. 2013; 110 (7): 2611-2616.
  26. Skordis N, Shammas C, Efsthathiou E, Kaffe K, Neocleus V, Phylactou LA. Endocrine profile and genotype-phenotype correlation in unrelated patients with non classical congenital adrenal hyperplasia. *Clin Biochem*. 2011; 44: 959-963.
  27. Borches Coeli-Lachini F, Turatti W, Conde Lamparell P, Leico Kahohara L, Martinelli CE, Moreira AC, et al. A rational, non radioactive strategy for the molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Gene* 2013; 526:239-245.
  28. Zhang B, Lu L, Zhaolin L. Molecular diagnosis of chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis genotype-phenotype correlation. *Intern J Med Res*. 2017; 45(2):481-492.
  29. Tajima T, Fujieda K, Nakae J, Mikami A, Cutler JB. Mutations of the CYP21A2 gene in non classical steroid 21-hydroxylase deficiency in Japan. *Endocr J*. 1998; 45:493-497.
  30. Alcántara-Aragón V, Martínez-Consuelo S, Tundidor-Rengel D, Webb SM, Carreras G, Espinos JJ, et al. Genetic analysis does not confirm non-classical congenital adrenal hyperplasia in more than a third of the women followed with this diagnosis. *Horm* 2014; 13 (4): 585-587.
  31. Mermejo L, Colei-Lachinni F, Turatti W, Elamid M, Parente R, Martinelli C, et al. Molecular variability determines subtle adrenal biosynthetic

- defect in non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. 19th European Congress of Endocrinology. 2017 (49).
32. Sánchez-Cruz JJ, Jiménez-Moleo JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España en 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(5): 371-76.
33. Serra Majem L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J (eds.). *Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid 2001.* p. 81-108.

# Cambios físicos y analíticos en menores transexuales bajo tratamiento médico

## Physical and analytical changes in Transgender Youth with pharmacological treatment

Cristina Mora Palma<sup>1</sup>, Julio Guerrero Fernández<sup>1</sup>, Nerea Itza Martín<sup>1</sup>, Arancha Ortiz Villalobos<sup>2</sup>, Isabel González Casado<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Paidopsiquiatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid

### Resumen

**Antecedentes:** La prevalencia de la transexualidad (TX) está aumentando en Pediatría, siendo necesario un correcto tratamiento médico y el conocimiento/manejo de sus posibles consecuencias en el proceso de reasignación sexual. **Objetivos:** El objetivo de este estudio es presentar la evolución de las características físicas y analíticas de menores transexuales con bloqueo puberal (BP) y/o terapia hormonal cruzada (THC). **Pacientes y métodos:** Se describen 56 sujetos transexuales en edad pediátrica, seguidos en los servicios de Endocrinología y Paidopsiquiatría de un hospital de tercer nivel en los últimos 2 años y 8 meses. Ambos servicios han establecido un protocolo de actuación diagnóstico-terapéutico. **Resultados:** Para el BP se emplean análogos de GnRH (mensual/trimestral), objetivando detención puberal (LH <0,5 mUI/ml) a los 3 meses del inicio. Cesaron las erecciones en el 100% de los MtF (del inglés "male-to-female" o "de masculino a femenino") tras la primera dosis. Con el preparado mensual la menstruación desapareció tras la primera dosis en los FtM (del inglés "female-

to-male" o "de femenino a masculino"), con el trimestral presentaron dos ciclos menstruales. En relación con la THC, 17β-Estradiol (vía oral/transcutánea) y BP se usaron conjuntamente en los MtF, mientras que en los FtM se empleó Cipionato de Testosterona (intramuscular/subcutáneo) asociado a BP solo durante el primer año. En la evolución analítica (de los FtM) se objetivó aumento del hematocrito e incremento del colesterol total. Se describen también los cambios que se observaron en la exploración física. **Conclusiones:** El tratamiento médico en adolescentes transexuales implica cambios antropométricos, físicos y metabólicos; siendo necesarios estudios a largo plazo en población pediátrica.

**Palabras clave:** *Disforia de género, identidad de género, transexualidad, niños, adolescente, tratamiento multidisciplinar, tratamiento hormonal*

### Abstract

**Introduction:** The prevalence of transgenderism is increasing in Pediatrics. In the process of sexual reassignment, a correct pharmacological treatment and the knowledge of possible consequences are necessary. **Objectives:** The objective of this study is to present the evolution of the physical and analytical characteristics in Transgender children and youth with pubertal blockade (PB) and/or cross-sex hormones (CSH). **Patients and methods:** 56 Transgender children and youth are described, they were followed in the services of Pe-

### Correspondencia:

Cristina Mora Palma  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana 261, 28046, Madrid  
Tel: 917277210  
E-mail: cristinamorapalma@gmail.com  
E-mail: cristi\_mp@hotmail.com

diatric Endocrinology and Pediatric Psychiatry at a third level hospital in the last 2 years and 8 months. Both services have established a diagnostic-therapeutic protocol. **Results:** GnRH agonists (*monthly/quarterly*) were used for PB, observing LH <0.5 mUI/ml at 3 months after the start of treatment. Erections stopped in all MtF (male-to-female) after the first dose. The menstruation disappeared in the FtM (female-to-male) with monthly preparation after the first dose, if the preparation was quarterly they presented two menstrual cycles. As for CSH, 17β-Estradiol (oral / transdermal) and PB were used together in MtF. In FtM we used Testosterone Cypionate (intramuscular/ subcutaneous) associated to PB only during the first year. About FtM analytical evolution, hematocrit increased and higher total cholesterol was observed. Physical changes observed in the physical examination are also described. **Conclusions:** Pharmacological treatment in transsexual subjects involves anthropometric, physical and metabolic changes; long-term studies are needed in Pediatrics.

**Key Words:** *Gender dysphoria, gender identity, transgender, children, adolescent, cross-Disciplinary treatment, hormonal treatment*

## Introducción

La Identidad de Género se utiliza para describir el sentir de una persona de ser un hombre, una mujer o de un sexo indeterminado. Por el contrario, el sexo biológico hace referencia a los determinantes cromosómicos, hormonales y anatómicos que resultan en la caracterización de personas como hombres o mujeres. Cuando existe discrepancia entre ambos, la nueva clasificación prevista para el año 2018, la CIE-11, utilizará el término de incongruencia de género <sup>(1)</sup>. El término de Disforia de Género (DG) queda reservado para el malestar causado por dicha discrepancia, esto es, entre la identidad de género de una persona y el sexo asignado en el nacimiento <sup>(2)</sup>.

La DG actualmente, precisa de un **diagnóstico** psiquiátrico debiéndose cumplir determinados criterios recogidos en la DSM-5 y en la CIE-10, y se da cuando la identidad de género cruzada es intensa, persistente y se combina con un malestar clínico significativo <sup>(3,4)</sup>. Es de señalar que DG y transexualidad (TX) no son sinónimos pues la persona transexual es aquella que se identifica, o desea vivir y ser aceptado, como un miembro del género opuesto al asignado al nacer, mientras que la DG supone un malestar que no siempre está presente en la transexualidad. En general, por su amplia aceptación, se emplea el término MtF (del inglés “male-to-female” equivalente a “de masculino a femenino”) para aquella persona transexual que es un varón biológico,

pero se identifica, o desea vivir y ser aceptado, como un miembro del género femenino. FtM (del inglés “female-to-male” o “de femenino a masculino”) es aquella persona transexual que es una mujer biológica pero se identifica, o desea vivir y ser aceptado, como un miembro del género masculino <sup>(5)</sup>. El término cisgender describe a las personas cuya identidad de género es congruente o igual a su sexo asignado al nacer <sup>(6)</sup>.

La **incidencia** de la transexualidad no es bien conocida, aunque se considera más alta que la estimada en los pocos estudios existentes de hace más de una década (incidencia de 1:12000 a 1:45000 de MtF, y de 1:30000 a 1:200000 de FtM) <sup>(7)</sup>. Por lo tanto, son necesarios estudios reales de prevalencia pues estas cifras subestiman los datos en el ámbito español actual. Se ha constatado en los últimos años un incremento en las consultas de posible DG/ TX en la infancia y adolescencia a nivel nacional e internacional, hecho respaldado por la existencia de una normativa legal que ha permitido su consideración en el ámbito sanitario público desde el año 1999. Existe por tanto una mayor aceptación social y un respaldo médico-legal que justifica que la incidencia de la transexualidad esté aumentando en pediatría <sup>(8,9)</sup>.

Las ratios por sexos de la DG dependen de la edad: en menores de 12 años la ratio hombre/mujer oscila de 6/1 a 3/1 pero en adolescentes mayores de 12 años esta ratio se aproxima a 1/1. La proporción de aquellos en los que la DG/TX persiste en la edad adulta no está bien definida debido a que no existen en la actualidad estudios de persistencia que incluyan un periodo de tiempo prolongado junto con un número significativo de sujetos. Se tiende a hacer distinción en función de la edad, de tal manera que la persistencia es mucho más alta en adolescentes (casi el 100 % para algunos autores) que en la infancia. Este hecho, podría justificarse porque muchos de los menores que se remiten en edad temprana (2-3 años) a unidades especializadas para la evaluación de una posible DG, presentan una no conformidad de género en lugar de DG/TX clara y son identificados erróneamente como transexuales, pudiendo o no continuar identificándose como transgénero al llegar a la adolescencia o a la edad adulta. En consonancia, existen estudios que recogen que en solo del 6 al 27% de niños prepúberales la DG/TX persiste en la época adulta <sup>(7-12)</sup>. Sin embargo, en aquellos en los que persiste la DG o tienen un empeoramiento de la misma en la pubertad es mucho menos probable la regresión en la edad adulta. Por tanto, para algunos autores, el empeoramiento de la DG en la pubertad se podría utilizar como herramienta diagnóstica de identidad transgénero y como criterio para la intervención médica <sup>(8, 13, 14)</sup>. No obstante, se precisan estudios a largo plazo con el fin de mejorar la comprensión de

la DG y la experiencia de los jóvenes transexuales<sup>(15)</sup>.

La Asociación Profesional Mundial para la Salud del Transgénero (WPATH) en su séptima y última versión (2011) articula las normas de cuidados con recomendaciones concretas para el abordaje psicológico, psiquiátrico, hormonal y quirúrgico de la transexualidad, dedicando su apartado VI a las situaciones especiales de la infancia y la adolescencia. El manejo debe ser multidisciplinar exigiéndose un diagnóstico correcto de DG. Por lo general, se recomienda (WPATH, The Endocrine Society) que un profesional de la salud mental con experiencia en identidad de género sea el que realice la valoración previa al inicio del tratamiento hormonal, aunque cambios en la legislación en varios países (incluido el nuestro) no incluyen esta valoración o, cuando menos, no la hacen obligatoria. Con todo ello, hasta el momento se sigue considerando la necesidad de protocolos terapéuticos en los que sí deben intervenir un endocrinólogo pediatra, un endocrinólogo de adultos y un cirujano especializado (ginecólogo/urólogo, cirujano general o plástico)<sup>(7)</sup>. Además, un problema de gran magnitud en este colectivo son las altas tasas de depresión, ansiedad, ideación suicida e intento de suicidio (hasta un 9% en algunas series). En gran medida, dicha comorbilidad psiquiátrica está justificada por el acoso y la persecución que sufren frecuentemente las personas transgénero por parte de la sociedad junto con la experiencia de vivir con un malestar intenso propio de la DG. Desde luego, la psicoterapia de apoyo y de acompañamiento al menor y/o intervención psicosocial a la familia es necesaria en la mayoría de los casos (7, 10, 16-20). Por ende, entre los objetivos de las intervenciones médicas se incluyen la reducción de los sentimientos disfóricos y de la comorbilidad psiquiátrica asociada, la prevención del desarrollo de las características sexuales del sexo biológico y la promoción de la aparición de las características sexuales secundarias deseadas del género afirmado, siendo el objetivo fundamental mejorar la calidad de vida de estos niños y adolescentes<sup>(8)</sup>.

Las intervenciones médicas por parte del Endocrinólogo Pediátrico pueden diferenciarse en tres etapas. Durante la infancia (**primera fase**), el facultativo podrá tener un primer encuentro con el menor y su familia con el fin de realizar una anamnesis completa, solicitar el estudio inicial (pruebas complementarias) e informar al menor y a la familia de las posibles terapias futuras si lo desean, siempre individualizando cada caso. En la **segunda etapa** (inicio de la pubertad), el objetivo será frenar la aparición de las características sexuales secundarias no deseadas mediante la administración de bloqueadores puberales. Posteriormente, en la **tercera fase**, se procederá a la administración de

hormonas sexuales (estrógenos/ testosterona) con el fin de promover el desarrollo de las características sexuales propias del sexo sentido. Por lo general, la terapia hormonal (bloqueo puberal y terapia hormonal cruzada) y la cirugía son necesarios para aliviar la DG aunque algunos sujetos precisan solo de una de ellas o incluso de ninguna.

### Bloqueo puberal (BP)

Debe iniciarse tan pronto como se inicie la pubertad, preferiblemente en un estadio Tanner II-III. Previamente se precisa de una confirmación analítica (LH, FSH, estradiol o testosterona) y si existieran dudas es obligatorio la realización de un test de LHRH.

El tratamiento de elección son los **análogos de la GnRH**, con la consiguiente reducción de la producción de hormonas sexuales biológicas. Dicho tratamiento permite a un adolescente transgénero disponer de tiempo para explorar su identidad de género y disminuir el malestar generado por la progresión de los caracteres sexuales no deseados, reduciendo la posible comorbilidad psiquiátrica acompañante y evitando la aparición de caracteres sexuales irreversibles (en los MtF nuez prominente, voz grave, configuración ósea y la talla alta; en los FtM baja estatura y mamas). Además, si el tratamiento se inicia en un estadio temprano se evitan futuros procedimientos quirúrgicos más agresivos pues al no alcanzar un desarrollo sexual completo propio de la pubertad biológica dejan de ser necesarios<sup>(6-8, 10, 21-28)</sup>. Se conoce que el hecho de iniciar el BP de forma tardía no va a provocar la regresión de una pubertad ya finalizada, no obstante, está indicado iniciarla en aquellos menores FtM en un estadio Tanner IV-V que deseen el cese precoz de las menstruaciones, así como en los MtF con terapia hormonal cruzada (THC). Se aconseja mantener el BP de por vida o hasta la gonadectomía bilateral en los MtF pues la dosis de estrógenos necesaria para suprimir los niveles de testosterona es de 4 a 8 veces mayor que la que precisaría cualquier mujer no transexual, implicando un alto riesgo de efectos secundarios (principalmente riesgo de tromboembolismo). De esta forma, bajas dosis estrógenos (1 a 2 mg de estradiol oral diaria) son suficientes. En los FtM se puede retirar el BP cuando la dosis de testosterona total alcanzada sea suficiente para inhibir la secreción endógena de estrógenos (transcurridos aproximadamente de 6 meses a 1 año desde el inicio del tratamiento con testosterona)<sup>(8, 23, 29)</sup>.

Los agonistas de la GnRH se consideran medicamentos seguros y reversibles pues se han utilizado ampliamente en pediatría para el tratamiento de la pubertad precoz durante más de 25 años<sup>(30)</sup>. En la población transgénero, los riesgos teóricos inclu-



yen la reducción de la densidad mineral ósea durante el tratamiento con mejoría tras iniciar la terapia con hormonas sexuales <sup>(31)</sup> y la disminución de la estatura durante este periodo, aunque el efecto sobre talla final parece ser mínimo y más dependiente de la THC. La aparición de síntomas como sofocos, cefaleas o alteración del estado de ánimo es excepcional si el bloqueo es precoz, aunque puede verse en sujetos tratados tardíamente. Modificaciones analíticas (perfil lipoproteico, insulina, glucosa, función hepática y renal) no han sido descritas.

En todos los casos, es fundamental que el niño o adolescente y sus progenitores o tutores sean informados de lo que se pretende con dicha terapia, de los posibles efectos secundarios, así como de los beneficios físicos y psicológicos que se intentan alcanzar. Adjuntando la consiguiente firma de un consentimiento informado por ambas partes previo al inicio del BP <sup>(7, 10, 24)</sup>.

### Terapia hormonal cruzada

Aunque el protocolo holandés marca la edad de 16 años o más para su inicio, en el año 2009 la Sociedad Americana de Endocrinología publicó guías de práctica clínica en las que se propone una mayor flexibilidad en la edad de inicio de este tratamiento (directrices copatrocinadas por la Sociedad Europea de Endocrinología, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson-Wilkins y la WPATH) <sup>(6, 10, 32)</sup>. Determinados centros consideran el inicio de la THC a partir de los 14 años pues la espera hasta los 16 años genera en muchos menores alto riesgo psicosocial <sup>(8)</sup>. Por tanto, se recomienda individualizar cada caso, teniendo en cuenta que el desarrollo cognitivo y emocional de un individuo no va ligado de manera objetiva a la edad biológica, por lo que un adolescente con edad inferior a 16 años puede haber adquirido capacidad y madurez suficiente independientemente de haber o no alcanzado la mayoría de edad sanitaria y viceversa. El tratamiento con hormonas sexuales cruzadas de transexuales parece aceptablemente seguro a corto y medio plazo, aunque son necesarios un mayor número de estudios <sup>(33)</sup>.

Los fármacos de elección para la **terapia feminizante** son el 17-beta-estradiol o valerato de estradiol administrados por vía oral cada 24 horas o el 17-beta-estradiol por vía transcutánea (parches) 2 veces por semana, esta última vía con menos experiencia pero de elección ante la presencia de factores de riesgo procoagulantes. Se administran a dosis crecientes cada 6 meses con el fin de simular una pubertad lo más fisiológicamente posible. Comenzando por vía oral con 0,5 mg/día y alcanzando

dosis de 2 mg/día a los 2 años de tratamiento (dosis de mantenimiento en adultos). Si se administra por vía transcutánea se utilizan indistintamente dosis progresivas y equivalentes (2 mg vía oral corresponden aproximadamente a parche de 50 mcg/24h) <sup>(6, 10-12, 23, 28)</sup>. La aparición de efectos secundarios es excepcional, ocasionalmente presentan cefaleas, alteraciones del estado de ánimo o reducción de la talla final. Anecdótica es la aparición de disfunción hepática, hiperprolactinemia o riesgo de tromboembolismo, efectos ligados a dosis más altas y propia de adultos. Se asocian también modificaciones del perfil lipoproteico (aumento de colesterol total, triglicéridos, HDLc) <sup>(5, 21, 22, 34-37)</sup>.

Para la **terapia masculinizante** los fármacos de elección son el Enantato (no disponible en España) o el Cipionato de testosterona, existiendo también alternativas en la vía de administración. La vía intramuscular es la más usada y con la que más experiencia existe pero supone oscilaciones en la concentración de testosterona en sangre y, por ende, más riesgos de efectos secundarios, sobre todo de la tensión arterial y del estado de ánimo. Se administran en dosis crecientes cada 6 meses comenzando con 50 mg IM cada 2-3 semanas hasta alcanzar dosis de 150-250 mg IM cada 2-3 semanas (en función de niveles de testosterona). La alternativa es el uso de Cipionato de testosterona por vía subcutánea administrada cada semana, fuera de ficha técnica y poco empleada pero que permite mayor estabilidad en los niveles de testosterona en sangre y, como consecuencia, menos efectos secundarios. Del mismo modo, las dosis deben incrementarse cada 6 meses, aunque algunos autores realizan antes el cambio. Se comienza por 25 mg/semana SC cada semana hasta llegar a una dosis de mantenimiento (dosis de adultos) de 75-100 mg/semana SC, basándose en los valores de testosterona total. El objetivo son niveles entre 3,5-9 ng/mL, siempre en ausencia de efectos deletéreos que obligarían a disminuir la dosis <sup>(6, 10-12, 22, 28)</sup>. En la adolescencia el efecto secundario más frecuente es la aparición de acné, siendo más esporádicos los casos de dislipemia (aumento de colesterol total y triglicéridos; descenso HDLc), alopecia androgénica y cambios de humor. Aun más ocasional es la aparición de disfunción hepática y síndrome de ovarios poliquísticos, efectos asociados a altas dosis en relación con la edad adulta <sup>(5, 21, 22, 34-38)</sup>.

Antes de iniciar la THC se debe informar al adolescente y a sus padres o tutores legales sobre los cambios corporales que irán experimentando, así como los posibles efectos secundarios. Ambos deben firmar un consentimiento informado. También es importante que las familias y el menor reciban asesoramiento con respecto a los efectos de la fertilidad de los agonistas de la GnRH y las hormonas sexuales cruzadas <sup>(7,8)</sup>.



A partir de los 18 años (mayoría de edad legal) o antes (debido a los previsibles cambios futuros de la legislación actual en nuestro país), se requiere la derivación a una unidad de adultos que valore terapias hormonales diferentes, plantee si se desea fertilidad futura y si realmente se quiere la reasignación sexual desde el punto de vista quirúrgico.

## Pacientes y Métodos

Se describen 56 menores transexuales, con edades situadas entre los 7,1 años y los 17,9 años, seguidos en los servicios de Endocrinología y Paidopsiquiatría de un hospital de tercer nivel durante un periodo de 2 años y 8 meses, recogiendo datos clínicos y analíticos en este periodo. Se presenta la evolución de las características físicas y analíticas observadas en aquellos que se encuentran bajo tratamiento médico, ya sea BP, THC o ambos. Del total de sujetos, el 46% son FtM (26 individuos del total), el 52% son MtF (29 personas del total) y un caso se identifica como sexo neutro.

Ambos servicios médicos (Endocrinología Pediátrica y Paidopsiquiatría) han constituido la unidad multidisciplinar de identidad Género en el niño y adolescente. Se ha establecido un protocolo de actuación diagnóstico-terapéutico en el que se recoge que la edad, el estadio puberal y las características personales son los determinantes que condicionan el inicio y las diferentes opciones de tratamiento, siendo primordial la individualización de cada caso.

En primer lugar, se exige un **diagnóstico** correcto de DG que lo diferencie de otras entidades como la inconformidad de género o el comportamiento de género no normativo, que ocasionalmente son confundidos con DG y no suelen persistir en la edad adulta pues son diagnósticos diferentes. Además, se deben descartar entidades que pudiesen manifestarse de forma similar a una DG sin implicar su presencia (como trastornos adaptativos o trastornos del espectro autista en la infancia, esquizofrenia en adolescentes o adultos, etc.)<sup>(5)</sup>.

La **evaluación endocrinológica inicial** consta de la realización de una historia clínica general y un examen físico riguroso (incluyendo datos antropométricos, ausencia/presencia y descripción de caracteres sexuales secundarios, estadio puberal). La realización de **pruebas complementarias** iniciales tiene lugar en la primera visita o se demora hasta el comienzo del BP si el sujeto se encuentra en estadio prepuberal.

Se solicita:

- Estudio analítico: Hemograma, bioquímica general con función renal y hepática, insulina ba-

sal, HbA1c y perfil lipoproteico (colesterol total, LDLc, HDLc y triglicéridos). En los MtF, si van a iniciar el tratamiento con THC, coagulación básica y un estudio de hipercoagulabilidad.

- Estudio hormonal: FSH, LH, testosterona, estradiol, androstendiona, SDHEA, 17-OH-progesterona, hormonas tiroideas y PRL. Si existen dudas sobre el inicio puberal y se desea el inicio de la frenación de la pubertad, se realiza un test de LHRH.
- Cariotipo, para asegurar el sexo cromosómico, aunque en nuestro estudio no se han encontrado alteraciones cromosómicas de acuerdo con la bibliografía.
- Edad ósea, con el fin de valorar el pronóstico de talla y la adecuación de los tiempos de la THC.
- Ecografía abdomino-pélvica para comprobar integridad anatómica en los FtM y como valoración hepática y biliar ante el tratamiento con estrógenos en los MtF por el riesgo de litiasis biliar.
- Densitometría ósea mediante DEXA (*dual-energy X-ray Absorciometry*).

En cuanto al **seguimiento**, acuden a la consulta cada 3 meses, recogiendo en cada visita datos antropométricos, tensión arterial, caracteres sexuales secundarios y estadio puberal, así como otros cambios físicos o anímicos en relación con el tratamiento. En menores con BP se realizan controles analíticos cada 6-9 meses o antes si existen cambios en la exploración física, solicitando gonadotropinas y hormonas sexuales (testosterona o estradiol). Sin embargo, en los sujetos que se encuentran bajo THC el control analítico (FSH, LH, estradiol, testosterona) se realiza cada 3 meses con el objetivo de controlar posibles efectos secundarios y adecuar la dosis del tratamiento. Además, al menos anualmente, se realiza un estudio analítico completo (hemograma, función renal y hepática, perfil lipoproteico, insulina basal, HbA1c, hormonas tiroideas, PRL, LH, FSH, estradiol o testosterona), coagulación (si realizan tratamiento con THC), densitometría ósea y edad ósea si todavía continúan en crecimiento.

En el momento actual, no se dispone en nuestra unidad de un programa específico para atender a los posibles deseos futuros de descendencia de los menores transexuales, aunque existe una clara intención por parte del equipo de poder ofrecérselo en un corto periodo de tiempo.

## Resultados

Dentro de la totalidad de los sujetos, actualmente 40 de ellos reciben tratamiento. Del resto (16 personas en total): 12 se encuentran en un estadio prepuberal, 2 están pendientes de iniciarlo, en uno el tratamiento con estrógenos está contraindicado (es portador de un injerto renal con pérdida de un injerto previo por trombosis de la vena renal) y en otro la DG no está clara por lo que no se inició ningún tratamiento médico. De los menores que reciben tratamiento: el 47% se encuentra bajo BP (19 sujetos), con THC el 10% (4 sujetos) y con ambos el 43% (17 sujetos).

En cuanto a comorbilidad psiquiátrica en nuestra serie: el 12% sufren ansiedad, el 9% hábito depresivo y el 6% ha presentado intento autolítico.

## Bloqueo Puberal

En nuestro centro, el BP fue iniciado entre los 10 y los 16,4 años. Es de señalar que la mitad de los individuos que realizan actualmente o realizaron tratamiento con BP presentaron edades superiores a 14 años en su primera visita, por lo que la mayoría de los sujetos (71 % de los que realizan tratamiento médico) se encontraban en un estadio puberal avanzado (estadio IV-V) en el momento del inicio del BP. El tiempo de duración con dicha terapia osciló desde un mes (en la última persona que se ha iniciado) hasta los 2,7 años; con una media de 1,2 años. Todos los menores y sus padres/tutores legales fueron informados de los beneficios y de los posibles efectos secundarios del BP, recogiendo la firma del consentimiento informado. Los fármacos empleados fueron los **análogos de la GnRH** (acetato de Leuprolide), prescritos como medicamentos fuera de indicación autorizada (*off-label*). Dentro de los preparados, el de elección en nuestro centro fue el de administración intramuscular cada 28 días (depot de 3,75 mg) por disponer de mayor experiencia, ser más eficaz y actuar más rápido que el preparado trimestral (depot de 11,25 mg).

**Evolución analítica:** Se realizó a los 3 meses del inicio del BP para determinar su eficacia, objetivándose valores de LH menores a 0,5 mUI/mL (a los 3 meses de la administración de los análogos GnRH). Una única persona (recibió el preparado trimestral) presentó cifras superiores (LH de 4 mUI/mL). Además, se registró el descenso del valor medio de estrógenos en sujetos FtM (descenso de un 60% con respecto al valor inicial) y los valores de testosterona se observaron en rango prepuberal en todos los MtF. Transcurridos 6 meses con BP, no se objetivaron cambios en el hemograma, ni en el metabolismo hidrocarbonado ni en el perfil lipoproteico.

**Cambios físicos:** En aquellos en los que se inició el BP en un estadio puberal precoz, la velocidad de crecimiento (tras 6 meses con BP) pasó a corresponder a la fase prepuberal (de media 5,04 cm/año; Rango: 2,2- 6,3 cm/año).

En el 75% de los MtF se observó una regresión del volumen testicular a los 3 meses de tratamiento, reduciéndose en un 25% la mitad del tamaño testicular inicial. En los FtM que presentaban una telarquia II-III al inicio del BP no se objetivó una disminución del volumen mamario y sólo la mitad de los que partieron de una telarquia V regresaron al estadio IV.

**Repercusión psicológica:** A pesar de no disponer de una encuesta de satisfacción protocolizada o cuestionarios, se constató mediante valoración subjetiva que la totalidad de los sujetos consideró positivo el tratamiento con BP con mejoría de la DG.

## THC

La THC, asociada o no a BP, la recibieron 21 personas: 11 fueron tratadas con estrógenos y 10 con testosterona. Se inició entre los 14,2 años (por indicación de Paidopsiquiatría) y los 16,4 años. El rango de duración fue de 1,5 meses a 1,7 años.

El fármaco utilizado para la **terapia feminizante** fue el valerato de estradiol. Se prefirió la vía oral por tener más experiencia, indicándola en el 77% de los sujetos, aunque la vía transcutánea es cada vez más utilizada. En nuestro centro, para la **terapia masculinizante** el fármaco de elección fue Cipionato de testosterona. El 50% de los FtM lo recibieron por vía IM y el 50% restante por vía subcutánea.

Tal como se indicó previamente, el aumento de dosis (terapia feminizante/masculinizante) fue paulatino con el fin de simular una pubertad fisiológica.

**Evolución analítica:** A los 6 meses del comienzo del tratamiento (9 sujetos con THC) se observó aumento del hematocrito, incrementándose un 3,3% el valor medio en los que recibieron testosterona frente a un 0,225% en los que se trataron con estrógenos. Se objetivó también un aumento del colesterol total en todos. En los FtM (terapia con testosterona) HDLc y LDLc aumentaron, los TG (triglicéridos) descendieron. En los MtF (con estrógenos) HDLc se incrementó, LDLc y TG disminuyeron. No se reflejaron cambios en la función hepática, renal, valores de glucosa, insulina, PRL ni en la evolución de la densidad mineral ósea mediante DEXA.

**Cambios físicos:** A los 6 meses se constató un aumento del peso corporal total del 4,9 % en los que recibieron testosterona y una pérdida del 1,29 % en los MtF.

Tabla 1. Cambios físicos en adolescentes transexuales bajo terapia hormonal cruzada.

	Voz	Vello corporal	Vello facial	Nuez	Piel	Acné	Composición corporal	Clítoris
<b>FtM (T)</b>	Aumento de la gravedad desde el 3º mes, modificación progresiva	Incremento del vello en brazos y piernas desde el 3º mes	Bigote escaso a los 3 meses. Incremento a los 9 meses (aparición de vello en mentón y patillas)	Se visualiza a partir de los 9-12 meses	Más grasa desde los 3-6 meses	No severo. Aumento paulatino a partir del 3º mes (en espalda y facial)	Aumento de masa muscular desde el 6º-9º mes (relación con actividad anaeróbica)	Aumento progresivo desde el 3º mes (relación con valores sanguíneos de T)
<b>MtF (E)</b>	Si el paciente presenta voz grave no revierte ni se suaviza	Disminución del vello en brazos y piernas desde el 3º mes	Disminución del vello facial desde los 3-6 meses	-	Más suave desde el 3º mes	Ligera mejoría si existen AP de acné	Aumento del diámetro de la cadera desde el 6º mes	-

FtM: "Female to Male" (de femenino a masculino). MtF: "Male to Female" (de masculino a femenino). T: Testosterona. E: Estrógenos. AP: Antecedentes personales.

En los sujetos **MtF**:

- Tras 6 meses con THC presentaron una regresión del volumen testicular de 5,7 cc de media (rango de 0-8 cc). La mayoría partieron de testes de 18-20 cc, presentando testes de 10-12 cc a los 9 meses de tratamiento. No se constató una disminución del tamaño peneano.
- A los 3 meses de la THC presentaron telarquia en estadio II, alcanzando un grado III a los 9 meses. Únicamente un sujeto alcanzó un estadio IV (tras 9 meses con THC).

En los adolescentes **FtM**:

- El aumento del tamaño del clítoris fue directamente proporcional a los valores sanguíneos de testosterona en sangre.
- La mayoría partieron de un estadio Tanner IV-V, sin observarse una clara regresión de la telarquia en este grupo con la THC. Cuatro fueron sometidos a mastectomía por vía privada.

Además, otros cambios físicos fueron registrados en las sucesivas consultas observando una masculinización/feminización progresiva (Tabla 1).

**Repercusión psicológica:** Aun no contando con un cuestionario de satisfacción formalizado, el 100% afirmaron estar satisfechos con la THC y con los cambios que fueron experimentando, disminuyendo la DG en todos.

## Discusión

En los últimos años, la transexualidad en la infancia y adolescencia ha sufrido una inflexión debido a una mejoría en el respaldo médico-legal y a la mayor aceptación social de la diversidad de género.

El manejo de la DG debe ser multidisciplinar, recomendándose un diagnóstico correcto de DG por el especialista en Salud Mental y la aplicación de protocolos terapéuticos bien estandarizados en unidades especializadas <sup>(39)</sup>.

La mayoría de los adolescentes con DG sufren por los cambios físicos puberales que van experimentando, consiguiéndose un mejor resultado físico y psicológico si el inicio del BP se realiza en fase precoz (estadio Tanner II).

Tal como se mencionó, los **análogos de la GnRH** son los fármacos de elección para el **BP**, considerados efectivos, seguros y reversibles. El preparado mensual muestra más eficacia y rapidez de acción que el trimestral. En nuestra serie todos los que recibieron el mensual presentaron valores de LH <0,5 mUI/mL (determinada a los tres meses del comienzo del tratamiento), lo que confirmó un correcto bloqueo desde el punto de vista analítico. Sin embargo, un sujeto que recibía el trimestral presentó LH de 4 mUI/mL a los 3 meses del inicio, no consiguiéndose en este momento un bloqueo puberal con dicho preparado. En relación con el cese de la menstruación, en los FtM que recibieron el preparado mensual el ciclo menstrual desapareció tras la

primera dosis (salvo en uno que requirió dos dosis) mientras que los que se trataban con el preparado trimestral presentaron dos ciclos menstruales tras recibir la primera dosis. No obstante, todos los MtF presentaron cese de las erecciones tras una dosis de análogos de GnRH tanto con preparados mensuales como trimestrales (con la excepción de un sujeto que requirió la administración del preparado depot 3,75 mg cada 21 días por persistencia de las mismas). Por lo tanto, en nuestro centro se optó por la utilización del preparado mensual en los menores en estadio Tanner II-III por ser más eficaz al inicio. En los adolescentes en un estadio puberal avanzado se valoró principalmente el deseo de la persona, prefiriéndose el mensual en los FtM que deseaban el cese rápido de la menstruación aun encontrándose en un estadio Tanner IV-V.

En relación con los **cambios físicos** observados bajo la terapia con análogos de la GnRH, el volumen testicular se redujo en la mayoría de los MtF y fue independiente del tamaño testicular inicial. En los FtM la regresión del volumen mamario fue escasa.

Respecto a los posibles **efectos secundarios**, no se objetivaron cambios significativos en la pérdida o en la ganancia ponderal ni alteraciones en la composición corporal. Tampoco se observó una reducción de la densidad mineral ósea al año del BP. De acuerdo con la bibliografía no se observaron modificaciones en el perfil lipoproteico, en el hemograma ni en el metabolismo hidrocarbonado. No se constataron síntomas como sofocos, cefaleas, alteración del estado de ánimo en aquellos en los que se inició el BP precozmente.

En todos los menores bajo BP se constató una mejoría subjetiva de la DG. Dicha satisfacción, la relacionaron principalmente con el cese de los ciclos menstruales, así como a la no progresión de los caracteres sexuales secundarios en los que lo iniciaron en fase precoz.

**Otras opciones** para el BP, de las que no disponemos de experiencia en nuestra unidad, son el implante subcutáneo con secreción de 65 mcg de histrelina diaria (de uso extendido en EEUU) <sup>(40, 41)</sup>, el acetato de medroxiprogesterona o los antiandrógenos.

La **THC** fue iniciada en nuestra serie entre los 14,2 años (por indicación de Paidopsiquiatría) y los 16,4 años. Diferentes razones pueden justificar indicarla antes de los 16 años. Actualmente existen algunos estudios publicados sobre tratamientos con hormonas sexuales iniciados antes de los 13,5-14 años en adolescentes con DG <sup>(42)</sup>.

Durante la THC resulta crucial controlar el desarrollo clínico de la pubertad y los parámetros de labo-

ratorio y puesto que se intenta simular una pubertad endógena, se insiste en la realización de un aumento de dosis progresiva.

En nuestro centro, el fármaco utilizado para la terapia feminizante fue valerato de estradiol (vía oral/transcutánea) y para la terapia masculinizante Cipionato de testosterona (vía IM/subcutánea). Los FtM que optaron por la vía subcutánea mostraron un alto grado de satisfacción refiriendo mejoría principalmente en el estado de ánimo y en las alteraciones del sueño, consiguiendo además valores más estables de TA en comparación con la vía IM. El mayor inconveniente de la vía SC fue la periodicidad semanal, pero al administrarla el propio adolescente fue asociada con mayor independencia considerándose por ello más cómoda y accesible.

Con respecto a los **cambios analíticos**, no se observaron en los varones transexuales grandes modificaciones en el aumento del hematocrito. Pese a ello, es uno de los principales efectos secundarios a vigilar en las personas que reciben testosterona exógena. En consonancia con la bibliografía, las modificaciones del perfil lipoproteico fueron favorables para las transexuales MtF que recibieron estrógenos (elevación HDLc, disminución LDLc). Sin embargo, este hecho no les genera un efecto protector en relación con la aparición de riesgos cardiovasculares. La hipertensión arterial, el aumento de la grasa corporal total y/o la modificación del metabolismo hidrocarbonado entre otras, podrían surgir durante la terapia. Dichas alteraciones no fueron objetivadas en nuestros adolescentes. Tampoco se observaron modificaciones en los valores de PRL ni en la función hepática, aunque se insiste en la necesidad de estudios a largo plazo en dichas poblaciones <sup>(42)</sup>.

Asimismo, al inicio del tratamiento y anualmente se realizó una **densitometría ósea** mediante DEXA, sin objetivar cambios significativos en la evolución de la densidad mineral ósea. Tampoco se registraron fracturas ni dolores óseos.

Con respecto al **peso corporal** total, los varones transexuales bajo tratamiento con testosterona lo aumentaron, aunque el incremento de la masa muscular fue variable. El porcentaje de ganancia de masa muscular con respecto al de grasa fue mayor en los que realizaban actividad física, principalmente anaeróbica. Por lo tanto, consideramos recomendable este tipo de actividad en aquellos que deseen un incremento de la musculatura y una conformación corporal más propiamente masculina. En nuestra serie el descenso de peso en los MtF (THC con estrógenos) se pudo atribuir al hecho de que muchas de nuestras adolescentes presentaban una gran preocupación por el rol femenino realizando dietas restrictivas e incrementando su actividad

física, sospechando que dichas acciones pudieran influir en la pérdida de peso a lo largo del tratamiento con estrógenos. Además, el descenso de TG objetivado también en estas adolescentes podría estar en consonancia con dicha interpretación. A excepción de lo anterior, el resto de datos son congruentes con la bibliografía, aunque se precisan estudios a más largo plazo que incluyan un mayor número de sujetos <sup>(42)</sup>.

Los **cambios físicos** observados en ambos sexos fueron graduales, presentándose según la cronología propia de la pubertad. Determinados caracteres secundarios, como en los MtF la presencia de voz grave, la nuez o la anchura de pies y manos, no regresaron tras iniciar la THC. Como era de esperar, la talla final no se modificó con la administración de hormonas sexuales en las personas que presentaban una edad ósea avanzada. En los FtM la aparición del vello corporal y facial, así como la profundización de la voz fue progresiva; la nuez no se comenzó a visualizar hasta el noveno mes de tratamiento. El aumento de clítoris se relacionó claramente con los valores sanguíneos de testosterona, de tal forma que en aquellos que alcanzaron niveles más elevados (9 ng/mL) fue donde se observó un mayor tamaño (longitud del clítoris 2,5 cm). En los MtF la disminución del vello facial/corporal y la suavización de la piel se constató a partir del tercer mes.

En los MtF que recibieron estrógenos el aumento de la telarquia fue progresivo. En muchas ocasiones se objetivó en estas adolescentes un deseo preocupante por dicho cambio físico, pero se aconsejó aplazar el procedimiento quirúrgico (implantación de prótesis mamaria) hasta alcanzar al menos 2-3 años con terapia estrogénica, momento en que se prevé que se conseguirá el efecto máximo.

La regresión de la telarquia en los FtM en estadio puberal avanzado fue escasa, hecho que justifica que muchos de los varones transexuales opten por la mastectomía.

Todos los cambios físicos experimentados por los adolescentes fueron graduales y en ocasiones apareció gran ansiedad por desear finalizar el proceso prontamente, pudiendo precisar de psicoterapia de apoyo en esta fase por tal motivo.

## Conclusión

En los últimos años se ha constado un aumento de la incidencia de DG en Pediatría, estimándose que continuará incrementándose conforme se avance socialmente y se eliminen obstáculos que aún persisten en cuanto a la integración y atención de este colectivo.

El tratamiento médico en niños transexuales (BP y THC) está indicado para aliviar el malestar propio de la DG y por tanto disminuir la comorbilidad psiquiátrica que suele estar asociada. Dicha terapia implica cambios antropométricos, físicos y metabólicos que deben ser conocidos y manejados por un Endocrinólogo Pediátrico en centros de referencia.

La existencia de otras entidades que pueden llevar erróneamente al diagnóstico de DG justifica la recomendación de una evaluación inicial por parte de un experto en salud mental (psicólogo clínico o psiquiatra). De igual forma, es altamente recomendable, la psicoterapia de apoyo y de acompañamiento en el menor, además de una intervención familiar y psicosocial siempre que la familia así lo desee, que incluya al centro educativo.

Nuestro trabajo pretende mostrar los datos obtenidos en nuestra serie hasta la actualidad; no habiéndose encontrado diferencias significativas con el resto de casuísticas publicadas hasta el momento y concluyendo que son necesarios estudios a largo plazo en población pediátrica.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

## Referencias Bibliográficas

1. Winter S, De Cuypere G, Green J, Kane R, Knudson G. The Proposed ICD-11 Gender Incongruence of Childhood Diagnosis: A World Professional Association for Transgender Health Membership Survey. *Arch Sex Behav* 2016; 45(7): 1605-14.
2. Institute of Medicine. The health of lesbian, gay, bisexual, and transgender people: building a foundation for better understanding. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales y del comportamiento. 10ª Ed (CIE-10). Ginebra: Meditor; 1993.
5. [http://www.webpediatrica.com/endocrinoped/protocolo\\_acceso.php?ID=131&CLAVES\\_BUSQUEDA=](http://www.webpediatrica.com/endocrinoped/protocolo_acceso.php?ID=131&CLAVES_BUSQUEDA=) (Último acceso septiembre de 2017).



6. Shumer DE, Spack NP. Current management of gender identity disorder in childhood and adolescence: guidelines, barriers and areas of controversy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(1):69-73.
7. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis PT, DeCuypere G, Feldman J, et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *Int J Transgend* 2012;13(4): 165-232.
8. Daniel E. Shumer, Natalie J. Nokoff, Norman P. Spack. Advances in the care of Transgender Children and Adolescents. *Advances in Pediatrics* 2016;63:79-102.
9. Esteva IDA, Martínez-Tudela J, Gómez Gil E. Disforia de género en infancia y adolescencia. Controversias en Endocrinología Pediátrica, XIX Curso de Formación de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pulso ediciones, S.L. Málaga; 2013. p. 101-7.
10. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Delemarrevan deWaal HA, Gooren LJ, Meyer WJ, Spack NP et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9): 3132-54.
11. Hembree WC. Management of juvenile gender dysphoria. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(6):559-64.
12. Spack NP, Edwards-Leeper L, Feldman HA, Leibowitz S, Mandel F, Diamond DA, et al. Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. *Pediatrics* 2012;129(3):418-25.
13. 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.
14. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels B, Beekman, A.J., Cohen-Kettenis PT. Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: a quantitative follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:582-90.
15. Johanna Olson, Robert Garofalo. The Peripubertal Gender-Dysphoric Child: Puberty Suppression and Treatment Paradigms. *Pediatr Ann.* 2014;43 (6):e132-e137).
16. Bradford J, Reisner SL, Honnold JA, Xavier J. Experiences of transgender-related discrimination and implications for health: results from the Virginia Transgender Health Initiative Study. *Am J Public Health* 2013;103(10):1820-9.
17. Grant JM, Mottet LA, Tanis JD, Herman JL, Harrison J, Keisling M. National transgender discrimination survey report on health and health care. Washington, DC: National Center for Transgender Equality; National Gay and Lesbian Task Force; 2010.
18. Grossman A, D'Augelli A. Transgender youth and life-threatening behaviors. *Suicide Life Threat Behav* 2007;37(5):527-37.
19. Nuttbrock L, Hwahng S, Bockting W, Rosenblum A, Mason M, Macri M, et al. Psychiatric impact of gender-related abuse across the life course of male-to-female transgender persons. *J Sex Res* 2010;47(1):12-23.
20. Olson J, Schrager S, Belzer M, Simons LK, Clark LF. Baseline physiologic and psychosocial characteristics of transgender youth seeking care for gender dysphoria. *J Adolesc Health* 2015;57(4):374-80.
21. Hewitt JK, Paul C, Kasiannan P, Grover SR, Newman LK, Warne GL. Hormone treatment of gender identity disorder in a cohort of children and adolescents. *Med J Aust.* 2012;196(9):578-81.
22. Khatchadourian K, Amed S, Metzger DL. Clinical management of youth with gender dysphoria in Vancouver. *J Pediatr* 2014;164(4):906-11.
23. Rosenthal SM. Approach to the patient: transgender youth: endocrine considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4379-89.
24. e Vreis A, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender dysphoria in children and adolescents: the Dutch approach. *J Homosex* 2012;59:301-20.
25. Stevens J, Gomez-Lobo V, Pine-Twaddell, E. Insurance Coverage of Puberty Blocker Therapies for Transgender Youth. *Pediatrics* 2015; 136 (6).
26. Tishelman AC, Kaufman R, Edwards-Leeper L, Mandel FH, Shumer DE, Spack NP. Serving Transgender Youth: Challenges, Dilemmas and Clinical Examples. *Prof Psychol Res Pr.* 2015; 46 (1): 37-45.
27. Cohen-Kettenis PT, Klink D. Adolescents with gender dysphoria. *Best Practice & Research*

- Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015; 29: 485-495.
28. De Vries ALC, Steensma TD, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med* 2011;8: 2276-83.
29. Norman P. Spack Management of Transgenderism. *JAMA* 2013;309 (5).
30. Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF, et al. Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986;7(1):24-33.
31. Delemarre-van deWall HA, Cohen-Kettenis PT. Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol* 2006;155(Suppl 1):S131-7.
32. Shumer DE, Spack NP. Transgender medicine: long-term outcomes from "the Dutch model". *Nat Rev Urol*. 2015; 12 (1): 12-13.
33. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:19-25.
34. Domínguez E, Becerra-Fernández A, Martín-Lázaro JF, Lucio MJ. Tratamiento hormonal para reasignación de sexo en 402 transexuales durante 24 meses: Modificaciones antropométricas y metabólicas. *Endocrinol Nutr* 2005; 52:102.
35. Elamin M, Garcia M, Murad M, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(1):1-10.
36. Elbers J, Giltay E, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(5):562-71.
37. Asscheman H, Giltay E, Megens J, de Ronde WP, van Trotsenburg MA, Gooren LJ, et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4): 635-42.
38. Guerrero Fernández J, Barreda Bonis AC, González Casado I. Pros y contras de los tratamientos hormonales desde el punto de vista de la endocrinología pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6 (Supl 2):45-51.
39. Esteva I, Asenjo N, Hurtado F, Fernández-Rodríguez M, Fernández-Rodríguez, Vidal Hage-meijer A, et al. 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). *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015; 6 (1): 45-49.
40. Eugster EA. Experience with the Histrelin Implant in Pediatric Patients. *Advanced Therapies in Pediatric Endocrinology and Diabetology. Endocr Dev* 2016; 30: 54-59.
41. Davis JS, Alkhoury F, Burnweit C. Surgical and anesthetic considerations in histrelin capsule implantation for the treatment of precocious puberty. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014; 49 (5): 807-810.
42. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric /Gender-Incongruent Persons: an Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (11): 1-35.

# Aplicación del programa “Niños en movimiento” a nivel de una comarca: primeros datos

## Application of “Niños en movimiento” programme in a county: first results

Eneritz Lizarralde Atristain<sup>1</sup>, Laura Herrero Garcia<sup>1</sup>, Patricia Del Rio Martinez<sup>1</sup>, Ainhoa Ibarguren Bastarrika<sup>1</sup>, Elena Martinez Peña<sup>2</sup>, Jone Arrate Losa<sup>2</sup>, Leyre Gravina Alfonso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Pediatría. Hospital De Mendaro. Mendaro, Guipuzcoa*

<sup>2</sup>*Departamento De Enfermería. Facultad De Enfermería Y Medicina. Upv/Ehu. Leioa, Vizcaya*

### Resumen

**Introducción:** La obesidad infantil constituye un problema de salud pública tanto por su prevalencia, como por la repercusión orgánica y psicosocial que produce, siendo difícil abordarla por su origen multifactorial. **Objetivo:** Analizar cambios en el nivel de obesidad, en estilos de vida y emocionalidad de niños de 7 a 12 años con sobrepeso/obesidad tras aplicación del programa “Niñ@s en movimiento”. **Método:** Reclutamiento desde octubre de 2013 en la comarca Bajo Deba (Guipúzcoa). Criterios de inclusión: Edad 7-12 años, sobrepeso/obesidad/obesidad importante de causa no orgánica; familias concienciadas y con posibilidad de asistencia. Variables pre- post intervención: peso, talla, índice de masa corporal-SDS (IMC-SDS), perímetro cintura/cadera, conocimientos de nutrición y calidad de su dieta, ejercicio, percepción corporal y emocionalidad. **Resultados:** La intervención se realizó en 25 niños/as con edad media de 10,4 años, entre septiembre de 2015 y septiembre de 2016. Al comenzar 24% tenían sobrepeso, 36% obesidad y 40% obesidad importante. Tras 12 semanas de seguimiento, 2 niños previamente con sobrepeso alcan-

zaron normopeso, la obesidad disminuyó un 28% y obesidad importante un 32%. El valor medio del IMC-SDS pasó de 2,91 a 2,42. Mejoraron también la adhesión a la dieta mediterránea y el conocimiento de hábitos de vida saludables, aumentaron las horas de actividad física y disminuyeron los rasgos de depresión. **Conclusiones:** En el 88% de los participantes disminuye el IMC-SDS al finalizar el programa de 12 semanas, mejorando su estilo de vida y situación emocional. Sin embargo, es necesario un mayor tamaño muestral y seguimiento para obtener resultados concluyentes sobre la efectividad del programa.

**Palabras clave:** *obesidad, sobrepeso, niños, alimentación*

### Abstract

**Introduction:** Child obesity has become a Public Health problem due to its high prevalence and related organic and psychosocial consequences. At the same time, it involves a difficult management because of its multifactorial origin. **Objective:** The aim was to analyse changes in obesity level, life style and emotionality in overweight/obese children aged 7 to 12 years after the application of the program “Niñ@s en movimiento”. **Methods:** The recruitment began in October 2013 in the Bajo Deba County (Guipúzcoa). Inclusion criteria: Aged 7-12 years, non-organic origin overweight/obesity/severe obesity; responsible families with attendance possibilities. Pre- post intervention variables: weight,

### Correspondencia:

Eneritz Lizarralde Atristain,  
Pediatría, Hospital de Mendaro,  
Mendarozabal S/N, 20850, Mendaro, Guipuzcoa,  
Tel: 943032800  
E-Mail: Eneritz.Lizarraldeatristain@Osakidetza.Eus  
E-Mail: E.Lizarralde85@Gmail.Com

height, standard deviation adjusted body mass index (BMI-SDS), waist/hip perimeter, nutrition and diet quality knowledge, exercise, corporal perception and emotionality. **Results:** The intervention was carried out in 25 children, with mean age 10.4 years, between September 2015 and September 2016. Initially 24% were overweight, 36% obese and 40% had severe obesity. After 12 weeks of follow-up, 2 overweight children achieved normal weight, and obesity and severe obesity decreased 28% and 32%, respectively. Mean BMI-SDS value also decreased from 2.91 to 2.42. Moreover, adherence to Mediterranean diet, knowledge about health habits and hours spent doing physical activity improved and depression features decreased. **Conclusions:** In 88% of participants BMI-SDS decreased at the end of the program and their life style and emotional situation also improved. However, a greater sample and longer follow-up would be necessary in order to conclude generalizable results related to the program effectiveness.

*Key Words:* **obesity, overweight, children, diet**

## Introducción

El exceso de peso infantil (EPI) que incluye sobrepeso y obesidad constituye un problema de salud pública hasta el punto de ser denominada la epidemia del siglo XXI. Según United States Preventive Services Task Force (USPSTF) las tasas generales de niños y adolescentes con EPI se han estabilizado en la última década, después de haber estado incrementándose continuamente en los últimos 30 años, aunque todavía en ciertas subpoblaciones americanas (africanas, hispanas) las tasas de obesidad continúan creciendo <sup>(1)</sup>.

En España, los estudios muestran una prevalencia cercana al 40% de sobrepeso y obesidad en conjunto, estable en los últimos años <sup>(2,4)</sup>. En el estudio Aladino de 2015 <sup>(4)</sup>, llevado a cabo en niños y niñas de 6 a 9 años, la prevalencia de sobrepeso fue del 23,2% y la de obesidad del 18,1% (utilizando los estándares de crecimiento de la OMS). Se observó una disminución significativa en la prevalencia de sobrepeso con respecto a los resultados del estudio del año 2013 <sup>(3)</sup>, no así en los datos de obesidad. En la comarca Bajo Deba en Guipúzcoa (España), los registros del sistema de información de Atención Primaria del Sistema Vasco de Salud, a fecha 15 de marzo de 2017, indican que de los casi 4000 niños con edades comprendidas entre 7 y 12 años, el 7,5% presenta sobrepeso y obesidad el 10,5%, con predominio de mujeres (57%) en estos grupos.

El EPI es un desafío no sólo a nivel sanitario, sino también social debido a las repercusiones orgáni-

cas y psicosociales que produce. Sin intervención, estos niños/as se mantendrían obesos durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta, y desarrollarían comorbilidad en edades tempranas, tales como asma, apnea obstructiva del sueño, problemas ortopédicos, alteraciones cardiovasculares y metabólicas (hipertensión, dislipemias y resistencia a la insulina). Pero además, los niños y adolescentes con obesidad tienen mayor grado de depresión y ansiedad, baja autoestima y alteración de su imagen corporal, lo que dificulta la relación con sus iguales. Los niños/as con obesidad y sus padres refieren una baja calidad de vida con datos equiparables a las familias con niños con cáncer; la morbilidad psicológica aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres <sup>(5)</sup>. Los problemas psicológicos son la piedra angular sobre la que la obesidad tiende a mantenerse y autopropetarse.

Las principales causas del aumento de la obesidad en la población son el deterioro de los hábitos saludables, como llevar una dieta poco equilibrada y un estilo de vida sedentario <sup>(6)</sup>, excluyendo los factores no modificables como los genéticos y endocrinos que suponen menos del 1% <sup>(7)</sup>.

Al tratarse de un problema multifactorial, las pautas nutricionales recomendadas en las consultas dadas de forma aislada parecen insuficientes, siendo necesario implementar nuevas intervenciones de salud que incluyan tanto a los niños/as como a sus padres, con un enfoque global (alimentación, ejercicio, emocionalidad), para lograr disminuir este importante problema. Las intervenciones que incluyen a la familia en primera línea del tratamiento, así como, las que se inician en edades tempranas, han demostrado ser las más eficaces <sup>(1,8,9)</sup>. Según la USPSTF, intervenciones conductuales intensivas de 26 horas o más de duración dirigidas a niños mayores de 6 años con obesidad, consiguen una reducción del peso <sup>(1)</sup>. El programa "Niñ@s en movimiento" fue puesto en marcha en el Hospital Vall d'Hebron en el año 2005 con una experiencia en más de 200 niños. La novedad del programa es que ofrece un abordaje integral de los problemas relacionados con la obesidad: hábitos alimentarios, factores emocionales y estilos de vida. Los resultados publicados muestran que la aplicación del programa ha logrado una disminución del índice de masa corporal (IMC), un aumento de la calidad de la dieta mediterránea y una disminución de los rasgos de ansiedad y depresión <sup>(10)</sup>, con mantenimiento de los resultados al año de terminar el programa <sup>(11)</sup>.

El objetivo de este estudio es analizar los cambios en el nivel de obesidad y en el estilo de vida en niños de 7 a 12 años con EPI en la comarca Bajo Deba en Guipúzcoa (España) a las 12 semanas de completar el programa "Niñ@s en movimiento".

## Pacientes y método

La captación de los pacientes se realizó de forma continua desde octubre de 2013 en los 7 centros de salud de la comarca Bajo Deba y las consultas pediátricas del Hospital de Mendara (Guipúzcoa, España). Fueron incluidos en el estudio los niños y niñas de entre 7 y 12 años con sobrepeso ( $\text{IMC-SDS} > +1 \leq +2 \text{ SDS}$ ), obesidad ( $\text{IMC-SDS} > +2 \leq +3 \text{ SDS}$ ) u obesidad importante ( $\text{IMC-SDS} > +3 \text{ SDS}$ ) según los valores de IMC-SDS para sexo y edad siguiendo las gráficas de la Fundación Orbegozo<sup>(12)</sup> cuyas familias estuvieran concienciadas y tuvieran posibilidad de seguimiento. Se excluyeron los pacientes con obesidad justificada por causa orgánica. Los padres y pacientes recibieron la información correspondiente y aceptaron participar voluntariamente en el programa. Los motivos de no iniciar el programa fueron la incompatibilidad con horarios laborales de los padres, coincidencia con actividades extraescolares de los niños y la barrera idiomática.

## Intervención educativa

El programa "Niñ@s en movimiento" va dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad y a su entorno familiar, centra su atención en los aspectos emocionales, estilos de vida y nutricionales que están en el origen de la obesidad infantil, abordando y trabajando temas como: publicidad engañosa, asertividad, autoestima, sedentarismo o alimentación saludable. Utiliza técnicas cognitivo-conductuales y afectivas. Se lleva a cabo en formato grupal (6-7 niños/grupo), y se desarrolla en 2 espacios simultáneos y separados, uno para los niños y otro para los familiares, donde se analizan y expresan conceptos y emociones relacionados con la obesidad y sus consecuencias a corto y largo plazo. Se desarrolla en sesiones de 90 minutos de duración una vez a la semana durante 11 semanas y cuenta con material didáctico para los niños, la familia y el educador<sup>(10,11)</sup>. La intervención se llevó a cabo entre septiembre 2015 y septiembre de 2016, en 4 grupos definidos en función del rango de edad ( $\pm 2$  años) y lugar de residencia de los participantes.

## Variables

Se evaluaron en todos los niños/as variables sociodemográficas, antropométricas (peso, talla, IMC-SDS, circunferencia de cintura y cadera), dietéticas, de actividad física y psicológicas (ansiedad y depresión). El registro de los datos antropométricos se realizó de manera ambulatoria, por parte del enfermero/a de atención primaria tras una formación reglada. Se realizaron mediciones antes de iniciar la intervención y al finalizar (0 y 12 semanas). El

resto de las variables de estilo de vida y emocionalidad se recogieron a través de la realización de test estandarizados presentes en un cuadernillo de recogida de datos que se rellenaron pre y postintervención. La alimentación se valoró midiendo la calidad de la dieta mediterránea (test Kidmed)<sup>(13)</sup> y se realizó un registro para comprobar los conocimientos sobre alimentación del menor utilizando preguntas propias del material didáctico que se utiliza durante la intervención, medido antes y después (test ¿qué sabes de?). El nivel de actividad física se midió mediante el test Inta<sup>(14,15)</sup> y el bienestar emocional se valoró mediante el grado de depresión (test IDER)<sup>(16)</sup> y de satisfacción de la imagen corporal del menor (test SIC)<sup>(17)</sup>.

La comparación de los resultados pre- y postintervención en términos estadísticos se realizó mediante el estadístico T de Student para muestras pareadas en el caso de las variables que seguían una distribución normal y mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon en los demás casos. El nivel de significación estadística aplicado en todos los análisis fue del 5% y SPSS v.23.0 fue el software utilizado para el análisis.

## Resultados

Un total de 26 niños/as y sus familias aceptaron participar en el curso correspondiente a la intervención. Fue excluido del análisis un único niño que no completó el seguimiento de 12 meses. Los niños a estudio tenían una edad media de 10,4 años y eran en su mayoría varones (68%). En la tabla 1 se muestran los datos antropométricos iniciales.

Al comenzar el programa 6 niños tenían sobrepeso (24%), 9 obesidad (36%) y 10 obesidad importante (40%). Al finalizarlo, disminuyó el número de pacientes con obesidad a 7 niños (28%) y a 8 (32%) los niños con obesidad importante, además, 2 niños (8%) alcanzaron normopeso (Figura 1). En consecuencia, aumentó el número de niños con sobrepeso de 6 (24%) a 8 (32%). El 88% de los participantes disminuyeron su IMC-SDS al finalizar el programa (Figura 2). De hecho, el valor medio del IMC e IMC-SDS al finalizar el programa fue significativamente menor que al inicio, pasando de 26,11 (2,91 SDS) inicial a 25,06 (2,42 SDS). Asimismo, disminuyeron significativamente los perímetros de cintura y cadera (Tabla 2).

Tras la intervención mejoró de forma significativa tanto la calidad de la dieta mediterránea medida mediante el índice KIDMED, que incrementó 2,3 puntos de media (de 8 a 10,3), como el conocimiento acerca de los hábitos de vida saludables que pasó de una puntuación previa de 14 (escala de 0 a 20) a 17,9 puntos, lo que supone un incremento del



Tabla 1. Características de los participantes al iniciar el programa por sexo.

		Media	DE	Mínimo	Máximo
<b>Total (N = 25)</b>	EDAD (años)	10,12	1,30	8,00	12,00
	PESO (kg)	57,87	11,29	40,60	88,40
	TALLA (cm)	1,48	0,08	1,34	1,63
	IMC (kg/m2)	26,11	3,09	21,89	33,35
	IMC-SDS	2,91	1,13	1,21	5,50
	CINTURA (cm)	84,72	10,05	65,00	107,00
	CADERA (cm) (N=24)	93,46	8,22	81,00	109,00
	ICC (N=24)	0,91	0,09	0,73	1,09
<b>Niños (N = 16)</b>	EDAD (años)	10,44	1,21	8,00	13,00
	PESO (kg)	59,94	11,51	47,50	88,40
	TALLA (cm)	1,51	0,07	1,42	1,63
	IMC (kg/m2)	26,25	3,38	21,89	3,35
	IMC-SDS	2,62	1,11	1,21	5,46
	CINTURA (cm)	87,22	10,49	74,50	107,00
	CADERA (cm) (N=15)	93,60	8,23	82,00	109,00
	ICC (N=15)	0,94	0,07	0,82	1,09
<b>Niñas (N = 9)</b>	EDAD (años)	9,56	1,33	8,00	12,00
	PESO (kg)	54,20	10,52	40,60	71,70
	TALLA (cm)	1,44	0,08	1,35	1,57
	IMC (kg/m2)	25,85	2,65	21,95	29,84
	IMC-SDS	3,43	1,04	2,22	5,50
	CINTURA (cm)	80,28	7,86	65,00	90,00
	CADERA (cm)	93,22	8,70	81,00	109,00
	ICC	0,86	0,09	0,73	1,01

Tabla 2. Variables de medida de la obesidad pre y post-intervención.

		Media	DE	P
<b>PESO (kg)</b>	Inicio	57,87	2,26	
	fin	56,56	2,41	0,001
<b>IMC (kg/m2)</b>	Inicio	26,11	0,62	
	fin	25,06	0,67	< 0,001
<b>IMC-SDS</b>	Inicio	2,91	0,23	
	Fin	2,42	0,23	< 0,001
<b>Cintura (cm)</b>	Inicio	85,00	2,07	
	Fin	82,25	2,00	0,010
<b>Cadera (cm)</b>	Inicio	93,46	1,68	
	Fin	91,77	2,01	0,015
<b>ICC</b>	Inicio	0,91	0,17	
	Fin	0,86	0,04	0,207

27,8% (Tabla 3). Es más, al finalizar el programa los participantes dedicaban más horas a la realización de actividad física (de 4,5 horas/día a 5,6 horas/día;  $p < 0,05$ ) y hubo una mejora significativa en la nota global que los niños daban a su cuerpo, aumentando la nota media del 6,8 inicial al 8,4. En cuanto a los rasgos de depresión/ansiedad también se observó una mejora significativa con un decremento en la puntuación del test IDER del 14,3% (Tabla 3).

## Discusión

La aplicación del programa “Niñ@s en movimiento” a nivel comarcal, incide de manera positiva en los participantes, disminuyendo el IMC-SDS en el 88% de los niños, mejorando el estilo de vida y su situación emocional. Nuestros resultados fueron concordantes con resultados publicados con anterioridad<sup>(10)</sup>. A pesar de que el programa no llega a ser com-

Figura 1. Distribución del IMC pre y post-intervención.

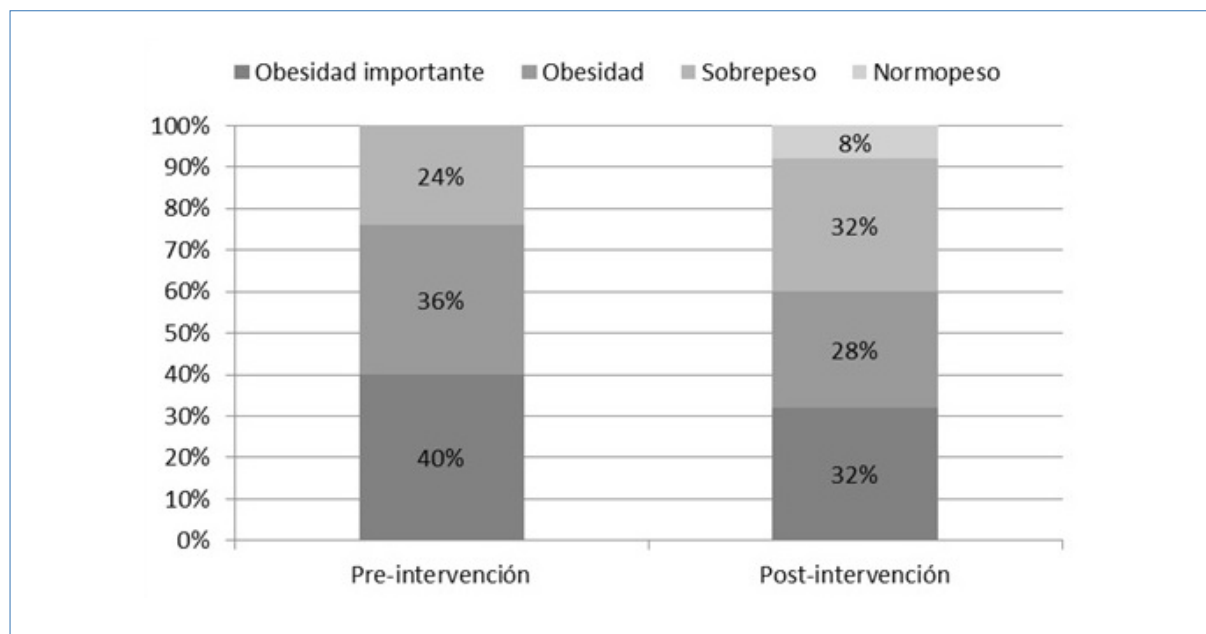
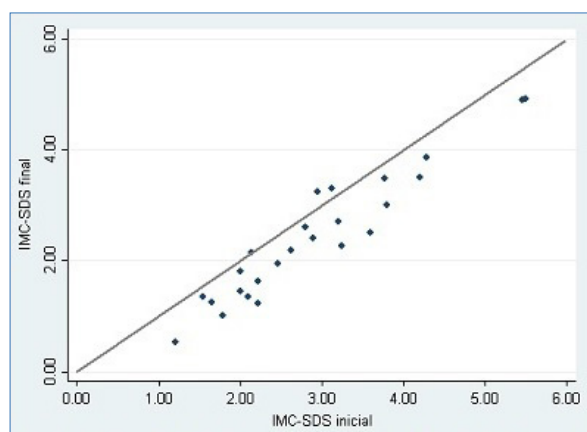


Figura 2. SDS de IMC antes y después de la intervención.



NOTA: Los puntos situados por debajo de la línea indican que la IMC-SDS ha disminuido, los que están sobre la línea no han varado y los que están por encima han aumentado.

Tabla 3. Variables psicosociales pre y post-intervención.

		Media	DE	P
Nivel de conocimiento	Inicio	14,04	0,42	
	Fin	17,91	0,23	< 0,001
Calidad de la dieta mediterránea	Inicio	8,00	0,41	
	Fin	10,33	0,34	< 0,001
Actividad física	Inicio	4,59	0,26	
	Fin	5,68	0,31	0,018
Rasgo de depresión/ansiedad	Inicio	29,25	1,65	
	Fin	25,05	0,97	0,003
Autopercepción corporal	Inicio	6,76	0,71	
	Fin	8,35	0,37	0,024

pletamente satisfactorio en todos los participantes, nuestros datos muestran que los niños con sobrepeso u obesidad tras la aplicación del programa presentan una mejoría en su patrón de alimentación y disminuyen las tendencias ansiosas y depresivas. Sería conveniente contemplar si los resultados a largo plazo se mantienen, siendo necesario diseñar un tratamiento individualizado para las familias que responden de forma deficiente.

La aplicación del programa mejoró de forma significativa la calidad de la dieta. Al inicio de la intervención los niños presentaban un índice Kidmed medio de 8 que corresponde a una dieta mediterránea óp-

tima, equiparable a menores normopesos de diferentes países de Europa <sup>(18)</sup>. A pesar de ello, el 40% de los participantes tenían una dieta de muy baja calidad o con necesidad de mejorar. Tras realizar el programa tan solo un participante presentaba un índice de dieta mediterránea con necesidad de mejora.

Es más, a pesar de que diferentes metanálisis han mostrado que la actividad física de los menores disminuye el IMC muy discretamente <sup>(19,20)</sup> uno de los pilares de este programa es la promoción de la actividad física, estimulando la realización de deporte estructurado 3 veces por semana, aumentando la

actividad física cotidiana y disminuyendo las horas de inactividad (juegos de ordenador, televisión). El sedentarismo, así como ver la televisión más de 2 horas al día o disponer de televisión u ordenador en la habitación, han sido relacionados con la obesidad <sup>(4)</sup>. Los datos obtenidos en nuestro estudio muestran que los participantes aumentan las horas dedicadas a la actividad física disminuyendo el sedentarismo, siendo resultados equiparables a otros programas de salud como el programa Nereu realizado en Cataluña <sup>(21)</sup> o el programa Watch It aplicado en Reino Unido <sup>(22)</sup>.

“Niñ@s en movimiento” es un programa de reeducación conductual, que promueve una alimentación normocalórica y equilibrada, sin perseguir disminuciones rápidas del IMC, sino que éstas se plantean a medio y largo plazo. Es por eso que, a pesar de que en este trabajo presentamos únicamente los datos tras las 12 semanas de intervención, el seguimiento de los grupos continúa hasta los 2 años, con contacto mensual inicialmente, luego de forma trimestral hasta finalizar el primer año y el último control tras 2 años de finalizar el programa.

Debido a la baja adherencia a los tratamientos de obesidad que muestran varios estudios <sup>(9,23)</sup>, la prevención puede suponer un enfoque más eficaz. En los últimos años, se está haciendo hincapié en que los eventos que ocurren en los llamados 1000 primeros días de vida (desde la concepción hasta los 2 años de edad), generan cambios permanentes en el metabolismo <sup>(6)</sup>. Por ello, dentro de la estrategia de prevención de la obesidad infantil se encuentra incentivar un adecuado control nutricional de las embarazadas, mantener la lactancia materna como alimentación exclusiva hasta los 6 meses de vida, evitar el exceso de proteínas animales e incluir alimentos sólidos de forma progresiva dentro de una dieta variada, además de disminuir la cantidad de azúcares simples y realizar control de la ganancia ponderal desde atención primaria inculcando estilos de vida saludables en toda la familia para evitar el sedentarismo <sup>(23,24)</sup>.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que los niños que han participado en el programa son aquellos cuyos padres y ellos mismos estaban muy motivados. Esto unido al reducido tamaño muestral, dificulta la generalización de los resultados obtenidos al total de la población de niños con EPI. También se debe considerar que aunque el IMC es un indicador ampliamente aceptado y utilizado en los estudios epidemiológicos de prevalencia de la obesidad, no deja de ser un indicador indirecto. En este estudio se consideró que un niño era obeso cuando el IMC-SDS era mayor que + 2 SDS según las tablas de la Fundación Orbegozo definidas por sexo y edad <sup>(12)</sup> y que tenía sobrepeso si el IMC-SDS estaba situado entre + 1 SDS y +2 SDS. Sin embargo,

no ha sido este el único indicador utilizado para medir la efectividad de la intervención, también se ha observado una notable mejoría en los niños con respecto a los hábitos relacionados con la alimentación y la actividad física, así como con los aspectos emocionales.

Por otro lado, la ausencia de grupo control no permite determinar si los cambios antropométricos y de hábitos saludables producidos en los menores y sus progenitores se deben exclusivamente a su participación en el programa. Esta limitación está siendo actualmente subsanada mediante la configuración de un grupo control (de mismo rango de edad, sexo y con sobrepeso/obesidad) que permita comparar los resultados antropométricos y de hábitos saludables entre ambos grupos.

Finalmente, debido al poco tiempo transcurrido desde la finalización del programa, aún no han podido recogerse y analizarse los datos del posterior seguimiento que permitan determinar si los cambios antropométricos y de hábitos saludables observados tras la participación en “Niñ@s en Movimiento” se mantienen en el tiempo.

## Conclusiones

Tras la aplicación de un programa multicomponente con intervenciones conductuales intensivas y que incluye a las familias como el programa “Niñ@s en movimiento” en la comarca Bajo Deba, se reduce el IMC en el 88% de los participantes. Además se consigue mejoría en su estilo de vida y situación emocional a las 12 semanas de intervención. Sin embargo, es necesario un aumento del tamaño muestral, además de un seguimiento a largo plazo y compararlo con un grupo control para obtener resultados concluyentes sobre la efectividad del programa.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

## Referencias Bibliográficas

1. US Preventive Services Task Force. Screening for obesity in children and adolescents. US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2017;317 (23):2417-2426. doi: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.6803>.
2. Sánchez-Cruz JJ, Jimenez-Moleón JJ, Fernandez-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de

- obesidad infantil y juvenil en España en 2012. *Rev.Esp cardiol* 2013; 66(5): 371-376.
3. Estudio ALADINO 2013: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2013. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2014.
4. 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.
5. William J K. Comorbidities and complications of obesity in children and adolescents. [internet]. Uptodate, agosto 2017 (revisado agosto 2017). Disponible en: [www.uptodate.com/](http://www.uptodate.com/) (acceso el 20 de agosto 2017)
6. Cordero Sánchez P, Milagro Y, Campión Zabalza F, Martínez Hernández J. Epigenética nutricional: una pieza clave en el rompecabezas de la obesidad. *Revista Española de Obesidad* 2010; 8 (1):10-20.
7. William J K. Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents. [internet]. Uptodate, agosto 2017 (revisado agosto 2017). Disponible en: [www.uptodate.com/](http://www.uptodate.com/) (acceso el 20 de agosto 2017)
8. Altman M, Wilfley DE. Evidence Uptodate on the treatment of overweight and obesity in children and adolescence. *Journal of clinical child and adolescent psychology*. 2015; 44:4, 521-537. Doi: <https://dx.doi.org/10.1080/15374416.2014.963854>.
9. Rajmil L, Bel J, Clofent R, Cabezas C, Castell C, Espallargues M. Intervenciones clínicas en sobrepeso y obesidad: revisión sistemática de la literatura 2009-2014. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86 (4): 197-212.
10. Gussinyer S, Garcia-Reyna NI, Carrascosa A, Gussinyer M, Yeste D, Clemente M, Albu M. Cambios antropométricos, dietéticos y psicológicos tras la aplicación del programa "Niños en movimiento" en la obesidad infantil. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(7):245-9.
11. García Reyna NI. Niños en movimiento: tratamiento de la obesidad infantil, una nueva forma de abordar un viejo problema. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría. 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p.65-77.
12. Fernandez, C; Lorenzo, H; Vrotsou, K; Aresti, U; Rica, I; Sanchez, E. Estudio de crecimiento de Bilbao. Curvas y Tablas de crecimiento (estudio transversal). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Faustino Orbegoiz Eizaguirre. Edición 2011.
13. Serra-Majem LI, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutrition* 2004;7(7):931-5.
14. Claude Godard M, Rodriguez MP, Lera , L, Salazar G, Burrows R. Valor de un test clínico para evaluar la actividad física en niños. *Rev Med Chile* 2008;136:1155-1162.
15. Booth, M.L. Assessment of Physical Activity: An International Perspective. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 2000; 71 (2): s114-20.
16. Spielberger C, Buéla-Casal G, Agudelo D. Inventario de Depresión Estado/Rasgo (IDER). Madrid: TEA Ediciones; 2008.
17. Raich R, Mora M, Soler A, Ávila C, Clos I, Zapater L. Adaptación de un instrumento de evaluación de la insatisfacción corporal. *Clínica y Salud*. 1996; 1(7): 51-66.
18. Tognon G, Hebestreit A, Lanfer A, Moreno LA, Pala V, Siani A, et al. Mediterranean diet, overweight and body composition in children from eight European countries: cross-sectional and prospective results from the IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24(2):205-13.
19. Kelley GA, Kelley KS, Pate RR. Effects of exercise on BMI z-score in overweight and obese children and adolescents: a systematic review with meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2014; 14:225.
20. Friedrich RR, Schuch I, Wagner MB. Effect of interventions on the body mass index of school-age students. *Rev Saude Publica*. 2012; 4(3):551-60.
21. Serra-Paya N, Ensenyat A, Real J, Castro-Viñuales I, Zapata A, Galindo G, et al. Evaluation of a family intervention programme for the treatment of overweight and obese children (Nereu Programme): a randomized clinical trial study protocol. *BMC Public Health*. 2013;23 (13):1000.
22. Bryant M, Farrin A, Christie D, Jebb SA, Cooper AR, Rudolf M. Results of a feasibility randomi-

- sed controlled trial (RCT) for WATCH IT: a programme for obese children and adolescents. Clin Trials. 2011; 8(6):755-64.
23. Díaz Martín JJ. Obesidad Infantil: ¿prevención o tratamiento?. An Pediatr (Barc). 2017; 86(4):173-175.
24. Colore Revuelta J. Prevención de la obesidad infantil. En recomendaciones Previnfad/PAPPS [en línea]. Actualizado octubre 2004. Disponible en <http://previnfad.aepap.org/monografia/obesidad>



# Prescripción de medicamentos bajo condiciones no autorizadas en su ficha técnica en endocrinología pediátrica

## Prescribing a drug off-label, in Pediatric Endocrinology

Gertrudis Martí-Aromir<sup>1</sup>, Pilar Terradas-Mercader<sup>2</sup>, M. Victoria Borrás-Pérez<sup>3</sup>, Elizabeth Blandini-Cardón<sup>4</sup>, Lidia Castro-Feijóo<sup>5</sup>, María Chueca-Guindulain<sup>6</sup>, Ignacio Díez-López<sup>7</sup>, M. Teresa Muñoz-Calvo<sup>8</sup>, Isolina Riaño-Galán<sup>9</sup>, M. Ángeles Donoso-Sanz<sup>10</sup>, Grupo de Ética de la SEEP

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital de Nens de Barcelona. Barcelona

<sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica. Pius Hospital de Valls. Tarragona

<sup>3</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital General de Granollers. Barcelona

<sup>4</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital de Zumarraga. Guipuzkoa

<sup>5</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

<sup>6</sup>Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

<sup>7</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava. Vitoria-Gasteiz, Álava

<sup>8</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

<sup>9</sup>Endocrinología Pediátrica. Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Central de Asturias. Avilés, Asturias

<sup>10</sup>Coordinadora del grupo de ética de la SEEP. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Universitario del Henares. Coslada, Madrid

### Resumen

La frecuente utilización en la especialidad de Endocrinología Pediátrica de medicación fuera de ficha técnica nos ha llevado a realizar una revisión sobre este tema. Los objetivos de esta revisión son: definir qué es un "medicamento utilizado fuera de ficha técnica", revisar la legislación actual respecto a estos medicamentos y elaborar un listado actualizado de los fármacos más habituales utilizados en Endocrinología Pediátrica fuera de indicación en su ficha técnica. Para ello se ha realizado una revisión de la literatura, se ha consultado el BOE (Boletín Oficial del Estado), la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), CM-AEP (Comité de Medicamentos de la Sociedad Española de Pe-

diatría) y se han usado fuentes como Pediamecum. El resultado es una actualización de la normativa respecto al tema y un listado de medicamentos más usados en esta especialidad detallando su uso fuera de ficha técnica. Creemos importante el conocimiento de este tipo de prescripción y su normativa con la finalidad de ejercer una buena praxis médica.

**Palabras clave:** *Uso de medicamentos, prescripción fuera de ficha técnica, legislación de medicamentos, Endocrinología Pediátrica, BOE, pediamecum*

### Abstract

The increase in prescribing or using a drug outside the scope of the drug's officially approved label (off-label use) in Pediatric Endocrinology has led us to review this topic. The aims of this review are: to define what off-label is, to check the current legislation with regard to these drugs and to prepare an updated list of the drugs we more frequent use in Pediatric Endocrinology. We have reviewed the literature, the BOE (Boletín Oficial del Estado), The AEMPs

### Correspondencia:

Gertrudis Martí-Aromir  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital de Nens de Barcelona  
Passeig de la Bonanova 36 2-1, 08022, Barcelona  
Tel: 656670985  
E-mail: gertrudismarti@gmail.com  
E-mail: pterradas@piushospital.cat

(Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), CM-AEP (Comité de Medicamentos de la Sociedad Española de Pediatría) and sources as the *Pediamécum*. The result is an update of the regulations and a list of the drugs which are most used in our speciality so as to highlight the use of off-label prescriptions. We believe the knowledge of these concepts and their laws to be important in order to exercise good medical practise.

**Key Words:** *Off-Label use, Off- Label Prescribing, Pediatric Endocrinology*

Durante la práctica clínica habitual, dentro de la especialidad de Endocrinología Pediátrica, existen situaciones que obligan a conocer el estado actual de las indicaciones aceptadas en ficha técnica de los medicamentos a prescribir.

Se ha elaborado un documento que nos ayude a conocer la normativa, de obligado cumplimiento, respecto al uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, así como conocer los medicamentos que de forma habitual se prescriben en esta situación en Endocrinología Pediátrica.

El objetivo de esta revisión es:

1. Definir qué es un “medicamento utilizado fuera de ficha técnica”.
2. Dar a conocer la legislación actual respecto a estos medicamentos.
3. Aportar un listado actualizado (Tabla 1) de los fármacos más habituales utilizados fuera de indicación en su ficha técnica en la Endocrinología Pediátrica.

Los “medicamentos utilizados fuera de ficha técnica” son fármacos aprobados para su uso en nuestro país, pero que se prescriben en situaciones diferentes a las aprobadas.

Aunque se utilicen en situaciones distintas a las aprobadas, su uso se apoya en el conocimiento científico.

El Real Decreto 1015/2009 regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de Julio de 2009) y supone una modificación en aspectos relacionados con el uso de medicamentos en el sistema sanitario español, especialmente en la aplicación del Capítulo III, en el “Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas”, tanto en los conceptos como en requerimientos<sup>(1)</sup>.

Estas situaciones especiales incluyen:

1. El uso compasivo de medicamentos en investigación.
2. El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.
3. El acceso de medicamentos no autorizados en España.

A su vez, el Real Decreto se adapta a la normativa europea (Reglamento N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo).

Así, el uso de fármacos en condiciones diferentes a las autorizadas implica una excepción a la norma, pero no un uso infrecuente, pudiendo resultar beneficioso, sin efecto o dañino dependiendo de la información disponible de ese medicamento<sup>(2,3)</sup>.

El hecho de que un medicamento no esté aún aprobado para uso pediátrico no significa que esté contraindicado o desaprobado, solamente significa que no hay datos suficientes, o no se han valorado, para validar su uso en situaciones o edades particulares<sup>(4,5)</sup>. Ello podría crear un conflicto ético en los clínicos si se priva al paciente de sus supuestos beneficios<sup>(6)</sup>. En estos casos el hecho de administrar un medicamento en esas circunstancias obliga a prescribir fuera de su uso descrito en la ficha técnica (respecto a dosis, grupo de edad, vía de administración, indicación diferente)<sup>(7,8)</sup>.

Dentro del Marco de la Unión Europea se han desarrollado redes de excelencia internacionales, como *Task-force in Europe for Drug Development for the Young* (TEDDY), que han asesorado y documentado a la Agencia Europea de Medicamentos (AEMPs) respecto al uso de medicamentos pediátricos<sup>(9,10,11)</sup>.

En España se creó el Comité de Medicamentos de la AEP (CM-AEP) desde el que se promueve adecuar el uso de medicamentos para niños en nuestro país. Desde diciembre 2012 dicho Comité inauguró el *Pediamécum*<sup>(12)</sup>, base de datos on-line de medicamentos de uso pediátrico que también recoge los fármacos utilizados en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica<sup>(13,14,15,16)</sup>.

Los motivos más frecuentes para no incluir una determinada indicación de un fármaco en su ficha técnica son<sup>(17)</sup>:

- El ritmo de crecimiento científico que precede a los trámites necesarios para incorporarlos en su ficha técnica.
- La dificultad en realizar ensayos clínicos en menores que se refleja en la falta de indicación pediátrica de la que carecen muchos de ellos.

**Tabla 1.** Fármacos más habituales utilizados en Endocrinología Pediátrica fuera de indicación de su ficha técnica.

Principio activo	Indicación fuera de ficha técnica
Acetato medroxiprogesterona	£ 12 años
Acetato de Ciproterona	£ 18 años
Alendronato	£ 18 años
Biguanidas	< 10 años
Buselerín	<18 años
Cabergolina	< 16 años
Ciproheptadina	< 2 años
Clonidina	< 18 años
Dexametasona	Tratamiento prenatal hiperplasia suprarrenal congénita/ Hirsutismo/ Sd Cushing
Espironolactona	Hirsutismo
Estatinas	Atorvastatina < 10 años Fluvastatina < 9 años Pravastatina < 8 años Rosuvastatina < 6 años
Estradiol	< 18 años
Ezetimiba (inhibición de la absorción de colesterol)	< 6 años 6-18 años consultar excepciones en ficha técnica.
Fludrocortisona	E. de Addison, insuficiencia suprarrenal, HSC pérdida salina
Flutamida	Hirsutismo por hiperandrogenismo
Glucagón	Hiperinsulinismo congénito Hipoglicemias durante procesos intercurrentes DM 1 Hipoglicemia neonatal sin respuesta a tratamiento rutinario
Gonadotrofina coriónica	Criptorquidia < 18 años.
Hidrocortisona	Hipoglicemia refractaria a glucosa ev
Hormona de crecimiento (GH)	Talla baja idiopática PEG < 4 años Sd. Silver Russel Haploinsuficiencia del cromosoma X no SHOX Uso con dosis suprafisiológicas en Sd de Turner, Prader Willi, PEG, déficit GH Niños con resistencia parcial a la GH
Insulinas	Aspart (Novorapid®) < 1 año. Aspart –Protamina (Novomix®) < 10 años. Determir (Levemir®) < 1 año. Degludec (Tresiba®) < 1año. Glargina (Lantus®, Abasaglar®) < 2 años. Glulisina (Apidra®) < 6 años.
Mecasermina	< 2 años (Increlex®)
Metformina	< 10 años
Metimazol	< 3 años
Octreótido	Hipoglicemia por hiperinsulinismo
Orlistat	< 18 años
Pamidronato	< 18 años
Propiltiouracilo	Niños
Resinas de intercambio de iones (Colestiramina)	< 6 años
Sulfonilureas	< 18 años
Tamoxifeno	Ginecomastia puberal e inducida por drogas Displasia fibrosa poliostótica
Testosterona (enantato y tópica)	< 18 años

El Real Decreto 1015/2009 incluye los siguientes puntos:

1. 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.
2. El médico deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente/tutores de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento.
3. El médico deberá valorar si el menor tiene edad y madurez para dar su consentimiento y comprender los efectos beneficiosos y posibles efectos adversos de la medicación.
4. 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

Se ha elaborado un listado (Tabla 1) tras consultar en la AEMPS las fichas técnicas de los fármacos recomendados para las distintas patologías revisadas en enero 2017. Dada la constante actualización de fichas técnicas aconsejamos revalorar de forma frecuente los cambios que se pudieran generar.

En conclusión, el Endocrinólogo Pediatra tiene el deber ético de informar a los padres o tutores legales sobre el uso de un medicamento fuera de ficha técnica siempre bajo la luz de los conocimientos científicos y la práctica clínica existente. Dicho uso siempre debe quedar reflejado en la historia clínica tras el consentimiento de los padres o tutores legales, al menos de forma verbal.

El uso fuera de ficha técnica 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. También hemos de conocer la obligación de notificar cualquier reacción adversa a medicamentos <sup>(18,19)</sup>.

### Conceptos clave

1. Denominamos “uso fuera de indicación”, “off label use” a la prescripción de un fármaco del cual se desconoce dosis, eficacia y seguridad.
2. En la práctica clínica los medicamentos no indicados para la población Pediátrica en ocasiones se han de administrar para beneficio del paciente asumiendo una serie de desconocimientos.

3. El Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, priorizando siempre el beneficio del paciente y la sociedad.
4. Es nuestra obligación consultar las fichas técnicas de cada fármaco con el objetivo de conocer las situaciones de uso fuera de indicación.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

### 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. <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf> (accessed 01 March 2017).
2. Kelly Benjamin D, Brian Smith P, Dianne Murphy M et al. Peer –Reviewed publication of clinical trials completed for Pediatric Exclusivity. JAMA. 2006 September 13; 296 (10): 1266-1273. Doi: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.296.10.1266>.
3. Magalhaes J, Teixeira Rodrigues A, Roque F, Figueiras A, Falcao A, Herdeiro MT. Use of off-label unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol 2015 Jan; 71(1):1-13. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-014-1768-9>.
4. Laughon M.M, Benjamin D, Mechanism to provide safe and effective drugs for children. www. Pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-1585.doi: <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-1585>. (accessed 01 March 2017).
5. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off –label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(5):703-18.
6. Delgado O, Puigventós F, Clópés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. Farm Hosp. 2009; 33 (5): 237-9.
7. Bellis J R, Kirkham J J, Thiesen S Et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. <http://>

- www.biomedcentral.com/1741-7015/11/238. (accessed 01 March 2017).
8. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith JV, Chai G, Rodríguez MJ. Impact of Pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics* 2014 Aug;134 (2):e512-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2987>.
  9. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán M.B, Avedaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega M.J 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.
  10. Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The European paediatric legislation: Benefits and perspectives. *Ital J Pediatr*. 2010 Aug 17;36:56. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-36-56>.
  11. 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.
  12. Pediamécum. Disponible en: <http://www.pediamecum.es> (accessed 01 March 2017).
  13. 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.
  14. Morales-Carpi C, Julve Chover N, Carpi Lobatón R, Estañ L, Rubio E, Lurbe E y cols. Medicamentos utilizados en Pediatría extrahospitalaria: ¿Disponemos de información suficiente? *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(5):439-46.
  15. Danés Carreras I, Vallano Ferranz A, de la Cruz Sugrañes G, Juárez Jiménez JC, Arnau de Bolós JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en Pediatría. *An Esp Pediatr*. 2002; 57: 414-9.
  16. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP). (Consultado enero 16). Disponible en: <http://www.aeped.es/c-medicamentos> (accessed 01 March 2017).
  17. García- Sabina A, Rabanal Rey R y Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp*. 2011; 35 (5): 264-77.
  18. Notificación electrónica de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por los profesionales sanitarios. Sistema Español de farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Disponible en: <http://www.notificaram.es/> (accessed 01 March 2017)
  19. Acceso a medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible: <http://aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/Home.htm>. (accessed 01 March 2017).



# Convulsiones como primera manifestación de trastorno del metabolismo de la glucosa

## Seizures as the first clinical sign of glucose metabolism disorders

María Pilar Bahillo-Curienes<sup>1</sup>, Selma Vázquez-Martín<sup>2</sup>, Jorge Carranza-Ferrer<sup>3</sup>, Noelia Orellana-Castillejo<sup>4</sup>, Rodrigo Burgueño-Rico<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

<sup>2</sup>Neurología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Valladolid

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Valladolid

<sup>4</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Valladolid

<sup>5</sup>Servicio de Urgencias Pediatría. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Valladolid

### Resumen

**Antecedentes:** Las convulsiones son signos típicos de las patologías neurológicas, aunque pueden aparecer acompañando a trastornos metabólicos diversos, entre ellos los trastornos del metabolismo hidrocarbonado. Es bien conocido que las convulsiones pueden acompañar a la hipoglucemia severa, siendo su presencia muy inusual en pediatría cuando los niveles de glucosa se encuentran elevados, y más aún, como primera manifestación clínica de diabetes tipo 1. **Casos clínicos:** Describimos dos casos clínicos en los cuales las convulsiones fueron la primera manifestación clínica de los trastornos del metabolismo de la glucosa. En el primer caso, las convulsiones fueron secundarias a hipoglucemia severa en un niño de 16 meses y constituyeron la primera manifestación clínica de un hiperinsulinismo congénito. En el segundo caso clínico, se presenta un varón de 11 años que consulta en el Servicio de Urgencias por crisis convulsivas parciales, como único síntoma y presentación atípica de diabetes. **Conclusiones:** Ambos casos subrayan la importancia de considerar la determinación de la glucemia capilar en todos los niños con cualquier tipo de convulsión en los Servicios de Urgencias,

dado que las convulsiones pueden ser la primera y única manifestación de los trastornos del metabolismo glucídico.

**Palabras clave:** Convulsiones, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperinsulinismo

### Abstract

**Background:** Seizures are typical symptoms of neurological disorders, although they may appear accompanying metabolic disorders such as glucose metabolism disorders. Seizures are well-known to accompany severe hypoglycemia, but their presence is unusual when glucose levels are very high, even more so, as the first clinical symptom of type 1 diabetes. **Main findings:** We report two clinical cases in which seizures were the first clinical signs of glucose metabolism disorders. In the first clinical case, seizures were secondary to severe hypoglycemia in a 16 month-old boy and were reported as the first clinical symptom of congenital hyperinsulinism. In the second clinical case, an eleven years-old boy presented at the emergency room with partial seizures as an atypical presentation of new onset type 1 diabetes. **Conclusions:** These cases highlight the need to consider testing capillary blood glucose levels in children with all kinds of seizures in the emergency rooms, because they may be the first and only clinical symptom of glucose metabolism disorders.

**Key Words:** Seizures, Hypoglycemia, hyperglycemia, hyperinsulinism

### Correspondencia:

María Pilar Bahillo-Curienes, Endocrinología Pediátrica,  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,  
Avda Ramón y Cajal, 3º, 47005, Valladolid,  
Tel: 983420000  
E-mail: pilarbahillo@yahoo.es  
E-mail: mpbahillo@saludcastillayleon.es

## Introducción

Las convulsiones son una manifestación frecuente de patología neurológica, pudiendo ser secundarias a trastornos metabólicos, entre los que destacan los trastornos del metabolismo de la glucosa. La glucosa desempeña un papel fundamental en el funcionamiento cerebral, al ser el principal sustrato energético <sup>(1)</sup>. Las convulsiones son complicaciones bien conocidas de la hipoglucemia severa, pero son muy infrecuentes en caso de hiperglucemia, habiéndose descrito ocasionalmente en pacientes adultos con hiperglucemia no cetósica <sup>(1)</sup>. A continuación se presentan dos casos clínicos en los que las convulsiones fueron el signo guía para el diagnóstico de trastornos del metabolismo glucídico.

## Casos clínicos

### Caso 1

Niño de 16 meses trasladado al Servicio de Urgencias Pediátricas tras episodio convulsivo tónico-clónico generalizado de 3 minutos de duración mientras se encontraba en la guardería. No presentaba fiebre. Como única sintomatología acompañante referían diarrea de escasa cuantía en el día previo con un vómito aislado. A su llegada se detectó una glucemia de 20 mg/dl con cetonemia negativa (0,1 mmol/l). **Antecedentes familiares:** Primer hijo de padres sanos no consanguíneos, sin enfermedades familiares relevantes. **Antecedentes personales:** Embarazo bajo control médico, de curso normal, sin detectarse diabetes gestacional ni intolerancia hidrocabonada. Parto vaginal, eutócico a las 40 semanas de edad gestacional con somatometría normal al nacimiento [Peso 3.350 gr (-0,12 SDS), longitud 50 cm (-0,23 SDS)]. No existía historia documentada de hipoglucemia en el periodo neonatal y hasta el episodio convulsivo no presentó problemas de salud, a excepción de varios broncoespasmos en el primer año de vida que fueron tratados de forma ambulatoria. Recibió lactancia materna exclusiva durante 5 meses, con introducción de alimentación complementaria sin incidencias. Su desarrollo psicomotor era completamente normal, así como su desarrollo pondo-estatural (el peso discurría en percentil 10-25 y la talla en percentil 50-75). La exploración física al ingreso (tras ceder el episodio convulsivo) fue normal, con ausencia de rasgos dismórficos y hepatomegalia. Se llevó a cabo una exploración neurológica completa, con normalidad de la misma. Al ingreso presentó una analítica sanguínea normal (incluidas transaminasas), a excepción de niveles bajos de glucemia, descartándose alteraciones iónicas asociadas (sodio, potasio, calcio total, calcio iónico y magnesio

normales). La gasometría a su llegada a Urgencias mostró un pH de 7,29, una pCO<sub>2</sub> de 33, un HCO<sub>3</sub> de 18 mmol/l y un lactato de 1 mmol/l. En el Servicio de Urgencias se administraron varios bolos de suero glucosado al 10% sin adecuada respuesta, iniciándose perfusión intravenosa con suero glucosado al 10%. Durante el ingreso presentó necesidades elevadas de glucosa intravenosa (máximo 11 mg/kg/min) con hipoglucemias recurrentes, la mayoría de ellas tras ingesta pero en otras ocasiones erráticas, con niveles anormalmente detectables de insulina (3,8 µU/ml) y niveles bajos de beta-hidroxibutirato (cetonemia negativa) y bajos de ácidos grasos libres. Se realizaron estudios hormonales y metabólicos complementarios siempre en muestra crítica, es decir, en hipoglucemia constatada. Las determinaciones de hormona de crecimiento y cortisol fueron normales, así como el amonio (varias muestras con valor máximo de 61 µg/dl, para valores normales entre 10 y 90), el lactato, los ácidos orgánicos en orina, los aminoácidos en sangre y orina, la carnitina total y libre, el perfil de acilcarnitinas y los cuerpos reductores en orina. En la Tabla 1 se pueden ver los datos analíticos más relevantes de forma detallada. Se realizó un test de glucagón, el cual mostró una respuesta positiva (glucemia previa al test 39 mg/dl, con ascenso a 120 mg/dl tras administración de glucagón). Las necesidades elevadas de glucosa intravenosa (11 mg/kg/min), junto a los niveles anormalmente elevados de insulina en hipoglucemia y la negatividad de la cetonemia orientaron hacia el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito. Se inició tratamiento con diazóxido a dosis inicial de 10 mg/kg/día, dividido en tres dosis, con buena respuesta y normalización de las cifras de glucosa a las 48-72 de iniciada la medicación, permitiendo la retirada de los aportes intravenosos de glucosa y siendo dado de alta a los tres días de iniciar la medicación, con estrecho seguimiento ambulatorio. Se realizó estudio genético, con resultado negativo del mismo: genes *GCK*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF4a*, *HNF1a*, *TMRT10*, *SCL16A1*, *INSR*, *HADH*, *GLUD1*.

### Caso 2

Niño de 11 años, de origen caucásico, previamente sano, con cefalea occipital de 15 días de evolución, acompañada en los últimos 4 días de episodios repetidos de movimientos clónicos de extremidad superior derecha y debilidad de dicha extremidad de escasos segundos de duración (<20 segundos), impidiendo prensión digital adecuada y ejecución de tareas manuales finas. Se acompañaban de desviación óculo-cefálica ipsilateral concomitante sin afectación del nivel de conciencia. Carecía de antecedentes familiares y personales de interés, a excepción de discromatopsia en seguimiento en Oftalmología. No refería ingesta de ninguna medi-

**Tabla 1.** Muestras en hipoglucemia y otras muestras obtenidas en los primeros días de hospitalización y en la primera visita tras el alta hospitalaria.

	Urgencias	Ingreso					Primer control tras el alta hospitalaria
Glucemia (mg/dl)	20	91	41	40	93	44	79
Insulina ( $\mu$ UI/ml)	3,8	15,8	3,71	3,2	0,46	--	1,7
Péptido C (ng/ml)	0,8	2,4	0,8	1,5	0,3	--	0,6
GH (ng/ml)	2,42	--	4	---		--	--
IGF-1 (ng/ml)	51,2	62	62	---	--	--	--
pH	7,29	--	7,35	7,37	--	7,34	--
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	18	--	19	19,1	---	21	--
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	13,48	--	15,71	---	---	--	--
Bhidroxibutirato (mmol/l)	0,1	0	0	0,2	---	2,4	0,1
Lactato (mmol/l)	1	--	1,1	1,5	---	1	--
Amonio ( $\mu$ g/dl)	61	--	48	46	---	--	--
Diazóxido	No	No	No	No	Si	Si	Si

cación. En la exploración física: normal salvo los hallazgos neurológicos descritos, Glasgow 15, peso=37,4 kg, talla=146,2 cm (-0,11 SDS), IMC=17,5 kg/m<sup>2</sup> (-0,33 SDS), TA 113/70 mmHg, testes 8 cc, vello pubiano incipiente. En el Servicio de Urgencias Pediátricas Hospitalarias se realizó gasometría capilar en la que se constató hiperglucemia con normalidad de iones (a excepción de hiponatremia secundaria a hiperglucemia, con cifras normales de sodio corregido) y pH, ampliándose el estudio analítico. Los datos analíticos más relevantes fueron los siguientes (permaneciendo el resto de parámetros analíticos incluido el ionograma, el calcio total, el calcio iónico y el magnesio, dentro de la normalidad): la glucemia de 802 mg/dl, la osmolaridad sérica de 287 mosm/l, la HbA1c >14 %, el betahidroxibutirato de 6,8 mmol/l, el péptido C de 0,7 ng/ml, la insulina de 1,7  $\mu$ UI/ml, y el resto normal. La gasometría venosa a su llegada mostró el siguiente resultado: pH de 7,39, HCO<sub>3</sub> de 21,1 mmol/l, PCO<sub>2</sub> de 33,7 mmHg y EB de -5,01 mmol/l. Se realizó estudio de inmunidad pancreática, con negatividad de anticuerpos IA2, GAD y anti-insulina. Rehistoriando al paciente reconoció poliuria y polidipsia en el último mes. Con el diagnóstico de diabetes tipo 1 (DM1) se inició hidratación e insulino-terapia (dosis máxima de insulina durante el ingreso 1 UI/kg/día). Los paroxismos motores desaparecieron completamente tras la normalización de los niveles de glucemia. Durante el ingreso se realizó angioresonancia magnética cerebral y electroencefalograma que resultaron normales. Fue dado de alta al cuarto día de estancia, completa-

mente asintomático, con insulino-terapia subcutánea en múltiples dosis con buen control glucémico.

## Discusión

Aunque las convulsiones son síntomas típicos de los trastornos neurológicos, pueden aparecer en el contexto de trastornos metabólicos. Las convulsiones pueden asociarse a hipoglucemia severa, pero su presencia es inusual en hiperglucemia, siendo incluso más raro como primer síntoma de diabetes. Las convulsiones fueron el primer síntoma en ambos casos. En el primero, se desencadenaron por la hipoglucemia secundaria al hiperinsulinismo congénito. Parece un comienzo tardío de esta entidad, con buena respuesta al diazóxido y con estudios genéticos negativos, como ha sido descrito previamente <sup>(2)</sup>. La hipoglucemia puede inducir síntomas severos incluyendo algunos de ellos neurológicos, como confusión, torpeza motora, hipotonía y crisis convulsivas las cuales representan un síntoma agudo común <sup>(1)</sup>. Los niveles significativamente bajos de la glucosa pueden alterar la excitabilidad cortical determinando una desproporción entre la excitación y la inhibición <sup>(1)</sup>. Aunque en hipoglucemia el tipo más común de convulsiones son las tónico-clónicas generalizadas pueden aparecer otros tipos.

En el segundo caso, las crisis parciales fueron la única sintomatología referida y sólo cuando la anamnesis fue redirigida aparecieron otros síntomas típicos de diabetes. Los signos neurológicos

asociados con el comienzo de la diabetes en niños (letargia, disminución del nivel de conciencia, coma...) son bien conocidos pero relativamente raros<sup>(3,4)</sup>. Otras presentaciones neurológicas no comunes, que pueden ser vistas en pacientes adultos con DM1 al diagnóstico (ataxia cerebelosa, hemibalismo-corea, neuropatía periférica, etc...) son extremadamente raras en niños<sup>(3)</sup>. Las convulsiones como primer síntoma clínico de diabetes son muy raras y el mecanismo desconocido, habiéndose descrito crisis parciales en diabetes hiperosmolar no cetósica en pacientes adultos<sup>(1)</sup>, invocándose varias teorías incluyendo la hiperosmolaridad, la hiperglucemia y la hiponatremia<sup>(1)</sup>. Se ha hipotetizado que la hiperglucemia lleva a un descenso en el umbral epileptógeno, incrementando el metabolismo del GABA y disminuyendo por tanto sus niveles<sup>(1)</sup>. Sin embargo, cuando los cuerpos cetónicos son altos, el GABA aumenta en el sistema nervioso central debido a una mayor actividad de la descarboxilasa de ácido glutámico que lleva a la elevación del umbral epileptógeno<sup>(1)</sup>. La cetosis tiene una acción anticonvulsivante y como resultado, las crisis parciales ocurren raramente en la cetoacidosis diabética<sup>(1)</sup>. En el segundo caso clínico, las crisis aparecieron aún en presencia de niveles elevados de cuerpos cetónicos, no ejerciendo en este caso el efecto anticonvulsivante esperado. Aunque los anticuerpos antiglutámico descarboxilasa han sido implicados en la relación entre DM1 y epilepsia, en este caso resultaron negativos<sup>(1,5,6)</sup>. Por último, no podemos descartar que se trate de dos entidades independientes (debut diabético y episodio paroxístico aislado sin correlato EEG) que coexistieron en el tiempo sin presentar relación causal entre ambos.

## Conclusiones

Ambos casos clínicos enfatizan la importancia de descartar patología del metabolismo glucídico en presencia de convulsiones en la infancia, aunque desconocemos el mecanismo exacto en el segundo caso.

## Agradecimientos

A las Doctoras Sian Ellard, Jayne Houghton y Elisa de Franco (Royal Devon and Exeter NH Foundation Trust, UK) por el análisis genético llevado a cabo en el primer caso. *Genetic testing was funded by a Wellcome Trust Senior Investigator Award to Profes-*

*sors Andrew Hattersley and Sian Ellard at the University of Exeter Medical School (UK).*

A los Doctores Luis Castaño y Aníbal A. Aguayo Calcena (*Endocrinology and Diabetes Research Group, CIBERDEM. Molecular Genetics Lab. Biocrucis-Hospital Universitario de Cruces. Plaza Cruces s/n, 48903 Barakaldo (Bizkaia)*) por la realización de estudio genético de *GCK, ABCC8, KCNJ11, HNF4α, HNF1a* en el primer caso clínico.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

## Referencias Bibliográficas

1. Verrotti A, Scaparrotta A, Olivieri C, Chiarelli F. Seizures and type 1 diabetes mellitus: current state of knowledge. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 749-58.
2. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velazco T, Aguayo A, Urrutia I et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 717-26.
3. Mulder L, Onur O, Kleis L, Borders H, Cemeroglu AP. Atypical neurologic presentations of new onset type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: a report of five unusual cases and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 749-56.
4. Whiting S, Camfield P, Arab D, Salisbury S. Insulin dependent diabetes mellitus presenting in children as frequent medically unresponsive, partial seizures. *J Child Neurol* 1997; 12(3): 178-80.
5. Mancardi MM, Striano P, Giannattasio A, Baglietto MG, Errichiello L, Zara F et al. Type 1 diabetes and epilepsy: more than a casual association? *Epilepsia* 2010; 51 (2): 3.
6. Olson JA, Olson DM, Sandborg C, Alexander S, Buckingham B. Type 1 diabetes mellitus and epilepsy partialis continua in a 6 year old boy with elevated anti-GAD65 antibodies. *Pediatrics* 2002; 109 (3): E50.

# Sobrecarga oral de glucosa patológica en paciente con obesidad: diagnóstico de diabetes monogénica tipo HNF1A (MODY3)

## Abnormal oral glucose tolerance test in obese patient: diagnosis of type HNF1A (MODY 3) monogenic diabetes

Noelia Orellana-Castillejo<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Pilar Bahillo-Curienes<sup>1</sup>, Gonzalo Díaz-Soto<sup>2</sup>, Aníbal Agustín Aguayo-Calceña<sup>3</sup>, Rosa Martínez-Salazar<sup>3</sup>, M<sup>a</sup> José Martínez-Sopena<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

<sup>2</sup>Endocrinología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

<sup>3</sup>Endocrinology and Diabetes Research Group, CIBERDEM, Biocruces. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia

<sup>4</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Valladolid. Valladolid

### Resumen

**Antecedentes:** La diabetes monogénica se caracteriza por la alteración (autosómica dominante) de diferentes genes implicados en la síntesis, secreción o función de la insulina, produciendo una disfunción de la célula  $\beta$ -pancreática y una consecuente insulinopenia. Aunque la forma más frecuente detectada en la edad pediátrica es la diabetes monogénica tipo GCK (MODY2), en población post-puberal predomina la diabetes monogénica tipo HNF1A (MODY3). La penetrancia y expresividad clínica de la diabetes MODY3 es variable, hallándose factores genéticos y ambientales que pueden condicionar su inicio más precoz. Entre estos condicionantes encontramos la herencia por rama materna, la hiperglucemia intraútero y un genotipo de riesgo. **Caso clínico:** Niña de 9 años, asintomática, valorada por obesidad. Se realiza sobrecarga oral de glucosa en estudio complementario que resulta patológica. A destacar, antecedente de varios casos de diabetes en la familia por

rama materna. Ante los datos clínicos y analíticos se decide ampliar estudio etiológico y solicitar análisis genético con hallazgo de una mutación patológica en heterocigosis en exón 4 del gen *HNF1A*, con diagnóstico de diabetes MODY3. **Conclusiones:** El diagnóstico molecular de la diabetes monogénica debe estar clínicamente bien dirigido y puede mejorar el tratamiento y calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** *Hiperglucemia, diabetes, MODY*

### Abstract

**Background:** Monogenic diabetes is characterized by an autosomic dominant alteration in several genes involved in the insulin synthesis, secretion or function. A  $\beta$  cell dysfunction is produced with consequent insulin deficiency. Although the most frequent form in pediatric age is type GCK (MODY 2) monogenic diabetes, in post-puberal children type HNF1A (MODY3) monogenic diabetes is more prevalent. Penetrance and clinical expression of MODY 3 diabetes is quite variable, and environmental and genetic factors can be related with an earlier onset. Maternal inheritance, intrauterine hyperglycemia and risk genotype can be included among the main conditioners. **Clinical case:** A nine years-old obese girl presented pathological glucose tolerance test. Diabetes antecedent was described on maternal

### Correspondencia:

M<sup>a</sup> Pilar Bahillo-Curienes,  
Endocrinología Pediátrica,  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,  
Avda Ramón y Cajal,3, 47005, Valladolid,  
Tel: 983420000  
E-mail: pilarbahillo@yahoo.es  
E-mail: mpbahillo@saludcastillayleon.es



side. A pathogenic heterozygous mutation in 4 exon of *HNF1A* was detected by genetic study, and the patient was diagnosed with MODY 3 diabetes. **Conclusions:** The molecular diagnosis of monogenic diabetes must be clinically well managed, because it can improve both the treatment

**Key Words:** *Hyperglycemia, diabetes, MODY*

## Introducción

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia en la cual existe un defecto en la secreción de insulina o bien en la acción de ésta a nivel periférico alterándose el estado de normoglucemia. Engloba un conjunto heterogéneo de entidades clínicas etiopatogénicamente distintas. En la infancia la forma más frecuente es la diabetes tipo 1 (DM1), mayoritariamente de etiología autoinmune, que engloba más del 95% de los casos <sup>(1)</sup>. Existen otras formas de diabetes menos frecuentes como la diabetes tipo 2 (DM2) o la diabetes monogénica tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). Las formas monogénicas representan aproximadamente un 1- 2% de los casos y se diferencian de las formas más comunes de diabetes (DM1 y DM2) por la etiología poligénica y multifactorial de éstas últimas <sup>(2)</sup>. La diabetes monogénica suele presentarse en individuos jóvenes, y se caracteriza por un defecto en la secreción de insulina que puede cursar, según el subtipo, como una hiperglucemia leve-moderada generalmente asintomática hasta un cuadro de debut diabético por la disfunción de la célula  $\beta$  pancreática <sup>(3)</sup>. Se han descrito mutaciones en al menos 13 genes diferentes asociados con diabetes MODY. Clínicamente debemos realizar diagnóstico diferencial con la DM2, aunque en la diabetes monogénica la asociación con obesidad y síndrome metabólico es menos frecuente, y la edad de presentación más temprana, por debajo de los 25 años habitualmente. Se transmite de forma autosómica dominante, con al menos 3 generaciones consecutivas afectas, siendo la presencia multigeneracional menos prevalente en la DM2 dada su etiología multifactorial <sup>(4)</sup>. Para su diagnóstico se necesita un alto índice de sospecha, y resulta fundamental tener en cuenta la historia familiar, la edad de aparición, el grado de hiperglucemia y la ausencia de inmunidad pancreática positiva <sup>(5)</sup>. Presentamos un caso de diabetes MODY 3 diagnosticado en una paciente estudiada por obesidad.

## Caso clínico

Una niña de 9 años y 8 meses fue remitida desde Atención Primaria para valoración de obesidad de instauración progresiva, encontrándose asintomática.

**Tabla 1.** Curva de sobrecarga oral de glucosa.

Tiempo	Glucemia (mg/dl)	Insulina (mcUI/ml)
Basal	93	10,92
30 minutos	130	37,49
60 minutos	186	42,25
90 minutos	247	47,19
120 minutos	268	45,24
150 minutos	246	35,7
180 minutos	276	20,6

Entre los antecedentes familiares constaba: madre 48 años, diagnosticada de diabetes durante la gestación y diagnóstico inmediatamente posterior de DM2, en tratamiento actual con linagliptina y metformina, tío y abuelo maternos diagnosticados de DM2 y tallas altas familiares, con talla diana de 179 cm. Los antecedentes personales no presentaban ningún dato relevante.

En la exploración física: peso 62,2 Kg (+3,61 SDS), talla 158,8 cm (+3,4 SDS), IMC 24,6 kg/m<sup>2</sup> (+1,9 SDS), estado puberal Tanner II (S2P2A2), perímetro de cintura 85 cm, perímetro de cadera 94 cm, TA 128/72 mmHg, no estrías ni acantosis nigricans; resto normal.

En el estudio inicial se extrajo muestra para hemograma y bioquímica sanguíneas en la cuales destacó la cifra de HbA1c de 6,8%, con glucemia basal de 93 mg/dl, siendo el resto normal.

Se realizó una curva de sobrecarga oral de glucosa que fue patológica como muestra la Tabla 1, con glucemia basal de 90 mg/dl y glucemia a las 2 horas de 268 mg/dl, insulina basal de 10,92 mcUI/mL y pico máximo de 47,2 mcUI/mL a los 90 minutos; el péptido C basal de 3 ng/mL.

El resultado del estudio de autoinmunidad pancreática (Ac IA2, GAD, IAA) también fue negativo. Se realizaron controles glucémicos domiciliarios con normalidad de valores y se llevó a cabo una monitorización continua de glucosa con sistema Ipro (Medtronic®) cuyos resultados se reflejan en la Figura 1.

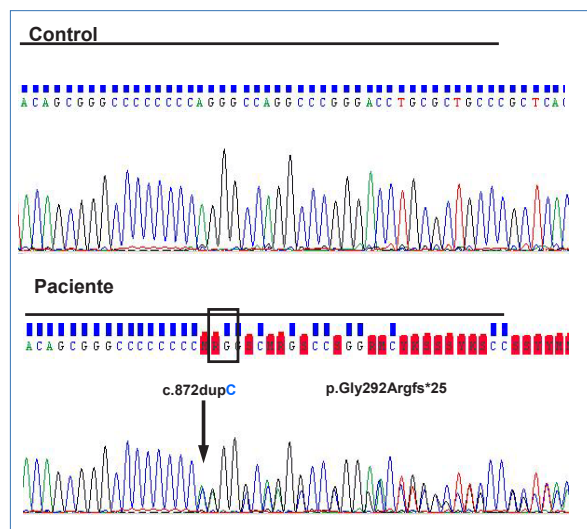
Ante la sospecha diagnóstica de diabetes MODY 3 se extrajo una muestra para estudio genético con hallazgo de una mutación patogénica en el exón 4 del gen *HNF1A* en la paciente estudiada, y posteriormente también en la madre, consistente en c.872dupC, p.Gly292Argfs\*25 (secuencia de referencia: NM\_000545.4) (Figura 2). La mutación, nombrada anteriormente como Pro291fsinsC, ha sido descrita asociada a diabetes monogénica,

**Figura 1.** Monitorización continua de glucosa con sistema Ipro de Medtronic.



Se puede observar alguna hiperglucemia postprandial en función del tipo de ingesta realizada.

**Figura 2.** Secuencia del exón 4 del gen HNF1A.



De: **1) control sano** (secuencia normal) **2) paciente** (en la secuencia se puede observar una mutación en heterocigosis consistente en la duplicación de una citosina (c.872dupC), lo que conlleva una alteración en la pauta de lectura y la aparición de un codón de parada prematuro (p.Gly292Argfs\*25). (RefSeq: NM\_000545.4).

subtipo *HNF1A* (MODY3) <sup>(6)</sup>, lo cual confirma el diagnóstico.

Se indicó tratamiento dietético, promoviendo la modificación de hábitos alimentarios con realización de actividad física diaria. Mantiene controles de glucemias normales, con HbA1c de 5,7 %, sin precisar tratamiento farmacológico hasta el momento actual.

## Discusión

Las mutaciones en el gen *HNF1A*, localizado en el cromosoma 12q24, son causa de la diabetes monogénica tipo MODY3. Dicho gen codifica para uno de los factores nucleares hepáticos, los cuales regulan la transcripción del gen de la insulina y se expresan predominantemente en hígado, páncreas y riñón. Mutaciones en este gen se asocian a una disminución de la expresión de RNA mensajero de la insulina. La pérdida de función lleva a defectos severos en la respuesta secretora a glucosa y leucina <sup>(3)</sup>. Aunque en edad pediátrica la forma más común es la diabetes MODY tipo 2 (causada por la mutación en el gen que codifica para la enzima glucoquinasa), en la mayoría de series que incluyen pacientes con edad de diagnóstico superior a 18 años prevalece la diabetes MODY tipo 3 (con predominio en caucásicos y japoneses). Es importante la distinción entre ambas ya que en la diabetes MODY 3 el defecto en la secreción de insulina es más severo con mayor riesgo de complicaciones microvasculares y necesidad de tratamiento <sup>(2)</sup>.

El diagnóstico de las diabetes monogénicas debe plantearse en caso de diabetes familiar, cuadros de hiperglucemia estable o casos peculiares que no se engloben bien en las DM tipo 1 y 2 <sup>(7)</sup>. El diagnóstico molecular debe estar clínicamente bien dirigido y puede mejorar el tratamiento y calidad de vida de los pacientes <sup>(8)</sup>. Tras el diagnóstico, el objetivo es mantener un buen control glucémico con cifras de HbA1c inferiores a 7,5%. La diabetes MODY 3 presenta buena respuesta terapéutica a sulfonilureas, grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción principal se da mediante la unión al receptor SUR de los canales de potasio-ATP dependientes de la célula  $\beta$ . Esta unión produce su cierre con el consecuente cambio de potencial en la membrana de la célula pancreática conllevando la apertura de los canales de calcio y liberación de insulina. Por tanto, el paciente precisa conservar al menos parcialmente la capacidad secretora en la célula  $\beta$  de los islotes pancreáticos <sup>(4)</sup>. Pese a la alta sensibilidad terapéutica, en aquellos casos en que no exista una adecuada respuesta clínica a lo largo de la evolución puede ser necesario el tratamiento con insulina para conseguir un adecuado control metabólico <sup>(9)</sup>.

Una de las características de la diabetes MODY 3, es la gran variabilidad en la penetrancia y expresión clínica, participando factores tanto genéticos como ambientales en dicha variabilidad. Se postula que las mutaciones en heterocigosis en los exones 1 a 6 del gen *HNF1A* se relacionarían con un inicio más precoz, como también la herencia por rama materna <sup>(2,4,10)</sup>. En el caso descrito destaca la mutación en el exón 4 del gen, así como la transmisión materna como concluyó el estudio genético. Otros factores ambientales que podrían relacionarse con

el inicio más precoz de la enfermedad en la paciente son el estado de hiperglucemia intraútero y la existencia de obesidad.

En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de diabetes no autoinmune en edad pediátrica. Este incremento ha ocurrido de forma paralela al aumento de incidencia de obesidad en la población infanto-juvenil dificultando el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de diabetes ya que altera los fenotipos clásicamente descritos<sup>(11)</sup>. Se postula que el sobrepeso conlleva una resistencia insulínica con desarrollo de hiperglucemia que a su vez provoca un estado de glucotoxicidad y aumento de apoptosis con disfunción de la célula  $\beta$  pancreática y consecuente insulinoopenia en personas genéticamente predispuestas en las cuales factores ambientales pueden modular su inicio clínico más precoz<sup>(2,12,13)</sup>. Es fundamental por tanto promover unos adecuados hábitos alimentarios y estilo de vida saludable.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

### Referencias Bibliográficas

1. Rubio Cabezas O, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr* 2012; 77: 344.e1-344.e16.
2. Martin Campagne E, Roa Llamazares C, Ballester-Herrera M., Palomo Atance E, Giralt Muiña P. Diagnóstico inusualmente precoz de diabetes MODY 3 condicionado por obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (1): 72-5.
3. Conesa González I, González Calero T. Aspectos más recientes en relación con la diabetes MODY. *Rev Cubana Endocrinol.* 2012; 23(2): 186-94.
4. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Giralt Muiña P, López Garrido P. Diabetes de comienzo en la infancia tratada con sulfonilureas. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69 (6): 568-71.
5. Tapia Ceballos L, Córdoba Borra E, Picazo Angélin B, Ranchal P. Diabetes MODY, una causa frecuente de hiperglucemia. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(6): 565-7.
6. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2013; 34(5): 669-85.
7. Barrio Castellanos R. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes. *Av Diabetol* 2007; 23 (5): 333-40.
8. Hattersley At, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 2017; 60 ( 5): 769-77.
9. Shepherd M, Pearson ER, HoughtonJ, Salt G, Ellard S. No Deterioration in Glycemic Control in HNF-1 $\alpha$  Maturity-Onset Diabetes of the Young Following Transfer From Long-Term Insulin to Sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3191-2.
10. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valéro R. The Type and the Position of HNF1A Mutation Modulate Age at Diagnosis of Diabetes in Patients with Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)-3. *Diabetes* 2008; 57(2): 503-8.
11. Rado Peralta S, Galán M, Navas MA, Soriano Guillén L. La presencia de obesidad infantil puede enmascarar el diagnóstico diferencial de diabetes monogénica. *Med Clin ( Barc)* 2010; 135 ( 15) : 720-24
12. Cervantes Villagrana R, Presno-Bernal J.M. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células B pancreáticas. *Rev Endocrinol Nutr* 2013; 21 (3): 98-106.
13. Grupta D, Krueger CB, Lastra G. Over-nutrition, obesity and insulin resistance in the development of B-cell dysfunction. *Curr Diabetes Rev.* 2012; 8 (2): 76-83.

# Hiperglucemia en pacientes con hiperinsulinismo congénito no pancreatizados

## Hyperglycemia in non-pancreatectomized patients with congenital hyperinsulinism

María del Carmen de Mingo Alemany, Antonio D. Hidalgo Santos, Francisca Moreno Macián, Sara León Cariñena, Rumiaya Rosenova Ivanova, Marian Macia Escriche

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia*

### Resumen

El hiperinsulinismo congénito (HC) es un trastorno genético que conduce a una secreción aumentada de insulina por las células beta pancreáticas, que genera hipoglucemias graves en la infancia temprana. Mutaciones en *ABCC8* suelen ser la causa más frecuente. Se ha descrito el desarrollo de intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus en la edad adulta en algunos de estos pacientes. Se presentan los casos de dos pacientes varones de 8 y 9 años con hiperinsulinismo congénito difuso por mutación en *ABCC8*, que inicialmente tuvieron hipoglucemias graves y que actualmente presentan hipoglucemias asintomáticas que alternan con hiperglucemia. Se desconoce el mecanismo por el cual, según el momento de la vida, esta misma alteración genética condiciona hipoglucemias severas o hiperglucemia. Son pocos los casos descritos en la literatura sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes afectados de hiperinsulinismo congénito. Por todo ello consideramos necesario el seguimiento de nuestros pacientes a largo plazo.

**Palabras clave:** *Hiperinsulinismo congénito, diazóxido, hiperglucemia, diabetes mellitus*

### Abstract

Congenital hyperinsulinism (CH) is a genetic disorder that leads to increased secretion of insulin by

pancreatic beta cells, which causes severe hypoglycemia in early childhood. Mutations in *ABCC8* are often the most common cause. The development of intolerance to carbohydrates and diabetes mellitus in adulthood has been described in some of these patients. We present two cases of 8 and 9-year-old male patients with diffuse congenital hyperinsulinism due to mutations in *ABCC8*, who initially had severe hypoglycemia and currently present asymptomatic hypoglycemia alternating with hyperglycemia. The mechanism by which, according to the moment of life, the same genetic alteration conditions severe hypoglycemia or hyperglycemia is unknown. There are few cases described in the literature on the long-term follow-up of patients with congenital hyperinsulinism. Therefore, we consider it necessary to monitor patients in the long-term follow-up.

**Key Words:** *Congenital hyperinsulinism, diazoxide, hyperglycemia, diabetes mellitus*

### Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HC) es un trastorno genético que conduce a una secreción aumentada de insulina por las células beta pancreáticas. Se trata de un grupo de trastornos heterogéneos con una variabilidad en la edad de inicio, gravedad y capacidad de respuesta al tratamiento médico.

La base genética del HC es conocida y se han descrito mutaciones responsables de esta enfermedad en los genes de *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *HNF4A*, *SLC16A1* y *UCP2* en pacientes con HC <sup>(1,2)</sup>. A día de hoy las mutaciones consideradas patogénicas en el gen *ABCC8* suman 541 (The Human Gene Mutation Database revisado Octubre 2017) <sup>(3)</sup>.

### Correspondencia:

Antonio D. Hidalgo Santos  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Av Fernando Abril Martorell, 106, 46026, Valencia  
E-mail: davidhidalgosantos@yahoo.es

Existen 2 tipos histológicos de HC: difuso y focal. Las causas genéticas más comunes del HC de tipo difuso son mutaciones recesivas en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que codifican las subunidades SUR1 y Kir6.2 de los canales K sensibles a la adenosina trifosfato (K-ATP) de la célula beta pancreática. El HC focal es el resultado de una mutación del canal K-ATP heredada paternalmente junto con la pérdida somática de la región 11p15 del cromosoma materno <sup>(4,5)</sup>.

Las lesiones del HC pueden ser identificadas mediante PET con L-DOPA fluorada. En la forma focal la exéresis de dichas lesiones resulta curativa. Sin embargo en el HC difuso, las células beta hiperplásicas que secretan la insulina se propagan por todo el páncreas. Hasta hace pocos años el manejo de este tipo de HC podía en ocasiones requerir pancreatometomía subtotal, dada la gravedad de las hipoglucemias y la dificultad de controlarlas con el tratamiento médico del que disponemos. Esta técnica implica el riesgo de hipoglucemias persistentes y diabetes insulínica dependiente, por lo que en la actualidad el tratamiento médico a largo plazo ha sido establecido como de primera elección para las formas de HC difuso <sup>(6)</sup>.

Se están utilizando varios agentes farmacológicos para conseguir la normoglucemia en pacientes con HC. El diazóxido es el fármaco de primera línea para el tratamiento del HC. Se administra por vía oral y entre los efectos no deseados se incluyen la retención de líquidos así como la hipertricosis generalizada. La terapia médica de segunda línea para los niños que no responden al diazóxido es el octreótido. Éste es un análogo de somatostatina de acción prolongada que inhibe la secreción de insulina distal al canal K-ATP al inducir hiperpolarización de las células beta, inhibición directa de los canales de calcio dependientes del voltaje y eventos más distales en la vía de secreción de insulina. Se administra por vía subcutánea cada 6-8 horas o mediante infusión continua. Los efectos secundarios incluyen la supresión del crecimiento, esteatorrea, colelitiasis y distensión abdominal. Como tercera línea de tratamiento disponemos en el momento actual del Sirolimus, que es un inhibidor de mTOR (mammalian target of rapamycin). Algunos estudios han sugerido que existe una sobreexpresión de la vía mTOR en los acinos pancreáticos de pacientes con hiperinsulinismo difuso <sup>(7)</sup>.

La terapia quirúrgica está indicada en los HC focales y los difusos en los que el tratamiento médico es insuficiente para mantener la normoglucemia <sup>(8)</sup>.

La evolución clínica de estos pacientes varía desde las hipoglucemias graves en la primera infancia, a la mejoría gradual a lo largo del tiempo, seguido

muy raramente del desarrollo de intolerancia hidrocarbonada en la adolescencia y diabetes mellitus en la etapa de adulto joven <sup>(9,10)</sup>. El curso heterogéneo de esta patología así como el poco conocimiento de la evolución a largo plazo de los pacientes con HC no pancreatometomizados hace necesario un seguimiento estrecho, incluso si el hiperinsulinismo se resuelve y finaliza el tratamiento con diazóxido.

A continuación se describen los casos de dos varones en edad escolar afectados de hiperinsulinismo congénito grave portadores de mutación en *ABCC8*. En ambos se había realizado PET con L-Dopa fluorada compatible con hiperinsulinismo difuso. Ambos presentaron hipoglucemias graves en la infancia. En la actualidad, con 8 y 9 años de edad, no tienen hipoglucemias graves, ninguno sigue tratamiento médico y actualmente tienen cifras de hiperglucemia compatibles con glucemia basal alterada en un caso e intolerancia hidrocarbonada en el otro.

## Casos clínicos

### Caso 1

Varón de 9 años de edad que ingresó por crisis de hipotonía en contexto de hipoglucemia (33 mg/dl) no cetósica a los 16 meses de vida. El paciente había presentado crisis tónico-clónicas que fueron estudiadas por neuropediatría con electroencefalograma normal y sin establecer una causa clara. El déficit de hormonas contrarreguladoras, la alteración de la glucogenólisis, gluconeogénesis y de la betaoxidación de los ácidos grasos fue descartado. En contexto de hipoglucemia presentó los siguientes hallazgos: glucemia 32 mg/dl, insulina 5,1 microUI/ml, péptido C 1,75 ng/ml, relación glucosa/insulina 6,2, cortisol 17,1 microg /100 ml, ACTH 26,9 pg/ml. El paciente inició tratamiento con diazóxido (20 mg/Kg/día) e hidroclorotiazida (6 mg/kg/día) ante la sospecha de hiperinsulinismo. La respuesta al tratamiento fue buena y permitió retirar el aporte de glucosa intravenoso. A los 4-6 años de edad, la frecuencia de hipoglucemias fue muy escasa, por lo que se suspendieron los controles periódicos de glucemia. La dosis de diazóxido se disminuyó progresivamente hasta suspenderlo a los 9 años de vida. El PET con L-DOPA fluorada demostró una forma difusa de HC y el estudio genético detectó en heterocigosis la variante *de novo* c.4656G>A (p.K1552=) (rs145386421) en el gen *ABCC8*. La predicción *in silico* con Mutation Taster indica que es un cambio patogénico debido a que es una variante de baja frecuencia en las bases de datos ExAC y 1000 Genomas. Esta variante es de significado clínico incierto.



Tabla 1. Características casos 1 y 2.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2
Edad actual	9 años	8 años
Edad al debut	12 meses	2 meses
Clínica al debut	Convulsión	Convulsión
Glucemia (mg/dl)/insulin (microUI/ml) al debut	32 / 5.1	26 / 16.7
Tratamiento recibido	Diazóxido, hidroclorotiazida	Diazóxido, hidroclorotiazida
Edad suspensión tratamiento	8 años	6 años
Genética	c.4656G>A (p.K1552=) en gen <i>ABCC8</i>	c.4439A>T en gen <i>ABCC8</i>
TTOG* basal	51	65
60 min	225	157
120 min	173	111
(mg/dl)		

Durante el seguimiento en este último año se objetivaron cifras de glucemia en ayunas superiores a 140 mg/dl así como glucemias postprandiales entre 141 y 191 mg/dl aunque no presentó cifras superiores a 200 mg/dl. La monitorización continua de glucosa intersticial para estudio de las hiperglucemias puso de manifiesto picos de hiperglucemia tanto en ayunas como postprandiales (Figura 1). El test de sobrecarga oral de glucosa mostró cifras de glucemia a las 2 horas compatibles con intolerancia hidrocarbonada. (Tabla 1).

## Caso 2

Varón de 8 años que ingresó a los 2 meses y 17 días de vida por un episodio de desconexión del medio y movimientos anormales en contexto de hipoglucemia de 27 mg/dl. Durante su ingreso el paciente precisó aportes de glucosa intravenosos y posteriormente orales para la normalización de la glucemia. Bajo vigilancia presentó un nuevo episodio de convulsión por hipoglucemia de 26 mg/dl a las 24 horas del ingreso. Tras el mismo se incrementaron los aportes de glucosa hasta 7,8 mg/Kg/min para mantener la normoglucemia. El electroencefalograma, la ecografía y la RM cerebral fueron normales. Coincidiendo con el último episodio de hipoglucemia se determinaron cortisol y ACTH que fueron normales, insulina de 16,7 microUI/mL, péptido C 2,2 ng/mL, relación glucemia/insulina de 2,3 y cuerpos cetónicos en orina negativos, lo cual fue compatible con hiperinsulinismo. Se inició tratamiento con diazóxido 20 mg/Kg/día e hidroclorotiazida 6 mg/Kg/día. El estudio genético detectó en heterocigosis la mutación c.4439A>T (p.N1480I) en el gen *ABCC8*. Esta mutación no se ha detectado en los padres del paciente. Estudios recientes han valida-

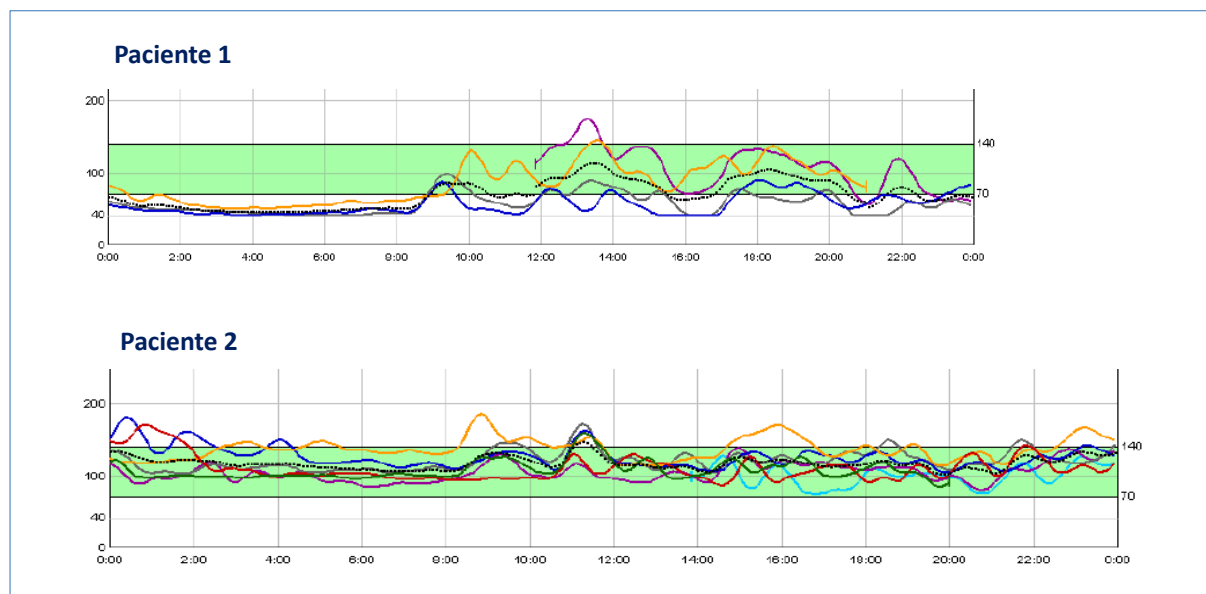
do que dicha mutación [también descrita como c.4442A>T (p.N1481I)] es una mutación dominante<sup>(11)</sup>. El PET con L-DOPA fluorada fue compatible con forma difusa de la enfermedad. Bajo el tratamiento con diazóxido persistió alguna hipoglucemia leve los primeros años de vida. Posteriormente las hipoglucemias se fueron espaciando y a los 8 años se suspendió la medicación. Unos meses antes de la retirada de la misma se objetivaron valores de glucemia compatibles con alteración de la glucosa en ayunas. Algunos valores de glucemia en ayunas fueron de hasta 199 mg/dl, alternando con controles de glucemia normales. En el registro continuo de glucosa intersticial se detectaron hipoglucemias leves de predominio nocturno con hiperglucemias leve-moderadas (Figura 1). El test de sobrecarga oral de glucosa fue normal (Tabla 1).

## Discusión

Una proporción significativa de los pacientes afectados de HC difuso tratados con terapia médica experimentan mejoría clínica en la edad escolar. Sin embargo incluso en remisión clínica, las anomalías bioquímicas persisten, con una respuesta insulínica alterada a la glucosa<sup>(12)</sup>. Se han descrito casos de algunos pacientes que desarrollan intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus en la adolescencia y edad adulta temprana.

La evolución desde un estado hiperinsulinémico al nacimiento hasta una disminución en la secreción de insulina de forma más tardía ha sido recogida en la literatura en pacientes portadores de mutaciones en *ABCC8*<sup>(13)</sup>. También está descrito el desarrollo de diabetes tipo MODY en la adolescencia en casos de HC por mutaciones en el gen *HNF4A*<sup>(14)</sup>.

**Figura 1.** Registro continuo de glucosa intersticial de los pacientes.



Se han postulado varias hipótesis para intentar explicar por qué a largo plazo aparece la hiperglucemia cuando previamente esta enfermedad condicionaba hipoglucemias graves. Algunas hipótesis implican al deterioro dependiente de la edad en la regeneración de la célula beta pancreática<sup>(15)</sup>. Martínez *et al*<sup>(16)</sup> describieron 2 pacientes con HC y mutaciones dominantes en *ABCC8* que desarrollaron diabetes en algún momento de su evolución. Uno de ellos es portador de una mutación en heterocigosis en *ABCC8* que presentó hipoglucemia transitoria y más tarde desarrolló diabetes durante la infancia y otro paciente portador de una mutación nueva en heterocigosis en *ABCC8* heredada de su madre y su abuela, ambas diagnosticadas de diabetes. Si bien nuestro paciente del caso 2 es portador de la mutación c.4442A>T (p.N1481I) descrita como mutación dominante, actualmente no está claro que estas mutaciones predispongan al desarrollo de diabetes mellitus en la edad adulta<sup>(17)</sup>. Por otro lado, Huopio *et al*<sup>(18)</sup> describieron una mutación inactivante y dominante en *ABCC8* (E1506K) que causó la progresión de HC a diabetes mellitus en un adulto joven. En su estudio, los adultos heterocigotos para esta mutación, en particular, mostraron una capacidad de secreción reducida de insulina y sólo un paciente en edad adulta presentó intolerancia hidrocarbonada. Además, los individuos que desarrollaron diabetes mellitus mostraron resistencia a la insulina (hasta 3/4 presentaron sobrepeso). Establecieron la hipótesis de que el defecto primario de secreción de insulina puede estar relacionado con la apoptosis de las células beta debido a las concentraciones elevadas de calcio intracelular y que la resistencia a la insulina que acompaña a estos pacientes puede ser la razón de la conversión de tolerancia alterada a diabetes me-

litis. Este aumento en la apoptosis en las células beta podría explicar la disminución de la capacidad de secreción de insulina en estos individuos. En la misma línea, Abdulhadi-Atwan *et al*.<sup>(19)</sup> describieron un paciente con HC debido a una mutación de novo en *ABCC8* que desarrolló diabetes mellitus a los 10,5 años de edad, siendo el paciente obeso (IMC 30,2 kg/m<sup>2</sup>), lo que respalda la hipótesis de que la resistencia a la insulina junto con una mutación dominante en el canal K-ATP pueden predisponer al desarrollo de diabetes mellitus.

## Conclusiones

Sabemos que la evolución natural de los pacientes con HC es hacia la mejoría de las hipoglucemias en edad escolar, pero se desconoce el estado de estos pacientes en la edad adulta y no sabemos cuántos de ellos desarrollan hiperglucemias con el tiempo. Por ello consideramos que es muy importante el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, incluso aunque el hiperinsulinismo se resuelva y finalice el tratamiento médico.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

## Referencias Bibliográficas

1. Meissner T, Mayatepek E. Clinical and genetic heterogeneity in congenital hyperinsulinism. *Eur J Pediatr*. 2002;161;6-20.

2. Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:815-26.
3. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN. The human gene mutation database: Building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet* 2014; 133:1-9.
4. Kowalewski AM, Szyłberg Ł, Kasperska A, Marszałek A. The diagnosis and management of congenital and adult-onset hyperinsulinism (nesidioblastosis) - literature review. *Pol J Pathol.* 2017;68:97-101.
5. Lee BH, Lee J, Kim JM, Kang M, Kim GH, Choi JH, et al. Three novel pathogenic mutations in KATP channel genes and somatic imprinting alterations of the 11p15 region in pancreatic tissue in patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:204-10.
6. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:150.
7. Alexandrescu S, Tatevian N, Olutoye O, Brown RE. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: constitutive activation of the mTOR pathway with associated exocrine-islet transdifferentiation and therapeutic implications. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3:691-705.
8. Ahmad N, Sharkia M, Stewart L. Long term medical treatment of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Endocrinol Diab.* 2014;1:4.
9. Kapoor RR, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: marked clinical heterogeneity in siblings with identical mutations in the *ABCC8* gene. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:312-3.
10. Markham L. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2003;3:156-167.
11. Saint-Martin C, Zhou Q, Martin GM, Vaury C, Leroy G, Arnoux JB et al. Monoallelic *ABCC8* mutations are a common cause of diazoxide-unresponsive diffuse form of congenital hyperinsulinism. *Clin Genet.* 2015;87:448-54.
12. Tyrrell VJ, Ambler GR, Yeow WH, Cowell CT, Si-link M. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Paediatr. ChildHealth.* 2001;37:483-488.
13. Gussinyer M, Clemente M, Cebrián R, Yeste D, Albisu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of non-pancreatetectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the *ABCC8* gene. *Diabetes Care.* 2008;31:1257-9.
14. McGlacken-Byrne SM, Hawkes CP, Flanagan SE, Ellard S, McDonnell CM, Murphy NP. The evolving course of HNF4A hyperinsulinaemic hypoglycaemia--a case series. *Diabet Med.* 2014 Jan;31:e1-5.
15. Ellard S, Colclough K. Mutations in the Genes Encoding the Transcription Factors Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha (HNF1A) and 4 Alpha (HNF4A) in Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Hum Mutat.* 2006;27:854-69.
16. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velayos T, Aguayo A, Urrutia I et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:717-26.
17. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin YW, Hanna C, Thornton P, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest.* 2008;118:2877-86.
18. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lenko HL, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest.* 2000;106:897-906.
19. Abdulhadi-Atwan M, Bushman J, Tornovsky-Babaey S, Perry A, Abu-Libdeh A, Glaser B, et al. Novel de novo mutation in sulfonylurea receptor 1 presenting as hyperinsulinism in infancy followed by overt diabetes in early adolescence. *Diabetes* 2008;57:1935-1940.

# Premios 'Revista Española de Endocrinología Pediátrica' 2018 patrocinados por la Fundación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (FSEEP)

Fundación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (FSEEP)

Los objetivos de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

1. El premio tiene carácter internacional y será convocado anualmente.
2. Son candidatos a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.
3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.
4. Se convocan DOS premios anuales:
  - Premio al mejor Artículo Original, dotado con diploma y 1.000 euros.
  - Premio al mejor Caso Clínico, dotado con diploma y 500 euros
5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica que incluye un miembro del Patronato de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.

6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro del patronato de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.
7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.
8. Los premios serán entregados en el transcurso del XXXX Congreso de la SEEP, que se celebrará en Bilbao del 16 al 18 de mayo de 2018.
9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias al patronato de la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.

**Correspondencia:**  
FSEEP Fundación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

