



Sumario

Mayo 2012, VOLUMEN 3 / NÚMERO 1

EDITORIAL

Editorial de la revista de la SEEP.....5

CONSENSOS DE LOS GRUPOS DE TRABAJO SEEP

Recomendaciones prácticas para la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica.....6

ORIGINALES

Valoraciones medico-legales sobre la determinación de la edad cronológica mediante pruebas radiológicas en torno a los 18 años.....12

Minidosis de glucagón: eficaz recurso en pacientes diabéticos tipo 1 con trastorno digestivo agudo.....19

Tasa estimada de disposición de glucosa como marcador de insulinoresistencia en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y sobrepeso-obesidad.....26

Estudio molecular de las formas familiares del síndrome de Noonan.....37

Talla final en pacientes afectos de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) tratados con metilfenidato.....47

Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel.....52

CASOS CLÍNICOS

Éxito del tratamiento farmacológico en un adolescente con obesidad mórbida y retraso mental severo.....58

Necrosis grasa subcutánea extensa con hipercalcemia grave en un lactante.....64

Carcinoma medular de tiroides en paciente con MEN 2B.....68

Diagnóstico inusualmente precoz de diabetes MODY-3 condicionado por la obesidad.....72

Displasia septo-óptica de presentación neonatal.....76

Pubertad precoz y patología tumoral. Presentación de dos casos clínicos en niñas.....81



MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (A.E.P.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Juan Pedro López Sigüero

Secretaría general

María Chueca Guindulain

Tesorerera

Ana Gómez Gila

Vocales

Beatriz García Cuartero

Alfonso Lechuga Sancho

Sofía Quintero González

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Laura Audí Parera

Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo

Alfonso Lechuga Sancho

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de
acceso libre en:

www.seep.es/revista



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

- Depósito legal: B-14610-2010
- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

**PULSO
ediciones**

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

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

Impreso en España.
Esta publicación se imprime en papel
no ácido, norma ISO 9706.

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2012 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 3
Número 1

EDITORIAL

- Editorial de la revista de la SEEP.5
Juan Pedro López Sigüero

CONSENSOS DE LOS GRUPOS DE TRABAJO SEEP

- Recomendaciones prácticas para la creación y uso de
registros con fines de investigación biomédica.....6
Isolina Riaño-Galan, et al.

ORIGINALES

- Valoraciones medico-legales sobre la determinación de la edad cronológica
mediante pruebas radiológicas en torno a los 18 años.....12
Ignacio Díez López, et al.
- Minidosis de glucagón: eficaz recurso en pacientes diabéticos tipo 1
con trastorno digestivo agudo.19
Teresa Jiménez Busselo, et al.
- Tasa estimada de disposición de glucosa como marcador de insulinoresistencia
en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y sobrepeso-obesidad26
Enrique Palomo Atance, et al.
- Estudio molecular de las formas familiares del síndrome de Noonan.....37
José Luis Santomé Collazo, et al.
- Talla final en pacientes afectos de Trastorno por Déficit de Atención con
Hiperactividad (TDAH) tratados con metilfenidato47
Gisela Roca Gardeñas, et al.
- Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología
durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel.....52
María Laura Bertholt, et al.

CASOS CLÍNICOS

- Éxito del tratamiento farmacológico en un adolescente
con obesidad mórbida y retraso mental severo58
Ana Herranz Barbero, et al.
- Necrosis grasa subcutánea extensa con hipercalcemia grave en un lactante.....64
Elsa Puerto Carranza, et al.
- Carcinoma medular de tiroides en paciente con MEN 2B.....68
Laura Gutiérrez Pascual, et al.
- Diagnóstico inusualmente precoz de diabetes MODY-3 condicionado por la obesidad.....72
E. Martín-Campagne, et al.
- Displasia septo-óptica de presentación neonatal76
Inés Costa Alcácer, et al.
- Pubertad precoz y patología tumoral. Presentación de dos casos clínicos en niñas81
María José Rivero Martín, et al.

Editorial de la revista de la SEEP.

Juan Pedro López Sigüero

Presidente de la SEEP y FSEEP.

Servicio de Pediatría. Hospital Carlos Haya. Málaga

Es para mí un privilegio y una gran satisfacción poder escribir este editorial del primer número ordinario de la Revista de la SEEP. Ha pasado ya un año y medio aproximadamente desde la salida de esta revista en su primer número extraordinario en nuestro Congreso Nacional celebrado en Murcia el año 2010.

La Junta Directiva decidió comenzar con este proyecto hace algo más de dos años, con lo que podéis imaginar las dificultades surgidas para que este primer número vea la luz. La justificación en ese momento fue triple: en primer lugar tener un foro de expresión de la Sociedad, en el que podría contener además de artículos científicos, otros documentos útiles para los lectores (de formación, administrativos, etc.); en segundo lugar y relacionado con el número cada vez mayor de compañeros jóvenes que se incorporan a la SEEP, ofrecer un espacio para sus primeras publicaciones y por último un aspecto más prosaico, por la obligaciones de inversión de la Fundación. La difusión a través de internet a todos los hispano parlantes permite posibilidades enormes de comunicación y enriquecimiento recíproco.

A pesar de la ingente cantidad de literatura disponible pensamos que este proyecto sería de utilidad, aunque como primera revista digital de una especialidad pediátrica, era un experimento pionero y por tanto un riesgo. Siempre hemos pensado que era un proyecto de todos. Nosotros, y especialmente el equipo editorial empezábamos a ponerlo en marcha, pero después la repuesta de la continuidad del mismo sería responsabilidad de toda la Sociedad.

Estamos ahora en ese punto de respuesta. Comprendemos que puede resultar poco atractiva la publicación en una revista no indexada y por supuesto sin valor curricular. Los principios siempre fueron así y volviendo al punto anterior, de nosotros depende el valor que tenga esta publicación en el futuro.

Creo que la puesta en marcha de la revista completa el abanico de posibilidades de formación e investigación con que cuenta la SEEP. En resumen tenemos varias becas, ayudas a proyectos, estancias, premios, cursos de postgrado, diabetes, monográficos de los grupos de trabajo, cursos no presenciales (que se iniciarán en breve), documentos publicados en la página web y en revistas científicas, bases de datos, etc.

Espero que a pesar de las dificultades de financiación que sin duda nos afectarán, podamos mantener la importante y creciente actividad que la SEEP viene mostrando desde su creación y que la revista que tenemos ahora delante, no entre las manos, sea uno de sus mayores avales.

No quiero finalizar sin manifestar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Laura Audí, como editora jefe y a los Dres. Lidia Castro y Alfonso Lechuga, componentes del equipo editorial, que han creído en el proyecto y llevan trabajando mucho tiempo en él. Para ellos mi más sincera enhorabuena por haber puesto este primer número en la red.

Juan Pedro López Sigüero
Presidente de la SEEP y FSEEP

Correspondencia:

Juan Pedro López Sigüero

Presidente de la SEEP y FSEEP

Servicio de Pediatría, Hospital Carlos Haya, Málaga

E-mail: lopez.sigüero@gmail.com

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Recomendaciones prácticas para la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica.

Practical guidelines for the creation and use of registries for biomedical research purposes

Isolina Riaño-Galan¹, María Chueca-Guindulain², Ignacio Díez-López³, Sergio Gallego-Riestra⁴, Koldo Iñaki Cambra-Contin⁵, Elizabeth Blarduni-Cardón⁶, M^a Victoria Borrás-Pérez⁷, Lidia Castro Feijóo⁸, Gertrudis Martí Aromir⁹, M^a Teresa Muñoz Calvo¹⁰, Pilar Terradas Mercader¹¹, Grupo De Trabajo De Bioética De La Seep.

¹Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés, Asturias

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona, Navarra

³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Alava. Vitoria, Alava

⁴Servicio de Salud del Principado de Asturias. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Oviedo, Asturias

⁵Centro de Investigación Biomédica. Pamplona, Navarra

⁶Servicio de Pediatría. Hospital de Zumarraga. Zumarraga, Guipuzcoa

⁷Servicio de Pediatría. Hospital General de Granollers. Granollers, Barcelona

⁸Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

⁹Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu Manresa. Manresa, Barcelona

¹⁰Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid

¹¹Servicio de Pediatría. Pius Hospital de Valls. Valls, Tarragona

Resumen

Los registros constituyen una herramienta fundamental para la investigación biomédica. El creciente respeto de la autonomía reflejado en el marco legal y ético pone límites a la creación y uso de registros epidemiológicos. La protección de la intimidad, la privacidad y la confidencialidad de los datos de carácter personal son requisitos legales y éticos que deben ser respetados. Si los datos incluidos pertenecen a menores de edad las exigencias legales y éticas son mayores por la mayor dificultad para obtener un consentimiento válido. Se dan unas recomendaciones prácticas para facilitar la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica.

Palabras clave: Sistemas de registros, Investigación, Bioética, Confidencialidad, Protección de datos.

Abstract

The registries are an essential tool for biomedical research. The growing respect for autonomy reflected in the legal framework put limits on the creation and use of epidemiological records. The protection of privacy, and confidentiality of personal data are legal and ethical requirements to be respected. Legal and ethical requirements are greater if the data belong to children, because it is more difficult to obtain a valid consent. Practical recommendations are given to facilitate the creation and use of registries for biomedical research.

Key Words: Registries, Research, Bioethics, Confidentiality, Data protection

INTRODUCCIÓN

Los registros constituyen una herramienta fundamental para la investigación biomédica y por ello, debe promoverse su creación. Esto reviste máximo interés en el caso de pediatría, donde una especial protección de esta población como sujetos vulnerables, redujo considerablemente la investigación de todo tipo, con el consiguiente perjuicio para los niños. Se debe conjugar el respeto tanto a los intereses de la sociedad (el bien común y el bienestar de las generaciones futuras), como los del sujeto de

Correspondencia:

Isolina Riaño-Galan

Servicio de Pediatría

Hospital San Agustín

Camino de Heros 4, 33401, Avilés, Asturias, Tel: 686981076

E-mail: isogalan@yahoo.es

E-mail: isolinariano@gmail.com

investigación (el bien individual, teniendo en cuenta la limitación de la capacidad del niño para tomar decisiones que le afectan). Siempre que se asegure el trato justo y no maleficente y que el consentimiento sea válido, no habrá contradicción entre la especial protección que ha de procurarse a los menores y su participación como sujetos de investigación¹.

Los registros con datos de salud de carácter personal contienen información considerada sensible y por tanto, están sujetos a una protección especial^{2,3}. Por ello, es necesario respetar unos principios éticos, expresión del respeto a la dignidad del ser humano, así como a cumplir con las obligaciones legales vigentes⁴. Los principios de no maleficencia y de justicia exigen asegurar la pertinencia científica y utilidad social de la investigación así como la competencia del equipo investigador, entre las normas a tener en cuenta. El principio de autonomía nos obliga a solicitar el consentimiento informado de los sujetos cuyos datos se pretende recoger o de sus tutores legales, así como a garantizar la confidencialidad de la información recopilada⁵. La normativa legal vigente en España y las directrices internacionales se resume en la tabla 1. En el anexo I se facilita un glosario de términos, en su mayoría extraídos de los textos legales para ayudar a la comprensión de este documento.

Un documento exhaustivo y excelente acerca de las directrices éticas sobre la creación y uso de

registros con fines de investigación biomédica ha sido elaborado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras⁶.

Las siguientes recomendaciones se limitan a registros epidemiológicos y pretenden servir de guía a los miembros de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica que deseen crear y usar registros de pacientes con una determinada enfermedad o condición con fines de investigación biomédica.

JUSTIFICACIÓN DE LA CREACIÓN DE UN REGISTRO

En primer lugar, la creación de un registro con fines de investigación biomédica debe estar justificada en términos de pertinencia científica y de utilidad social.

Asimismo, los datos que se recojan de los sujetos para la creación del registro deben estar justificados en función de los fines de la investigación. Por ello, se recomienda sopesar cuidadosamente la utilidad de los datos que se pretende recopilar, sobre todo si son datos considerados especialmente sensibles como grupo étnico o tendencias sexuales.

Además, toda la información del registro debe estar documentada en un protocolo de creación del mismo, que facilite la gestión interna y la evaluación por terceros.

Legislación en España

- Ley 14/1986, de 25 de abril, general de Sanidad (BOE nº 102 de 29 de junio de 1986). Artículos 10,11 y 61 modificados por la Ley 41/2002 de 4 de Noviembre.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE nº 298, de 14 de diciembre de 1999).
- Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (Las normas de esta ley relativas al consentimiento informado del paciente y la documentación clínica, serán de aplicación supletoria en los proyectos de investigación médica (disposición adicional 2ª) (BOE de 15 de diciembre de 2002)
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (BOE nº 159, de 4 de julio de 2007)
- Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública (BOE nº 240, de 5 de octubre de 2011).
- Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de Medidas de Seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (BOE nº 17, de 17 de enero de 2008)-

Directrices internacionales

Consejo de Europa. Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. Oviedo, 4 de abril de 1997 (ratificado en España, BOE nº 251; de 20 de octubre de 1999).
 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) & World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 2002.
 - Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. (59ª Asamblea General; Seúl, Corea, octubre 2008). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>).

ORGANIZACIÓN DEL REGISTRO

1. Todo registro debe tener un responsable y una institución pública o privada que lo acoja, custodie y garantice que las medidas de seguridad en relación con los datos son suficientes para evitar quiebras en la confidencialidad.
2. El responsable del registro es la persona física o jurídica que decida sobre la finalidad, contenido y uso del tratamiento.
3. Los ficheros automatizados con datos de salud de carácter personal deben tener medidas de seguridad de nivel alto, además de las medidas de nivel medio y básico (según recoge el RD 994/1999⁷).
4. La creación y el uso de registros con fines de investigación que contienen datos de carácter personal requiere del consentimiento informado y expreso de los sujetos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado es un proceso que precisa información, comprensión y voluntariedad, lo cual debe ser garantizado por el investigador y por el comité de ética que haya aprobado la creación del registro. La información se facilitará por escrito pero se complementará siempre de forma verbal adaptándola a las necesidades y nivel de comprensión del sujeto. Lo aconsejable es que sea el responsable del registro o el investigador principal quién proporcione la información y solicite el consentimiento.

No será preciso el consentimiento informado cuando los datos de carácter personal se recojan en el ejercicio de las funciones propias de las administraciones públicas⁸.

Sólo en circunstancias excepcionales podrá prescindirse del consentimiento para la creación y/o uso de registros con fines de investigación que contienen datos de carácter personal⁹. Entre dichas circunstancias se incluyen aquellas situaciones en que no sea posible obtener el consentimiento (pacientes incapaces o fallecidos), no sea viable (investigación epidemiológica que requiera el acceso a los registros de decenas o cientos de miles de personas), o su propia obtención ponga en riesgo la validez del estudio (si un número relevante no lo otorga)^{10,11}. Las excepciones tendrán que ser justificadas por el investigador principal en la circunstancia concreta en que se quiere aplicar, y ser discutidas y aprobadas por un Comité de Ética de la Investigación.

1. Si el registro que se crea, o cuyos datos de carácter personal se utilizan incluye menores de

edad o incapaces, los requerimientos éticos son superiores. Sólo se justifica la inclusión de dichas poblaciones en la investigación, cuando el conocimiento no puede obtenerse de otro modo y se garantiza que el riesgo para los sujetos de estudio es inexistente o mínimo. Serán los padres o tutores quienes otorguen el consentimiento por representación, si bien se promoverá la participación en dicho proceso del menor según su grado de madurez y siempre que tenga doce o más años. El niño será informado por personal con experiencia en el trato con menores, de forma adaptada a su capacidad de comprensión. Se debe ser honesto, y no alentar expectativas, a veces infundadas, con el propósito de aumentar el reclutamiento.

2. Los sujetos tienen derecho a no consentir la investigación y a revocar el consentimiento, sin tener que dar explicaciones de su decisión.
3. Las colecciones de datos anónimos y los registros anonimizados pueden ser utilizados y cedidos sin el consentimiento informado de los sujetos.

Se entiende que los datos anónimos son recogidos así en origen. En cambio, los datos anonimizados proceden de una fuente de información con datos de carácter personal pero se han sometido a un proceso de disociación, de tal manera que la identidad del sujeto queda desligada definitivamente de los datos de carácter personal. Ambos constituyen un tipo de información que queda fuera de los requerimientos establecidos por la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

Si los datos proceden de la práctica clínica habitual y se disocian no se requiere consentimiento del paciente. Se entiende por dato disociado, reversible o irreversiblemente, aquel que no permite la identificación de un afectado o interesado. Cuando se quieran obtener datos extras, no justificados dentro de la práctica asistencial (por ejemplo una encuesta elaborada específicamente para la investigación y que contiene datos de carácter personal), es necesario el consentimiento del paciente además de incluir al final la información relativa a la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal (LOPD 15/1999). Si la encuesta no contiene datos de carácter personal no precisaría de documento de consentimiento escrito del paciente.

1. Cuando la información necesaria para la investigación clínica o epidemiológica se pretenda obtener de la historia clínica no se precisará el consentimiento explícito del sujeto si el investigador forma parte del equipo médico que le atiende, aunque una vez extraída la información necesaria, se deberá codificar o anonimi-

zar adecuadamente para evitar una quiebra en la confidencialidad.

2. Si el investigador es ajeno a la institución que custodia la historia clínica deberá solicitar el consentimiento informado explícito a no ser que la extracción de datos la realice el equipo médico del sujeto y se incorpore un procedimiento de disociación. En todo caso la investigación y la cesión deberá ser aprobados por un Comité de Ética de la Investigación.

CESIÓN DE DATOS

La cesión de datos de carácter personal a terceros sólo puede realizarse si el interesado ha otorgado el consentimiento antes de proceder a la cesión, a menos que se den las circunstancias excepcionales legalmente establecidas o aplicando un procedimiento de disociación apropiado previo a la cesión. En todo caso, la investigación y la cesión deberán ser aprobadas por un Comité de Ética de la investigación.

Las excepciones contempladas en la LOPD 15/1999 son:

1. Que una ley lo autorice.
2. Que la cesión sea entre administraciones con fines estadísticos, históricos o científicos.
3. Que la cesión sea para solucionar una urgencia o para realizar estudios epidemiológicos en los términos establecidos en la legislación sobre sanidad estatal o autonómica.
4. Los sujetos tienen derecho a no consentir la cesión de datos y a revocar el consentimiento.
5. Si los datos son anónimos (se recogen así) o si se disocian previamente a la cesión, no se requiere consentimiento del paciente.
6. De acuerdo a la LOPD 15/1999, la creación o modificación de un fichero de titularidad pública con datos de carácter personal requiere una disposición publicada en el Boletín oficial y el registro en la Agencia de Protección de Datos. Esta disposición debe incluir: finalidad y usos, personas o colectivos, procedimiento recogida de datos, estructura del ficheros, órganos responsables, servicios o unidades y medidas de seguridad.

PROCEDIMIENTO DE CREACIÓN DE UN REGISTRO

Los ficheros deben inscribirse en el Registro General de Protección de Datos, órgano integrado en la Agencia de Protección de Datos.

Si el registro incluye datos anónimos o se han disociado previamente a su inclusión en el Registro

queda fuera de los requerimientos establecidos por la LOPD 15/1999. En consecuencia no sería necesario notificar el fichero al Registro General de Protección de Datos, ni obtenerse el consentimiento informado ni adoptar las medidas de seguridad previstas en el RD 1720/2007¹².

En resumen, la **creación de un registro/fichero** que incluya información procedente de las historias clínicas de pacientes de varios centros, es decir con cesión de datos, para prescindir del consentimiento informado se exige que los investigadores de cada centro disocien los datos previamente al envío, de tal modo que no sea posible la identificación del sujeto afectado.

Otra cuestión es si el nombre del médico que ha introducido los datos de sus pacientes, aparece en la base de datos o registro. Si no se incluye el nombre del médico, podríamos considerar totalmente anonimizado el registro y por tanto quedaría excluido del ámbito de aplicación de la LOPD 15/1999 y del reglamento que la desarrolla. En este supuesto no sería necesario notificar el registro al Registro General de Protección de Datos, ni obtener el consentimiento informado ni tan siquiera adoptar las medidas de seguridad previstas en el RD 1720/2007¹².

Si por el contrario, aparece el nombre del médico, el registro estaría sometido en su integridad a la LOPD 15/1999, siendo necesario notificar el fichero a través del sistema de Nota que es gratuito (disponible en www.agpd.es). Además, se debe informar a los médicos de que sus datos se van a incorporar al registro, y que dan su consentimiento para el tratamiento de ellos, consentimiento que se entenderá otorgado por la voluntad de participar en la base de datos. Asimismo, se exige implantar las medidas de seguridad previstas en el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999⁷.

Por último, será preciso valorar los problemas que la anonimización puede plantear en el control de calidad del registro, como podrían ser las duplicidades de casos. Por otro lado, se recomienda que el estudio que incluya cesión de datos de esta manera, sea siempre aprobado por un Comité de Ética de la Investigación.

Anexo 1: Glosario

A continuación se enumeran algunas definiciones de términos utilizados en el texto para facilitar la comprensión del mismo. Se indica la fuente del texto legal de donde proceden: LOPD: ley orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal; LIB: ley 14/2007, de 3 de julio de investigación biomédica; LAP: ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autono-

mía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Cesión o comunicación de datos (LOPD): Toda revelación de datos realizada a una persona distinta del interesado.

Consentimiento del interesado (LOPD): Toda manifestación de voluntad, libre, inequívoca, específica e informada, mediante la que el titular de los datos consienta el tratamiento de datos personales que le conciernen.

Dato anónimo (LIB): Dato registrado sin un nexo con una persona identificada o identificable.

Dato de carácter personal (LOPD): Cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables.

Fichero (LOPD): Todo conjunto organizado de datos de carácter personal, cualquiera que fuere la forma o modalidad de su creación, almacenamiento, organización y acceso.

Historia clínica (LAP): Conjunto de documentos que contienen los datos, valoraciones e informaciones de cualquier índole sobre la situación y la evolución clínica de un paciente a lo largo del proceso asistencial.

Investigación biomédica: Conjunto de actividades diseñadas para desarrollar o contribuir a un conocimiento generalizable relacionado con la salud del ser humano o de las poblaciones.

Investigación clínica: Tipo de investigación biomédica que se realiza con seres humanos y cuyo objetivo es obtener conocimiento que permita el desarrollo de tecnología médica útil para el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de las enfermedades. Esto incluye no solo los estudios de validación de esta tecnología, sino también aquellos destinados a obtener la información necesaria para su concepción y desarrollo.

Investigación epidemiológica: Tipo de investigación biomédica que se realiza con poblaciones humanas y que tiene como principales objetivos el estudio de la distribución de las enfermedades (incluyendo la producción rutinaria de medidas de frecuencia de enfermedad), la identificación de los factores que las determinan, el conocimiento de su pronóstico y la evaluación de la práctica clínica.

Procedimiento de anonimización: Término equivalente a procedimiento de disociación.

Procedimiento de disociación (LOPD): Todo tratamiento de datos personales de modo que la infor-

mación que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable.

Registro: En el contexto de las presentes directrices se entiende como registro a todo documento que contiene datos de salud de las personas junto con su identificación personal en cualquier formato (papel, electrónico, audio, vídeo, etc). Los documentos que contiene la historia clínica de un paciente, o el conjunto de historias clínicas de los pacientes atendidos en una institución sanitaria, los certificados de defunción realizados en una determinada área geográfica, o los casos acontecidos de una enfermedad o condición de salud a lo largo de un periodo de tiempo en una comunidad, son todos ellos ejemplos de registros que contienen datos sobre el estado de salud de las personas.

Registro anonimizado o irreversiblemente disociado (LIB): Registro en el que los datos de salud no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable [para el investigador], entendiéndose por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados.

Registro codificado o reversiblemente disociado (LIB): Registro en el que los datos de salud no están asociados a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permita al investigador la operación inversa.

Responsable del registro: Persona física o jurídica, pública o privada, que tiene a su cargo la custodia del registro y pone los medios para garantizar que se cumplen los requisitos éticos y legales respecto de la creación, mantenimiento y uso del registro.

Riesgo mínimo: Comúnmente se entiende como aquel que asume cualquier persona en su vida y actividades cotidianas. No obstante, para el caso de grupos con enfermedades específicas se podría entender también como aquel al que están normalmente expuestas las personas de la comunidad o grupo al que pertenece el sujeto. En la LIB se considera Riesgo y carga mínimos cuando los impactos en la salud y las molestias que puedan sufrir los sujetos participantes en una investigación, y cuyos efectos sólo podrán ser de carácter leve y temporal.

Tratamiento de datos (LOPD): operaciones y procedimientos técnicos de carácter automatizado o no, que permitan la recogida, grabación, conservación, elaboración, modificación, bloqueo y cancelación, así como las cesiones de datos que resulten de comunicaciones, consultas, interconexiones y transferencias.

Referencias Bibliográficas

1. De Abajo F. Investigación clínica en niños: fundamentación y requisitos éticos. *Rev Esp Pediatr* 1997; 53:134-150
2. Sánchez Caro J, Abellán F. Datos de salud y datos genéticos – su protección en la Unión Europea y en España. Granada: Derecho Sanitario Asesores; 2004.
3. Sánchez Carazo C, Sánchez Carazo JM. Protección de datos de carácter personal relativos a la salud. Madrid: Agencia de Protección de Datos; 1999.
4. M^a Mercedes Serrano Pérez. La protección de datos sanitarios. Disponible en: http://www.uclm.es/actividades0506/seminarios/proteccion_datos/pdf/datos_sanitarios.pdf
5. De Abajo FJ. Ética de la investigación clínica con niños: historia, fundamentación y método. En: M de los Reyes López, M Sánchez Jacob (ed.). *Bioética y pediatría. Proyectos de vida plena*. Madrid: Ergon, 2010, pp. 559-574.
6. de Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Júdez Gutiérrez J, Martín Arribas MC, Terracini B, Pàmpols Ros T et al. Directrices éticas sobre la creación y uso de registros con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Salud Pública*, 2008; 82:21-42.
7. Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de Medidas de Seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.
8. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE n^o 298, de 14 de diciembre de 1999).
9. Peto J, Fletcher O, Gilham C. Data protection, informed consent and research. *BMJ*. 2004; 325: 1029-30.
10. Roberts L, Wilson S. Argument for consent may invalidate research and stigmatise some patients. *BMJ* 2001; 322:858.
11. Cox P. Obtaining individual consent may hinder studies. *BMJ*. 2001; 322:858.
12. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (BOE n^o 17, de 17 de enero de 2008).

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Valoraciones medico-legales sobre la determinación de la edad cronológica mediante pruebas radiológicas en torno a los 18 años.

Evaluation of chronologic age with Rx probes at 18 years of age. Health and legal aspects.

Ignacio Díez López¹, Ainhoa Sarasua Miranda¹, Ainara Gamarra Cabrerizo², Manuel Carranza Ferrer³

¹Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Álava. Vitoria, Álava

²Sección de Radiología infantil, Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario de Álava. Vitoria, Álava

³Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Nostra Senyora de Miretxel. Les Escaldes (Andorra)

Resumen

La valoración de la edad ósea con la pretensión de determinar la edad cronológica de un individuo en torno a los 18 años de edad supone un reto y una dificultad en muchas ocasiones. Estas determinaciones se han incrementado en los últimos años en la práctica clínica debido al incremento de la inmigración, las adopciones internacionales o la valoración de la edad penal; todas estas circunstancias con una gran repercusión jurídica y médica para el sujeto estudiado. En este artículo los autores realizamos una amplia revisión bibliográfica y se concluyen unas recomendaciones prácticas.

Palabras clave: Edad ósea, Pediatría, Edad cronológica.

Abstract

The assessment of bone age to determine an individual's chronological age around 18 years of age is a challenge and a difficulty in many occasions. These determinations have increased in recent years in clinical practice due to increased immigration, international adoptions or the assessment of legal age, all these circumstances a great impact

for the patient's legal medical future. We reviewed the literature and give some recommendations in these cases.

Key Words: Bone age, Pediatrics, Chronological age.

INTRODUCCIÓN

Debido al incremento de la inmigración en nuestro país en los últimos años, los pediatras y radiólogos infantiles nos hemos visto involucrados por parte de las autoridades judiciales en una tarea que hasta ahora nos era del todo ajena: la valoración de una edad "biológica" de un individuo con finalidad no médica o patológica, sino judicial.

El aumento del número de menores en situación irregular que llegan a nuestro país en los últimos años es un hecho exponencial tal y como viene contrastado por el Ministerio de Asuntos Sociales y de Inmigración, bien acompañados de un adulto o en situación de desamparo.

La Ley del Menor de nuestro país protege a aquellos menores en situación de desamparo familiar, favoreciendo su acogida e integración en los Sistemas y Servicios Sociales. Por otro lado la situación de memoria de edad judicial también tiene su importancia a la hora de establecer posibles penas a individuos ⁽¹⁾ que cometan algún tipo de delito. De esta forma y amparándose en nuestras actuales Leyes, algunas personas alegan frente a las Autoridades su condición de menor sin llegar a serlo, para de esta forma verse beneficiados estos o sus ascendientes de una situación especial protección o acogida ^(2,3).

Correspondencia:

Ignacio Díez López

Sección de Endocrinología infantil

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario de Álava

C/José Atxotegui s/n, 01010, Vitoria, Álava

E-mail: idgnacio.diezlopez@osakidetza.net

Otro punto donde se ha incrementado el número de solicitudes es en el ámbito de la Adopción Internacional. Son muchos los países, entre ellos la mayor parte africanos y zona de Indonesia, que tienen limitada la adopción a menores de 6 años⁽⁴⁾. Es por ello que las Autoridades de esos países o los propios padres adoptivos falsean la verdadera edad cronológica para facilitar los trámites, creándose una serie de problemas una vez ya en nuestro país tales como falsas pubertades precoces o inadaptación a un aula escolar con niños de edad realmente menor a la fijada en el niño adoptado⁽⁵⁾.

En este contexto, se nos solicita a nosotros, como profesionales de la medicina, pero no de la judicatura, un peritaje que puede tener una importante implicación futura para dicho individuo y para la Sociedad en su conjunto; en primer lugar debido al elevado coste que pueden tener situaciones de acogida o legales como el cumplimiento o no de penas según su edad, y en segundo lugar en forma de posibles repercusiones terapéuticas, tales como la dicotomía entre indicar o no un tratamiento.

HISTÓRICO y DESARROLLO DE LA PROBLEMÁTICA

En Europa, con el fin de unificar los criterios de selección de pruebas a realizar e interpretación de los resultados en los países de habla germana, en el año 2000, el *Arbeitsgemeinschaft für Forensische Altersdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin* (grupo de estudio alemán para la estimación forense de la edad) hizo públicas sus guías para las estimaciones forenses de la edad cronológica sobre individuos vivos sometidos a procedimientos criminales⁽³⁾. Estas guías recomendaban, para la determinación de la mayoría o minoría de edad penal (18 años) en sujetos vivos, la práctica de las siguientes pruebas:

1. Examen físico: obtención de medidas antropométricas (peso, talla, tipo constitucional); inspección de signos de madurez sexual; identificación de patologías que puedan alterar el desarrollo madurativo.
2. Examen radiográfico de la mano izquierda.
3. Examen externo del estado de la dentición y radiografía dental.
4. Examen radiográfico de la región cervical, en el caso de que interesase confirmar si la edad cronológica es mayor o menor de 21 años de edad.

Al interpretar los resultados, las mismas guías recomendaban que los datos obtenidos de las anteriores pruebas fuesen contrastados con estudios de referencia adecuados al sujeto específico estudiado. Al seleccionar dichos estudios debieran consi-

derarse como factores significativos de corrección de los resultados las variables étnicas, socioeconómicas y patológicas, así como el grado de error intra e interobservador. Recomendaban, finalmente, al realizar la valoración pericial definitiva que se especificase el resultado por separado de cada una de las pruebas realizadas y que la estimación de edad se especificase como la más probable, indicando el grado de probabilidad del resultado estimado.

Estudio radiológico del carpo:

Respecto de la edad ósea determinada por el estudio radiológico de la mano izquierda, surgen varias cuestiones de interés en cuanto a su aplicabilidad como factor de predicción de la edad cronológica estimada. Primera, ¿qué mide realmente el parámetro obtenido de edad ósea?; segunda, ¿qué método de interpretación de los resultados entre los varios disponibles sería el más adecuado?; y tercera, ¿cómo interpretar los resultados en el sujeto de estudio?, dado que parece demostrado en múltiples estudios que la fiabilidad varía de unas poblaciones a otras y que sus resultados precisan ajustes.

El parámetro obtenido por estos y otros métodos de edad ósea no corresponde exactamente con el de edad cronológica. El concepto de edad ósea es un término estadístico recogido de la experiencia clínica que resulta útil con fines estrictamente clínicos en la estimación del ritmo madurativo individual de un sujeto y en la predicción de fenómenos como la talla previsible. Parece que la maduración progresiva de la osificación del carpo sigue una secuencia común en todas las series estudiadas, sugiriendo que existiría una "ley natural" que marca la secuencia de osificación. No obstante, en estas mismas series se aprecian diferencias, en ocasiones muy significativas, al constatar a qué edad cronológica se alcanza un estado madurativo determinado en diversas poblaciones. Sabemos que está influido por factores ambientales, de población y patológicos, pero no sabemos qué reflejan realmente estos cambios^{(6) (7)}. Pese a que influyen en su ritmo de evolución factores madurativos como los periodos de aceleración del crecimiento, evolución de caracteres sexuales secundarios o la menarquia, sabemos que no se correlaciona de forma absoluta con ellos. En definitiva, es considerado como un parámetro fisiológicamente más estable que la maduración dental, pero poco definido y en realidad poco fiable. No obstante, es el principal parámetro del que podemos disponer con fines clínicos y forenses para estimar con cierta precisión la edad cronológica al final de la adolescencia⁽⁶⁾.

Respecto a la cuestión de qué método de estimación de la edad ósea resultaría el más adecuado, los diversos autores no presentan un acuerdo entre ellos. Existen básicamente tres métodos de inter-

pretación, el método gráfico de atlas de Greulich y Pyle (GP) ⁽⁶⁾ (que arroja resultados en forma de edad ósea) el numérico de Tanner-Whitehouse (TW2) ⁽⁷⁾ (que aporta resultados numéricos que han de compararse con tablas específicas para cada población para estimar indirectamente la edad ósea) y métodos mixtos, como el FELS (*Foward Elementary Longitudinal Study*), que interpretan algunos datos gráficos y que cuantifican numéricamente otros parámetros. Básicamente, el GP es el método más generalizado, si bien TW2 es el más utilizado en países europeos. Podría parecer en principio que un método numérico como el TW2 debería ser más fiable ⁽⁸⁾. Además, pese a que TW2 es un método más sofisticado en su aplicación técnica, puede ser aprendido sin instrucción específica. Sin embargo, en la práctica se halla sometido a errores intra e interobservadores similares a los del GP y se halla influido negativamente por fallos técnicos derivados de una posición incorrecta de la mano en el momento de realizar la radiografía ⁽⁹⁾, que pueden ser solventados de forma más correcta por los métodos gráficos ⁽⁸⁾.

En nuestro país existe el Estudio Longitudinal del Centro Andrea Prader ⁽¹⁰⁾ en el que se compara la exactitud y el error de los métodos de cálculo del pronóstico de Talla Adulta a lo largo de la época del crecimiento y su comprobación al alcanzar la talla adulta. En ese estudio con escasos errores interinvestigadores (sólo 1 cambio de investigador hasta el final del estudio) y donde se comprobó que el método más idóneo y adecuado para la población española es el de Greulich-Pyle comparado con el de TW2. Por lo que se deduce de este estudio, este primer método debería ser más fiable en la práctica clínica. Así mismo trabajos posteriores, como el de Thodberg ⁽¹¹⁾ apuntan en este mismo sentido, avalando el TW2 como el mejor método para cálculos de la talla adulta.

Autores como Van Rijn *et al* ⁽¹²⁾ recomiendan la aplicación de GP en lugar de TW2 con fines clínicos basándose en un criterio de economía de medios al haber comprobado que TW2 es mucho más costoso en tiempo y que sus resultados son similares a GP. Los intentos de desarrollar aplicaciones informáticas sobre el sistema numérico TW2 (sistema CA-SAS) ofrecían en sus inicios promesas de ventajas evidentes. Teóricamente, permitirían cuantificar los resultados de forma uniforme y sin interferencia de los factores de distorsión derivados del observador. Sin embargo, sus resultados todavía no son equiparables con los del método manual y aún es necesaria la colaboración entre radiólogos e informáticos para mejorar los sistemas de hardware y software. En realidad, cada método tiene sus ventajas y desventajas y debe ser el médico el que decida por su experiencia personal qué método es el más útil para los fines concretos de la interpretación buscada.

La interpretación de los resultados obtenidos de la edad ósea por cualquiera de los métodos disponibles debe ser adaptada a las características de la población del sujeto de estudio. Los factores que podrían modificar la evolución de la edad ósea en un sujeto determinado no están perfectamente definidos, aunque se han identificado diferencias en diversos estudios asociadas con factores patológicos, raciales y socioeconómicos. La impresión general de las investigaciones más recientes es la de que serían los factores socioeconómicos, que influyen en la forma de nutrición y condiciones higiénico-sanitarias del sujeto, los más significativos en cuanto a su capacidad de modificar los resultados ⁽¹³⁾. Los factores raciales son discutidos por diversos autores en distintos estudios y, aunque parece ser que no serían por sí mismos capaces de justificar diferencias significativas en la edad ósea, no existen datos indubitables que permitan de forma absoluta afirmar o descartar la influencia específica de este factor. Por el contrario, resulta definitivo en los estudios realizados el hecho de que ciertas condiciones patológicas pueden afectar a los resultados de la edad ósea, si bien la lista de las mismas no puede considerarse ni mucho menos completa. En el contexto de la influencia étnica y racial, existen múltiples estudios, algunos de ellos con bases metodológicas discutibles y con resultados a menudo contradictorios, que principalmente se han realizado en poblaciones de europeos caucásicos, caucásicos norteamericanos, otros grupos étnicos norteamericanos (incluido el genéticamente dudoso grupo racial de los hispanos), distintas poblaciones mongoloides y caucásicas de Asia y algunos estudios incompletos en poblaciones negroides centro y sudafricanas.

En algunos casos, las diferencias con los métodos originales han sido pequeñas pero estadísticamente tan significativas que se ha propuesto la necesidad de elaborar tablas y atlas específicos para estas poblaciones. Entre ellos, el estudio español de Hernández *et al* del año 1976 por Hernández ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ y, posteriormente, por Sobradillo ⁽¹⁶⁾ condujo a la elaboración de tablas, series radiográficas y manuales específicos para la población de la Comunidad Autónoma del País Vasco basados en los métodos originales tanto de GP como de TW2-RUS ^(6,7).

Estas tablas han estado en continua revisión y las últimas recomendaciones de consenso han sido recogidas por Sánchez *et al* ⁽¹⁷⁾.

Los estudios clásicos de las décadas de los setenta y ochenta en población mongoloide de Asia indicaban que los chinos y japoneses presentaban un retraso en su edad ósea frente a la cronológica en la fase prepuberal, pero en la fase postpuberal existía una aceleración hasta culminar la maduración a una edad similar a los europeos y americanos cau-

cásicos. En las series más actuales sobre poblaciones modernas con mejores condiciones socioeconómicas, se aprecia una tendencia a ajustar aún más los resultados con los ritmos de maduración de la edad ósea de las poblaciones occidentales. En India y Pakistán, los hallazgos han sido similares, apreciándose adelantos en la edad ósea frente a la cronológica durante la fase postpuberal, más evidentes en sujetos de clase social alta.

En EEUU los estudios indican que los sujetos caucásicos se ajustan bien a los estándares de GP y TW2 o suelen presentar un cierto adelanto madurativo. Por el contrario, los resultados en sujetos negroides arrojan resultados contradictorios en las series. Para Gross GW⁽¹⁸⁾, la raza negra se ajusta mejor que la blanca al standard de GP. En las series de Ontell *et al* y de Lodler *et al* la raza negra se halla adelantada para el standard de GP⁽¹⁹⁻²⁰⁾. La serie de Marshall WA⁽²¹⁾ en negros jamaicanos comparada con el UK60 (United Kingdom 60 Study) del TW2 indica un retraso de la edad ósea desde los 13 años de edad con independencia de factores socioeconómicos, esto es ratificado por Gilsanz V⁽²²⁾ en un estudio entre sujetos de raza negra y blanca en EEUU no aprecia diferencias significativas entre la edad ósea y la edad cronológica en ambas razas cuando se igualan los factores socioeconómicos.

Hasta donde llegan nuestros conocimientos, los habitantes de los países musulmanes de Oriente Próximo y del Norte de África y las poblaciones de estos países emigradas a países desarrollados no han sido estudiados sistemáticamente y no se puede afirmar si su ritmo de maduración ósea sigue o no la evolución marcada en otras poblaciones. El único estudio sistemático identificado en nuestra revisión bibliográfica, realizado por Koc A *et al*⁽²³⁾ en población turca moderna, indica un retraso en la edad ósea hasta los 13 años y un adelanto discreto desde esa edad para el GP⁽²⁰⁾. Posteriormente Büken⁽²⁴⁾ llega a conclusiones similares. El inconveniente principal de este estudio deriva de que su muestra de población solo llega hasta los 17 años de edad cronológica, no teniendo utilidad absoluta con los fines planteados en este estudio.

Las características socioeconómicas de cada población serían para algunos autores los factores más significativos en cuanto a su capacidad para influir sobre las variaciones en el ritmo de maduración de la edad ósea. Otros estudios, por el contrario, no parecen confirmar esta hipótesis. Así, Marshall WA⁽²¹⁾ en población negra jamaicana no apreciaba variaciones en función de la clase social alta o baja de los sujetos. Oestreich AE⁽²⁵⁾ también destaca la falta de diferencias entre población rural y urbana alemana en la serie del método de Thiemann-Nitz. Sin embargo, estudios modernos y específicos sobre esta variable de autores como

Jahari AB *et al*⁽²⁶⁾, sobre población indonesia, Fleschman AK⁽²⁷⁾, sobre población africana, o Melsen B *et al*⁽²⁸⁾, sobre población de menores extranjeros adoptados en Dinamarca, identifican claramente a los factores socioeconómicos y la pobreza como productores de retrasos significativos en el ritmo de la secuencia de la maduración ósea durante la fase prepuberal^(4,5).

Entre los factores patológicos identificados claramente como factores de alteración del ritmo de evolución de la edad ósea se hallan, entre otros, la enuresis nocturna⁽²⁹⁾, el déficit de hormona de crecimiento⁽¹²⁾, la obesidad, los hábitos deportivos de alta competición, las malformaciones óseas y la exposición a agentes físicos, como en el caso de las congelaciones.

Aspectos jurídicos en España

La Ley orgánica 2/2009, de 11 de diciembre, de reforma de la Ley orgánica 4/2000, de 11 de enero, sobre derechos y libertades de los extranjeros en España y su integración social (en adelante, LODILE), establece en el artículo 35 que "3. En los supuestos en que los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado localicen a un extranjero indocumentado cuya minoría de edad no pueda ser establecida con seguridad, se le dará, por los servicios competentes de protección de menores, la atención inmediata que precise, de acuerdo con lo establecido en la legislación de protección jurídica del menor, poniéndose el hecho en conocimiento inmediato del Ministerio Fiscal, que **dispondrá la determinación de su edad, para lo que colaborarán las instituciones sanitarias oportunas que, con carácter prioritario, realizarán las pruebas necesarias**"⁽³⁰⁻³¹⁾.

Por otro lado, el Real decreto 557/2011, de 20 de abril, por el que se aprueba el Reglamento de la Ley orgánica 4/2000, dispone en su artículo 190.1 que "en el caso de que la minoría de edad de un extranjero indocumentado no pueda ser establecida con seguridad, las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado, en cuanto tengan conocimiento de esa circunstancia o localicen al supuesto menor en España, informarán a los servicios autonómicos de protección de menores para que, en su caso, le presten la atención inmediata que precise de acuerdo con lo establecido en la legislación de protección jurídica del menor. Con carácter inmediato, se pondrá el hecho en conocimiento del Ministerio Fiscal, que dispondrá, en el plazo más breve posible, la determinación de su edad, para lo que deberán colaborar las instituciones sanitarias oportunas que, con carácter prioritario y urgente, realizarán las pruebas necesarias".

Asimismo, la Ley 14/2010, de 27 de mayo, de los derechos y las oportunidades en la infancia y la

adolescencia, prevé en su artículo 110, sobre medidas cautelares, que “cuando los niños y los adolescentes inmigrados no acompañados no puedan acreditar documentalmente la minoría de edad o se tenga dudas sobre la veracidad de la documentación aportada, el departamento competente en materia de protección de los niños y los adolescentes les tiene que ofrecer la atención inmediata que necesiten **mientras se hacen las gestiones y los trámites establecidos por la legislación sobre extranjería para determinar su edad**”⁽³⁰⁾.

Uno de los trámites (no el único) previstos por el ordenamiento jurídico para determinar la edad de los jóvenes indocumentados que no puedan acreditar legalmente su edad es la práctica de pruebas médicas. Según la información enviada por el Departamento de Salud, aparte de la entrevista y la exploración física que los médicos forenses puedan llevar a cabo, la determinación de la edad por parte de la Fiscalía y de la Dirección General de Atención a la Infancia y la Adolescencia (en adelante, DGAIA) se fundamenta básicamente en las pruebas siguientes:

- Radiografía de muñeca y mano (método de Greulich y Pyle Atlas 1930) (Atlas Thiemann-Nitz 1977).
- Ortopantomografía dental para determinar la maduración de los terceros molares (método Dermijian).
- Tomografía computerizada (TC) del extremo medial de la epífisis clavicular (estadios de Schmelting), con la utilización de cortes axiales hasta de alta resolución.

Estas pruebas se recogen en el documento “Recomendaciones sobre métodos de estimación forense de la edad de los menores extranjeros no acompañados. Documento de Consenso de Buenas Prácticas entre los Institutos de Medicina Legal de España”⁽³⁰⁾.

Fundamentalmente, este grupo de trabajo recomienda la aplicación de los siguientes medios diagnósticos **en los casos de estimación forense de la edad en supuestos menores de 18 años y mayores de 14 años**: Anamnesis dirigida; Examen físico general [...]; Estudio radiográfico de la mano izquierda; Examen de la cavidad oral y estudio radiográfico dental [...].⁽³¹⁾

El error de las pruebas médicas tiene también su importancia; según informa el mismo Departamento de Salud⁽³⁰⁾, el estudio radiográfico de la muñeca por el método de Greulich y Pyle (edad ósea) tiene un margen de error de +/- 1,7 años (en el marco de un método que, además, no permite discriminar

edades superiores a los diecinueve años, lo cual supone una limitación importante a la hora de determinar la edad de un joven que se encuentra en el umbral de la mayoría de edad). Aunque, aplicación del principio favor minoris, (que determina favorecer siempre al menor) se practiquen pruebas médicas de determinación de la edad sólo en el supuesto de que no haya duda, por apariencia física o por cualquiera otra condición, de una situación de mayoría de edad, y que se regule qué se considera “duda razonable”⁽³⁰⁻³¹⁾. Y que *No son admisibles informes en los que se haga referencia a que la edad sea de “aproximadamente 18 años”, o expresiones similares (“alrededor de 17 años” o “superior de 17 años”)*. Habrá que establecer siempre una horquilla de edad.

Según los artículos ya citados⁽³⁰⁻³¹⁾, las pruebas de determinación de la edad se tienen que practicar en centros sanitarios de la red pública de sanidad o centros privados o en las dependencias del Instituto de Medicina Legal (o cátedras de medicina legal).

Por último, en casos responsabilidad jurídica, el informe final deberá recaer en manos del forense asignado al caso⁽³⁰⁾.

CONCLUSIONES:

La revisión bibliográfica realizada parece indicar que, para los fines de estimación forense de la edad cronológica mayor o menor de 18 años:

1. El método más fiable para la estimación de la edad forense sería el estudio radiográfico de la mano izquierda (edad ósea). La elección del método de evaluación de resultados depende de la experiencia personal del investigador. No obstante, con independencia del método de interpretación utilizado, la fiabilidad de este método no parece ser óptima.

2. El método de estimación de la edad forense basado en el estudio radiográfico de los terceros molares (edad dental) es también un método fiable, aunque menos preciso que el anterior dada la alta variabilidad individual de la evolución de este factor (agenesia, hipoplasia, extracciones previas, etc.). Son recomendables, como método de evaluación de este parámetro, los métodos gráficos derivados del método original de Dermijian.

3. La evaluación de los parámetros de maduración de caracteres sexuales secundarios, las variables antropométricas básicas y el examen externo de la dentición carecen de eficacia como métodos de estimación de la edad forense. No obstante, son necesarios para realizar una adecuada descrip-

ción del aspecto externo del sujeto y, en caso de discrepancia con la edad estimada por otros métodos, pueden resultar útiles como indicadores de la existencia de factores patológicos responsables de estados de maduración precoz o maduración retardada.

4. Los resultados directos obtenidos por los métodos de estimación de la edad ósea y edad dental, deben ser puestos en relación con estudios previos de población adecuados al sujeto de estudio, cuando se disponga de ellos.

5. Entre los factores que se han detectado como principales modificadores de los ritmos de maduración ósea y dental, los estudios más recientes destacan a las variables de patología previa y las de factores de nivel socioeconómico.

6. Los estudios sobre grupos socioeconómicos más bajos y grupos étnicos englobados en niveles socioeconómicos inferiores sugieren que, cuando se comparan los resultados de estimación de edad con métodos de edad ósea o dental elaborados en poblaciones de un nivel socioeconómico superior, conducen a una infraestimación de la edad (edad cronológica real superior a la edad estimada) en edades entre los 14 a los 18 años.

RECOMENDACIONES:

1. En los casos de solicitud de valoración pericial médico forense sobre estimación de la edad cronológica aproximada de sujetos indocumentados en torno a 18 años de edad o menores, se recomienda la aplicación de las guías del *Arbeitsgemeinschaft für Forensische Altersdiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin* ⁽¹⁾.

2. Cuando se estudia un supuesto menor correspondiente a un nivel socioeconómico inferior al de la población a partir de la cual se elaboró el método de interpretación de los resultados de edad ósea o edad dental, debe considerarse que existe un riesgo elevado de infraestimación de la edad del sujeto (edad estimada inferior a edad cronológica real).

3. Este riesgo de infraestimación debe ser ponderado por el médico en función del tipo de entorno judicial en el que se solicita la valoración. Puede existir una variabilidad en el estudio según observadores y según la edad real cronológica de inicio de pubertad, pudiendo ser ésta adecuada, adelantada o retrasada.

De este modo, en caso de dirimirse una posible responsabilidad penal del supuesto menor ⁽²⁾, debe considerarse el riesgo de vulnerar los derechos del menor al existir una alta probabilidad relativa

de estimar como mayor de edad penal a un sujeto realmente menor de esta edad y viceversa en función del método o métodos de estimación de edad aplicados. En estos casos, la responsabilidad final de la valoración deberá recaer en la fiscalía y en la labor del forense.

Referencias Bibliográficas

- Schmeling A, Olze A, Reisinger W et al. Age estimation of living people undergoing criminal proceedings. *The Lancet*, 2001; 358(9276): 89-90.
- Schmeling A, Gesserick G, Kaatsch HJ et al. Recommendations for age determinations of living probands in criminal procedures. *Anthropolo Anz*, 2001; 59(1): 87-91
- Study Group of Forensic Age Estimation of the German Association of Forensic Medicine (2001). Guidelines for age estimation in living individuals in criminal proceedings.
- Ritz - Timme S, Cattaneo C, Collins MJ et al. Age estimation: the state of the art in relation to the specific demands of forensic practice. In *J Legal Med*, 2000; 113(3): 129-136.
- Van Ree CJ, Schulpen TW. Ethical shortcomings of skeletal age determination to establish minority for single young asylum seekers. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2001; 145(5): 229-233.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press, 1950-1959.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy M, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2). London Academy Press, 1983 (2nd edition)
- Sarria A, Moreno L, Bueno M. Análisis del atlas de Greulich y Pyle mediante los métodos de TW2 y TW2-A. *An Esp Pediatr*, 1986; 24(2): 105-110.
- Tanner JM, Oshman D, Lindgren G et al. Reliability and validity of computer assisted estimates of Tanner-Whitehouse skeletal maturity (CASAS): comparison with the manual method. *Horm Res*, 1994; 42: 288-294
- Ferrández-Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Bagué L, Puga B, Rueda C, Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. En: *Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficas y tablas*. Madrid: Ergon. 2004. p. 61-115.
- Thodberg, H.H. ; Neuhof, J. ; Ranke, M.B. ; Jenani, O.G. ; Martin, D.D. Validation of Bone Age Methods by Their Ability to Predict Adult Height *Horm Res Paediatr* 2010;74:15-22
- Van Rijn RR, Lequin MH, Robbens SG et al. Is the Greulich and Pyle atlas still valid for Dutch Caucasian children today?. *Pediatr Radiol*,

- 2001; 31(10): 748-752.
13. Vallejo-Bolanos E, España-López AJ, Muñoz-Hoyos A, Fernández-García JM. The relationship between bone age, chronological age and dental age in children with isolated growth hormone deficiency. In *J Pediatr Dent*, 1999; 9(3): 201-206.
 14. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. *Curvas y tablas de crecimiento (0–18 años)*. Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo; 1988. p. 1–32
 15. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B. *Curvas y tablas de crecimiento*. En: Argente J., Carrascosa A., Gracia R., Rodríguez F., editors. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 2000. 1441-99.
 16. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, et-al. *Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal*. Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo; 2004. p. 1–31
 17. E. Sánchez González, A. Carrascosa Lezcano, J.M. Fernández García, A. Ferrández Longás, D. López de Lara y J.P. López-Siguero *Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso An Pediatr (Barc)*. 2011;74(3):193.e1—193.e16
 18. Gross GW, Boone JM, Bishop DM. Pediatric skeletal age: determination with neural networks. *Radiology* 1995;195:686-95.
 19. Lodler R, Estle DT, Morrison K, et al. Applicability of the Greulich and Pyle skeletal age standards to black and white children of today. *AJDC*. 1993;147:1329-33.
 20. Krogman WM, Isçan MY. *The human skeleton in Forensic Medicine*. 2ª Edición. Charles C. Thomas Publisher, 1986.
 21. Marshall WA, Ashcroft MT, Bryan G. Skeletal maturation of the hand and wrist in Jamaican children. *Human Biol*. 1970;42:419-35.
 22. Gilsanz V, Skaggs DL, Kovanlikaya A, et al. Differential effect of race on the axial appendicular skeletons of children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;83:1420-7.
 23. Koc A, Karaoglanoglu M, Erdogan M, et al. Assessment of bone ages: is the Greulich-Pyle method sufficient for Turkish boys? *Pediatr Int*. 2001;43:662-5.
 24. Büken B, Safak AA, Yazici B, Büken E, Mayda AS. Is the assessment of bone age by the Greulich-Pyle method reliable at forensic age estimation for Turkish children? *Forensic Sci Int*. 2007. DOI:10.1016/j.forsciint.2007.02.023.
 25. Oestreich AE. Tanner-Whitehouse versus Greulich-Pyle in bone age determinations. *J Pediatr*, 1997; 131(1): 5-6, Wenzel A, Miletic T, et al. Dental and skeletal maturity in adoptive children: assessment at arrival and after one year in the admitting country. *Ann Human Biol*. 1986;13:153-9.
 26. Jahari AB, Haas J, Husaini MA, Pollitt E. Effects of an energy and micronutrient supplement on skeletal maturation in undernourished children in Indonesia. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 Suppl 2:74-9.
 27. Fleshman K. Bone age determination in a pediatric population as an indicator of nutritional status. *Trop Doct*. 2000;30:16-8.
 28. F. Melsen, B. Melsen, L. Mosekilde, and S. Bergmann, "Histomorphometric analysis of normal bone from the iliac crest," *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. Section A, vol. 86, no. 1, pp. 70–81, 1978.
 29. Dundaroz MR, Sarici SU, Denli M, et al. Bone age in children with nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol*. 2001;32:389-91.
 30. Garamendi, P.M.; Bañón, R.; Pujol, A.;. (2011). "Recomendaciones sobre métodos de estimación forense de la edad de los menores extranjeros no acompañados. Documento de Consenso de Buenas Prácticas entre los Institutos de Medicina Legal de España". *Revista Española de Medicina Legal*. Volumen 37 (núm. 1), p. 16-23.
 31. Grupo de Trabajo sobre Determinación Forense de la Edad de los Menores Extranjeros no Acompañados (2011). "Conclusiones de la Jornada de Trabajo sobre Determinación Forense de la Edad de los Menores Extranjeros no Acompañados. Documento de Consenso de Buenas Prácticas entre los Institutos de Medicina Legal de España". *Revista Española de Medicina Legal*. Volumen 37(núm. 1), p. 5-6.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Minidosis de glucagón: eficaz recurso en pacientes diabéticos tipo 1 con trastorno digestivo agudo.

Mini-Dose of Glucagon: very effective tool for type 1 diabetic patients with acute digestive upset.

Teresa Jiménez Busselo, Juan Aragón Domingo

Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Resumen

Objetivo: Medir la eficacia y seguridad de la administración de minidosis de Glucagón (mdGCG) subcutáneas en Urgencias Pediátricas (UP) a niños diabéticos insulino-dependientes que se presentan en riesgo hipoglucémico por vómitos persistentes, con o sin diarreas; valorar si el uso adicional de Ondansetrón sublingual (OSsl) desde 2009 pudo influir en los resultados. **Método:** Estudio analítico, observacional y retrospectivo de la evolución de pacientes diabéticos insulinizados atendidos (2004-2010) en UP bajo dichas circunstancias. Separados en dos cohortes según hubieran recibido mdGCG (grupo-A) o no (grupo-B), se compararon tras analizar sus índices de ingresos y fluidoterapias intravenosas (FTiv) y su tiempo de estancia media hospitalaria (TEMH). Se midió también la influencia en los resultados del uso de OSsl sobre algunos pacientes. **Resultados:** 7 pacientes fueron incluidos en el grupo A y 21 en el B. El incremento glucémico medio tras md-GCHG fue de 47mg/dl (18-94). El riesgo relativo (RR) de hospitalización del grupo A respecto al B fue de $1/6=0.166$ (IC 95%:0.05-0.49), el índice número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue 1.4 (IC 95%:1.05-2.38) = tratar 10 casos evita 7 ingresos. El TEMH fue significativamente menor ($p<0,005$) para el grupo A: 5.65h (2-26h) frente a 46,5h (2,5-60h) del grupo B. El RR de FTiv en el grupo A fue de $0.187=1/5.3$ (IC 95%:0.123-0.28) y el NNT=1.61 (IC 95%:1.07-3.3) = tratar 8 casos evita 5 FTiv. **Conclusiones:** El uso de mdGCG es muy

eficaz en el manejo de situaciones clínicas como la descrita: rescata a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, evita casi siempre la necesidad de ingreso y FTiv y acorta la estancia hospitalaria sin incremento de los vómitos. El uso de OSsl no influyó en los resultados de este estudio..

Palabras clave: Glucagón, Diabetes Mellitus Tipo 1, Vómitos, Hipoglucemia.

Abstract

Study Objective: To assess the efficacy and safety of subcutaneous Glucagon-minidose (GCG-md) administered in the emergency department (ED) to treat insulin-dependent diabetic children at risk of hypoglycemia resulting from acute gastroenteritis or persistent vomiting.

Methods: a retrospective, analytical, observational study of clinical outcome of two cohorts of insulin-dependent patients presented in our ED (2004-2010) under the above circumstances. Separated into two groups based on whether they received GCG-md (Group A) or not (Group B), their outcomes were compared based upon their rates of admissions and i.v. fluid therapy (ivFT) and the average length of hospital stays (LHS). Guidelines for GCG-md administration were initiated in our ED in June 2008 and, in 2009, also the use of sublingual Ondansetrón (sIOS) for persistent vomiting; then, we assessed if this could influence the results.

Results: 7 patients were included into group A and 21 into group B. The average glycemic increase after GCG-md was 47 mg/dl (18-94). The relative risk (RR) of admission in group A related to group B, was $1/6=0.166$ (95%CI:0.05-0.49), the necessary number to treat index (NNT) was 1.4 (95%CI:1.05-2.38) =10 cases treated avoid 7 admissions. The average LHS was significantly shorter ($p<0,005$)

Correspondencia:

Teresa Jiménez Busselo
Servicio de Urgencias Pediátricas
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Bulevar Sur s/n, 46026, Valencia
E-mail: jimenez_mai@gva.es

for group A: 5.65h (2-26h) in front 46,5h (2,5-60h) group B. The RR of ivFT in group A was 0.187=1/5.3 (95%CI:0.123-0.28), the NNT was 1.61 (95%CI:1.07-3.3) = 8 cases treated avoid 5 ivFT.

Conclusions: GCG-md is very effective in managing the described situation: it rescue patients from risk of hypoglycemia, it avoids ivFT and hospitalizations and shorten the LHS without an increase in vomiting. The use of sIOS did not influence the results among groups.

Key Words: Glucagon, Type 1 Diabetes Mellitus, Vomiting, Hypoglycemia.

INTRODUCCIÓN

La aparición inesperada de vómitos que se reiteran, con o sin diarreas, en pacientes diabéticos insulino-dependientes, después de haberse éstos administrado su dosis habitual de insulina y, sobre todo si no concurre fiebre, los conduce en ocasiones a un progresivo descenso de la glucemia que angustia enormemente a los familiares y los aboca casi siempre a acudir a las Urgencias Hospitalarias por hipoglucemia inminente o de hecho. Una vez allí, lo más frecuente, hasta ahora, es que acaben siendo objeto de fluidoterapia intravenosa (FTiv) e ingreso hospitalario con los consecuentes trastornos para paciente y familia.

El Glucagón, hormona natural contra-insulínica e hiperglucemiante, disponible hoy en día en forma de preparado sintético de origen ADN-recombinante e inyectable, se ha impuesto como recurso terapéutico incuestionable en el tratamiento de crisis hipoglucemias severas en las que existe compromiso del estado de conciencia⁽¹⁻⁶⁾, pero no en las hipoglucemias leves o asintomáticas, habitualmente resoluble con la ingesta de glucosa. Entre los efectos adversos asociados a su uso, destaca el de poder provocar náusea y vómitos, hecho que parece relacionarse con las dosis elevadas (1 mg o más) o con una inyección demasiado rápida.

Sin embargo, la opción de la ingesta, bajo perfecto estado de vigilia, para la prevención o rescate de una hipoglucemia, se ve impedida cuando concurren vómitos o malabsorción intestinal aguda por gastroenteritis, y también se da cuando los más pequeños rehúsan ingerir de forma pertinaz por la circunstancia que sea, tendiendo, desde su inmadurez metabólica, a la cetosis que impide que el hambre se manifieste como síntoma y, a la vez, recurso defensivo frente a la hipoglucemia.

En 2001 Haymond⁽⁷⁻⁹⁾ publicó su experiencia positiva con el uso de minidosis de Glucagón (mdGCG), mediante inyecciones subcutáneas, en niños con Diabetes tipo 1 con episodios malabsortivos agu-

dos como los arriba descritos, amenazadores de hipoglucemia. La experiencia se llevó a cabo mediante instrucción de los familiares y ejecución del procedimiento en el mismo domicilio del paciente, bajo monitorización glucémica con su dispositivo habitual y con contacto telefónico frecuente con el médico o enfermera educadores en diabetes. Más del 80% (28 de 33) de los casos así tratados permanecieron en el hogar y se restablecieron del todo y los que acabaron ingresando en Hospital, lo hicieron por riesgo de deshidratación o por estado hipertérmico, pero ninguno por hipoglucemia. Sus resultados mostraron por primera vez que este procedimiento era efectivo consiguiendo el rescate glucémico de los pacientes sin aumentar la frecuencia de los vómitos.

En Junio de 2008 los autores del presente trabajo iniciaron el uso de mdG⁽¹⁰⁻¹³⁾ en pacientes diabéticos que acudían a su Unidad de Urgencias Pediátricas (UUP) bajo circunstancias como las descritas arriba. Dos años después desarrollaron el presente estudio que tiene como **objetivo** el evaluar la eficacia y seguridad de dicho recurso, valorando no sólo si efectivamente permite eludir la hipoglucemia, sin añadir efectos secundarios, sino también su repercusión sobre el tiempo de estancia en el Hospital y sobre los índices de FTiv y de ingresos.

Dándose la circunstancia adicional de que, durante 2009, se inició en la misma UUP el uso de Ondansetrón sublingual en el manejo de pacientes con vómitos persistentes, los autores consideraron necesario, como objetivo adicional, el evaluar si tal innovación pudiera haber influido sobre los resultados antes obtenidos.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en un Hospital Infantil de tercer nivel. Puesto que los responsables del estudio, instauradores y usuarios de la nueva pauta de mgGCG en la UUP durante los años 2008 y 2010, habían percibido una evitación de ingresos y de instauración de FTiv en los pacientes atendidos con ella, consideraron conveniente dar objetividad a esta apreciación mediante el contraste de la evolución de estos dos parámetros en pacientes atendidos en circunstancias clínicas superponibles, pero bajo las pautas tradicionales previas. Esto suponía desplegar una recogida de datos retrospectiva de la población a comparar y, por lo tanto, limitada en cuanto a exhaustividad en la calidad y cantidad de datos a recoger, por la falta lógica de un formulario estandar y prediseñado para su registro original. Los autores del estudio decidieron intentar compensar esta circunstancia extendiendo dicho análisis retrospectivo, sin uso de mdGCG, a una población

muy extensa en el tiempo, con el fin de hacer más fidedigna la evaluación de la tendencia de las variables a estudio con el uso de la pauta previa tradicional. También hay que señalar que, cuando los autores iniciaron el uso de mdGCG en su UUP, no ideaban en principio el desarrollo de ningún estudio clínico al respecto, decisión que se adoptó 2 años después, por lo que cabe considerar que sus actuaciones clínicas sobre los pacientes difícilmente pudieran verse condicionadas por un sesgo a favor de determinado resultado o conclusión.

En consecuencia, en el estudio se incluyeron todos los pacientes diabéticos insulinizados que acudieron a la UUP, entre 2004 y 2010, por vómitos agudos reiterados y persistentes (dos o más previos a la consulta, persistiendo náusea y/o incapacidad para la ingesta), con o sin diarreas, presentando normogluemias (≤ 120 mg/dl) descendentes (comprobadas a la llegada ante las previas constatadas en controles domiciliarios en horas previas), o hipogluemia asintomática o paucisintomática (entre 45 y 70 mg/dl).

Los datos fueron obtenidos del registro informatizado de la historia clínica de urgencias y de hospitalización. En la serie revisada se separaron dos cohortes en función de la variable independiente "tratamiento con mdGCG": grupo A, tratados con mdGCG, y grupo B, no tratados con mdGCG. La población del grupo A la constituyen los pacientes atendidos por los autores del estudio entre marzo 2008 y febrero de 2010, existiendo también durante este período algunos pacientes reclutados en el grupo B que fueron objeto de atención por otros facultativos.

La intervención terapéutica realizada en los pacientes del grupo A, siguiendo la experiencia de Haymond, fue la de dosificar la hormona en función de la edad del paciente, a razón de 10 microgramos por cada año de edad, desde una dosis mínima de 20 mcg (incluso en menores de 2 años) hasta la máxima de 150 mcg (incluso en mayores de 15 años). Ésta se administró por vía subcutánea, empleando una jeringa de insulina graduada en 100 UI/ml en la que se cargaba la dosis de solución de hormona (previamente reconstituida en su vial original de 1 ml = 1.000 mcg) hasta tantas "Unidades" como años de edad tiene el paciente (mínimo 2 "U" = 20 mcg, máximo 15 "U" = 150 mcg), dado que el volumen que proporciona cada "Unidad" de la jeringa descrita equivale a 10 mcg de Glucagón ($1.000 \text{ mcg} \div 100 \text{ "U"} = 10 \text{ mcg/"U"}$) (Figura 1). En todos los casos tratados, se practicaron controles de Glucemia a los 30 y 60 a 90 minutos. En los casos en que, tras mdGCG, no se constatará ascenso glucémico o persistiera hipogluemia, se repitió dosis a los 30 a 60 minutos de la primera (la misma o doble). La pauta de actuación, así como los criterios para indicación de FTiv y hospitalización, se detallan en el algoritmo exhibido en la Figura 2.

Datos recogidos y seguimiento. Las variables analizadas fueron: edad, tiempo de emesis hasta el momento de consultar en la UUP, glucemia a la llegada, administración o no de antiemético, tiempo de estancia en el hospital, si hubo o no hospitalización y si se instauró o no FTiv. En los pacientes que recibieron mdGCG se registraron además las gluemias post-tratamiento. No fue posible registrar las de los pacientes del grupo B que fueron tratados de forma convencional con ingreso y fluidos intraveno-

**TRATAMIENTO CON MINIDOSIS DE GLUCAGÓN:
10 μg por año de edad (mínimo 20 μg / máx. 150 μg)**



**Glucagón 1 mg precargado:
1 ml = 1000 μg**



**Jeringa de insulina
1 ml = 100 "UI"**

1 "UI" = 10 μg de Glucagón

**Dosis en "UI" = años de edad (mín. 2 / máx. 15).
Repetir (doble dosis), si precisa, a los 30', 60'- 90'.**

Figura 1

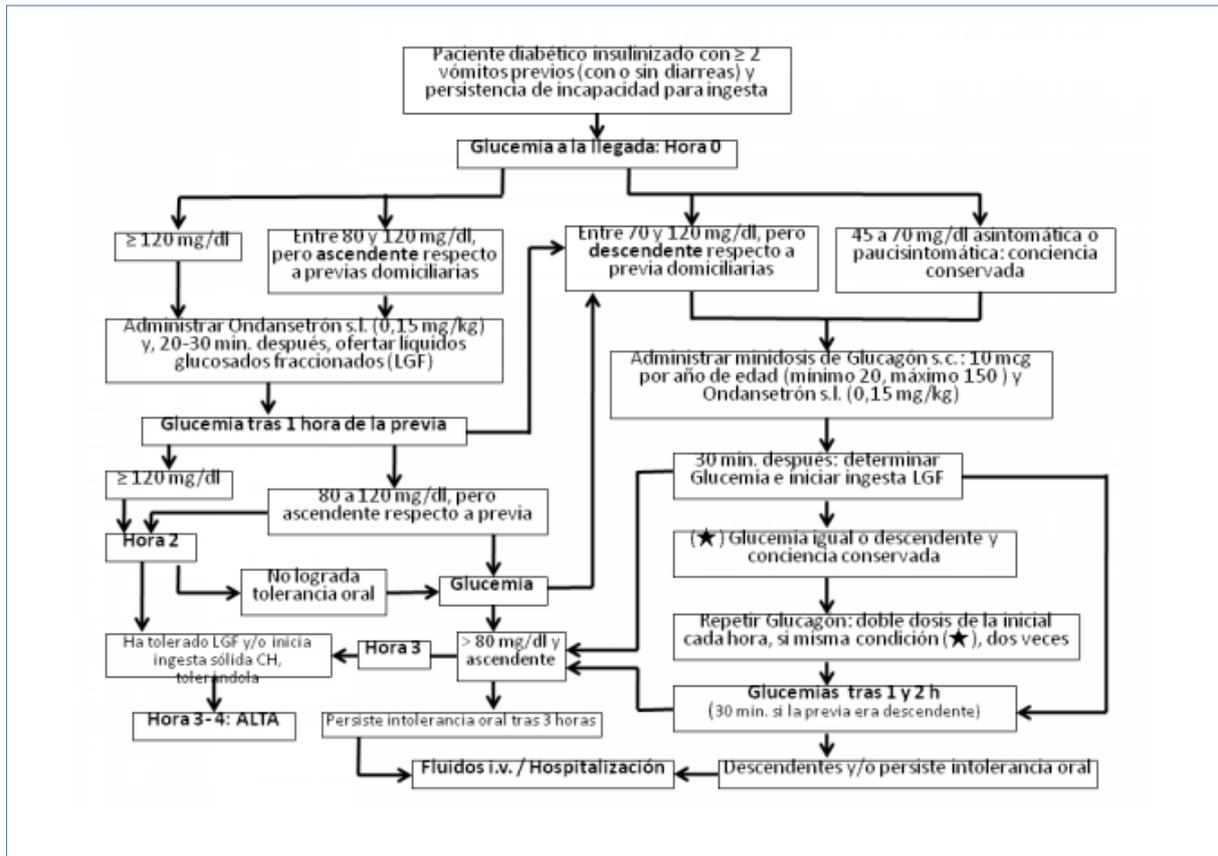


Figura 2

sos, dado el carácter retrospectivo del estudio, por ser rutinariamente obviada tal determinación en las horas inmediatas a instaurarse aquéllos. Las variables de respuesta o dependientes, objeto del análisis comparativo de la evolución de las dos cohortes fueron: el **índice de ingresos** (variable principal), el **tiempo de estancia media hospitalaria (TEMH)** y el **índice de FTiv**.

Análisis estadístico. Se realizó mediante el paquete estadístico informático SPSS 15.0.1 para Windows. La estadística básica descriptiva se muestra mediante medias en cuanto a las variables cuantitativas y mediante porcentajes en las variables categóricas. Se han aplicado pruebas para estudio de distribución de datos, de comparación de los cuantitativos mediante el test t de Student y de los cualitativos mediante tablas de contingencia. Para analizar la magnitud de la asociación entre el factor de estudio y las variables de respuesta, a partir de la tabla de contingencia 2 x 2 para cada una de ellas, se calcularon el RR (riesgo relativo), la RAR (reducción absoluta de riesgo), las RRR (reducción relativa de riesgo) y el NNT (número necesario de pacientes a tratar), así como sus respectivos límites de intervalo de confianza del 95% en cada índice. Se consideraron valores estadísticamente significativos aquellos con $p < 0,05$.

RESULTADOS

Cumplieron criterios de inclusión en el estudio 28 pacientes, 7 en el grupo A y 21 en el B. Dentro del grupo A, 3 de los pacientes recibieron dos md-GCG y 5 algún antiemético (4 Ondansetrón y 1 Domperidona). Entre 2009 a 2010 fueron atendidos 7 de los pacientes del grupo B: 2 de éstos 7 recibieron Ondansetrón y uno un "antiemético" no especificado en la historia informatizada; los tres recibieron FTiv y fueron ingresados (tabla 1).

La edad media de los pacientes del grupo A fue de 9,4 años (4-14; DE: 3,37) y de 7,2 años (1,5-12; DE: 2,97) en el grupo B; la comparación de ambas distribuciones aplicando el test de la t de Student, condujo a un valor de $p > 0,25$. La media de la glucemia previa a la intervención fue de 82 mg/dl (64-114; DE: 14,8) en el grupo A y de 92,7 mg/dl (42-124; DE: 29,6) en el grupo B; la comparación de ambas distribuciones aplicando prueba de la t de Student, condujo a un valor de $p > 0,20$. El tiempo medio de evolución de los vómitos antes de acudir a la UUP fue de 5,4 horas (3-8; DE: 2,05) en el grupo A y de 5,1 horas (2-14; DE: 3,2) en el grupo B; la comparación de estas medias mediante la prueba de la t de Student, condujo a un valor de $p > 0,5$.

VALORACIÓN BASAL DE LAS DOS SERIES					
Parámetro Cohorte	Edad en años: media (rango)	Tiempo emesis: media (rango)	Glucemia pre- tratamiento: me- dia (rango)	Número de casos	Antieméti- co (2009- 2010): n° de casos
Grupo A Con mdGCG	8,8 años (4 -14)	5,7 h (3 - 8)	82 mg/dl (64-114)	7 (3: 2 dosis)	4 (3: OSsl)
Grupo B Sin mdGCG	7,2 años (1,5 -12)	5 h (2 -14)	93 mg/dl (42-124)	21	3 (2: OSsl)
Valor de p	<i>p</i> > 0,25 (NS)	<i>p</i> > 0,5 (NS)	<i>p</i> > 0,20 (NS)		

NS = no diferencia significativa.

Tabla 1

TABLA DE CONTINGENCIA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS						
Variable Cohorte	Tiempo medio de estancia hospita- laria	Hospitalización		Fluidoterapia i.v.		Casos con antiemético (2009-2010)
		SÍ	NO	SÍ	NO	
Grupo A Con mdGCG	5,6 h (2-26) Sin (á): 2,8 h	1 (á) (14,3%)	6 Retornos: 0	1 (14,4%)	6	Hospitaliza- ción / FTiv: 0
Grupo B Sin mdGCG	21,6 h (2,5-60) <i>p</i> < 0,005	18 (85,7%)	3 Retornos:1(á)	16 (76,2%)	5	Hospitaliza- ción / FTiv: 3 de 3 (100%)
Análisis de la asociación entre el factor de estudio y las varia- bles de respuesta		RR: 1/6 = 0,166 (IC 95: 0,05 - 0,49)		RR:1/ 5,3 = 0,19 (IC95: 0,123-0,29)		
		RRR: 83,7%; RAR: 71,4%		RRR: 82,2%; RAR: 61,9%		
		NNT: 1,4 = tratar a 10 evita 7 ingresos		NNT: 1,61 = tratar a 8 evita 5 FTiv		

Exposición y análisis de resultados. RR = riesgo relativo; RAR = reducción absoluta de riesgo; RRR = reducción relativa de riesgo; NNT = número necesario tratar; IC 95 = intervalo de confianza al 95%; (á) = primer paciente reclutado en cohorte A, pero a la vez, caso del grupo B que retornó de entre los 3 que no habían ingresados de esta serie.

Tabla 2

La media glucémica tras mdGCG (30 a 60 minutos después) en el grupo A fue de 142 mg/dl (104-218) y el incremento glucémico medio registrado fue de 47 mg/dl (18-94) (tabla 2).

El índice de ingresos en el grupo A fue 14,28% (1 de 7), mientras en el grupo B fue 85,7% (18 de 21); el resultante Riesgo Relativo (RR) de Ingresar para el grupo tratado con mdG fue de 1/6=0,166 (IC 95: 0.05-0,49), la Reducción Relativa de Riesgo (RRR) de 83,7% y la Reducción Absoluta de Riesgo (RAR) de 71,4% (IC 95: 42% a 100%), de donde se desprende el cálculo de un Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT) de 1.4 (IC 95:1 a 2,38), lo que equivale a demostrar que tratar a 10 pacientes evita 7 ingresos.

El tiempo medio de estancia hospitalaria (TEMH) en el grupo A fue de 5,65 horas (2 a 26 h); si se excluye el único paciente del grupo que causó ingreso, la media en este grupo desciende a 2,8 h. En el grupo B el TEMH fue de 21,6 h (2,5 a 60 h), pero éste dato se eleva a 46,5 h (37 a 60 h) para los que ingresaron en sala hospitalaria, y se reduce a 19,9 h (9,5 a 40 h) para los que lo hicieron en la Unidad de Observación de Urgencias (UOU). En ambos rangos de distribución, la comparación de medias entre las dos cohortes resultó significativa (*p* < 0,005) (tabla 2).

Se instauró FT i.v. en 14,2% (1 de 7) del grupo A y 76,2% (16 de 21) del grupo B; el resultante RR de recibir FTiv para el grupo tratado con mdG RR fue

de $1/5,3 = 0,187$ (IC 95: 0,123-0,28), la RRR de 82,2% y la RAR de 61,9% (IC 95: 30,6 a 93,2%), de donde se desprende el cálculo de un NNT de 1,61 (IC 95: 1,07 a 3,3); este NNT equivale demostrar que tratar a 8 evita 5 FTiv (tabla 2).

De los tres casos del grupo B que no ingresaron, uno retornó horas después y fue hospitalizado, tratándose del referido primer caso del grupo A; ninguno del grupo A retornó.

DISCUSIÓN

El análisis comparativo de las características basales de las dos series estudiadas valoró la edad de los pacientes, el tiempo de emesis previo a consultar en la UUP y la glucemia antes de la intervención terapéutica, sin hallar diferencias significativas (tabla 1) en ninguno de estos tres parámetros.

Ningún paciente del grupo A retornó tras ser atendido y dado de alta. De los tres pacientes que no ingresaron del grupo B, uno retornó horas después a la UUP y fue tratado con mdGCG y también hospitalizado; se trata del primer caso reclutado para esta nueva pauta y, por lo tanto, el primero de la serie que constituye el grupo A, pero a su vez, también fue el único de esta cohorte que ingresó (en UOU) y recibió FTiv. El mencionado paciente había acudido de madrugada (5:30h) y fue dado de alta una hora después con glucemia de 136 mg/dl, tras haber tolerado líquidos glucosados fraccionados, pero retornó cuatro horas después con glucemia de 80 mg/dl y persistencia de vómitos. Pese a que estas circunstancias condicionaban fuertemente la decisión de ingresarlo, por tratarse de un retorno hospitalario y manifestar el paciente intensa sed, renunciándose de hecho a administrarle una segunda mdG, los autores de este estudio consideraron más honesto no excluirlo del grupo A ni del estudio. Su estancia hospitalaria (26 horas) condicionó bastante el resultado final del TEMH de la cohorte A (5,6h) que, con su exclusión, hubiera sido de 2,8h. Los otros dos pacientes de la serie B que no ingresaron tenían en común el haber acudido a la UUP durante el atardecer, de lo que cabe deducir que la acción de la insulina previa administrada se aproximaba a su previsible extinción.

Los resultados del presente estudio vienen a apoyar los publicados por otros autores (7-9), que ya concluían a favor de la eficacia y seguridad de esta pauta de tratamiento, desde otros parámetros de medición. Del análisis de los resultados expuestos (tabla 2), cabe deducir que, por cada 10 pacientes tratados con mdGCG, en las circunstancias agudas descritas, se evitarían algo más de 7 hospitalizaciones (70%) y de 6 FTiv (60%) con respecto a la opción de no usar tal recurso.

Dada la eficiencia demostrada por el OSsl (10-13), como recurso que reduce el índice de hospitalizaciones de pacientes atendidos en Urgencias Pediátricas por cuadros digestivos agudos con vómitos reiterados, dicha pauta de tratamiento se halla en uso desde 2008 en la UUP de la que procede este estudio y, efectivamente, algunos pacientes recibieron OSsl en ambas cohortes, mientras que los demás recibieron otro (domperidona) o ninguno (ver tabla 2). El uso de antiemético en 3 de los pacientes del grupo B (2 de ellos OSsl), no pareció afectar a la decisión de instaurar FT i.v., puesto que los tres la recibieron y causaron ingreso hospitalario. Cabe interpretar que el hecho se deba a que tal tratamiento no elimina por sí sólo el riesgo de hipoglucemia, ante una malabsorción aguda subyacente y sin el efecto hiperglucemiante que sí añade la mdGCG en los pacientes del grupo A y, por lo tanto, no logra disuadir, por sí sólo, al médico responsable de instaurar fluidoterapia y de ordenar la hospitalización.

Los autores proponen un algoritmo de actuación (figura 2) para la atención en urgencias pediátricas de pacientes diabéticos insulinizados que consultan en las circunstancias clínicas objeto de este estudio. En él se ha tenido en cuenta el uso de OSsl y de mdGCG, especificando los criterios de indicación y/o combinación y modo de administración de uno y otro, así como la pauta de decisiones hasta derivar en resolución y alta o fluidoterapia intravenosa y hospitalización. Para ello se ha tenido en cuenta que el inicio de acción del Ondansetrón acontece entre 20 y 30 minutos de su administración y que su máximo efecto queda garantizado a las 2 horas de ésta.

Los autores opinan que convendría intentar ratificar las conclusiones del presente estudio con el desarrollo de otros adicionales que contemplen un mayor número de pacientes en el grupo de estudio tratado con mdGCG y que, a poder ser, se desplieguen con diseño prospectivo, aleatorizado y semicegado. No obstante, consideran que la extensa serie recogida en el grupo control (no tratado con mdGCG) y los intervalos de confianza obtenidos confieren bastante fiabilidad a sus resultados.

Conclusiones

El uso de md-GCG en pacientes diabéticos insulinizados con vómitos agudos reiterados y tendencia glucémica descendente desde la normoglucemia rescata a éstos del riesgo de hipoglucemia y casi siempre evita el llegar a la fluidoterapia i.v. y a la hospitalización, al producir un remontamiento glucémico (sin incremento de vómitos en nuestra serie) y proporcionar tiempo para recuperar la tolerancia oral, pretendidamente más asegurada al asociar antiemético. Los autores de este trabajo

consideran muy recomendable instruir a las familias y/o propios pacientes en el correcto uso de este recurso, incluyéndolo entre los contenidos que se les imparten durante la educación diabetológica para el autocontrol (7-10). Su utilidad, además, puede hallar extensión a otras circunstancias generadoras de la misma tendencia hipoglucemiante aunque con distinto origen, como por ejemplo la inapetencia pertinaz en los más pequeños, asociada, con más frecuencia que en los mayores, a cetosis que reduce la deseable sensación de hambre.

Siendo el Glucagón sintético de origen recombinante un recurso que habitualmente se incluye entre la dotación medicamentosa de estos pacientes, como fármaco de rescate ante hipoglucemia grave con depresión de la conciencia, no es infrecuente – y señal de adecuado control - que éste alcance su caducidad farmacológica sin llegar a usarse, debiendo ser desechado y renovado como rutina. Esta nueva aplicación viene a ampliar sus indicaciones de uso, pero también las herramientas de seguridad de las familias para afrontar situaciones no críticas, pero amenazantes, como la descrita, por poner en sus manos la posibilidad de resolver dicha situación aguda en el propio hogar y/o relegar la urgencia de acudir al hospital, asumiendo incluso el desplazamiento a éste con mayor tranquilidad.

Según los resultados de nuestra serie, el recurrir sólo al uso de un antiemético para tratar a pacientes diabéticos tipo 1 que llegan a urgencias bajo las circunstancias descritas, por potente que aquél sea, parece no disuadir al médico responsable de instaurar fluidoterapia y de la hospitalización, dado que la recuperación fiable de la tolerancia digestiva exige un consumo de tiempo durante el cual la incertidumbre sobre la tendencia glucémica, si no se ha aplicado un recurso hiperglucemiante certero, no hace sino pronunciarse.

Referencias Bibliográficas

1. Rizza RA, Mandarino LA, Gerich JE: Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol* 240:E630–E639, 1981.
2. Magnusson I, Rothman DL, Gerard DP, Katz LD, Shulman GI: Contribution of hepatic glycolysis to glucose production in humans in response to a physiological increase in plasma glucagon concentration. *Diabetes* 44:185–189, 1995.
3. Tse TF, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE: Mechanisms of postprandial glucose counterregulation in man: physiologic roles of glucagon and epinephrine vis-a-vis insulin in the prevention of hypoglycemia late after glucose ingestion. *J Clin Invest* 72:278–286, 1983.
4. Hoffman RP, Arslanian S, Drash AL, Becker DJ: Impaired counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in children and adolescents with new onset IDDM. *J Pediatr Endocrinol* 7:235–244, 1994.
5. Liu DT, Adamson UC, Lins PE, Kollind ME, Moberg EA, Andreasson K: Inhibitory effect of circulating insulin on glucagon secretion during hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 15:59–65, 1992.
6. DeVries JH, Wentholt IM, Masurel N, Mantel I, Poscia A, Maran A, Heine RJ: Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: consequences and assessment. *Diabetes Metab Res Rev* 20 (Suppl. 2):S43–S46, 2004.
7. Haymond MW: Glycemic rescue using mini-dose glucagon in managing gastroenteritis in children with IDDM (Abstract). *Diabetes* 45 (Suppl. 2):264A, 1996.
8. Haymond MW, Schreiner B: Mini-Dose Glucagon Rescue for Hypoglycemia in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 24, 4, 2001.
9. Yale J-F, Begg I, Gerstein H, et al. 2001 Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes. *Can J Diabetes* 2001; 26:22-35.
10. Freedman SB, Adler M, Seshadri R and Powell EC. Oral Ondansetron for Gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department. *N Engl J Med* 354: 1698-1705, 2006.
11. Sánchez Etxaniz J, Paniagua Calzón N, Gómez Cortés B. Utilización de ondansetrón en urgencias de pediatría. *An Pediatr (Barc)* 72 (5): 369-70, 2010.
12. Sturm JJ, Hirsh DA, Schweickert A, Massey R, Simon HK. Ondansetron Use in the Pediatric Emergency Department and Effects on Hospitalization and Return Rates: Are We Masking Alternative Diagnoses?. *Annals of Emergency Medicine* 55 (15): 415-422, 2010.
13. Brahm J, Lang E, Meyers C. Ondansetron for pediatric gastroenteritis. *CJEM* 10(4):383-385, 2008.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Tasa estimada de disposición de glucosa como marcador de insulinoresistencia en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y sobrepeso-obesidad.

Enrique Palomo Atance¹, María José Ballester Herrera¹, Patricio Giralt Muiña¹, Rafael Ruiz Cano², Alberto León Martín³, Juan Giralt Muiña⁴

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real, Ciudad Real

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario de Albacete. Albacete, Albacete

³Unidad de Investigación. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real, Ciudad Real

⁴Escuela Superior de Informática. Universidad de Castilla - La Mancha. Ciudad Real, Ciudad Real

Resumen

Antecedentes: la tasa estimada de disposición de glucosa (TEDG) es un parámetro que muestra una buena correlación con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, y que se obtiene a partir del cociente cintura cadera, la tensión arterial (TA) y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Los valores de la TEDG se correlacionan inversamente con el grado de insulinoresistencia (RI). Hasta el momento, la TEDG no se ha estudiado en pacientes pediátricos. **Objetivos:** 1) Comparar la TEDG en niños diabéticos con sobrepeso / obesidad frente a niños diabéticos con peso normal; 2) Determinar la correlación entre sobrepeso / obesidad y dosis de insulina (en UI/kg/día y UI/m²/día); 3) Determinar la correlación entre el perímetro abdominal y los marcadores de RI (TEDG y dosis de insulina), así como con la presencia de un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular. **Métodos:** se recogen 115 pacientes (5-17 años) con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) y terapia insulínica intensiva. Se miden: peso, talla, IMC, perímetro abdominal y de cadera, dosis de insulina (en UI/kg/día y UI/m²/día), HbA1c, presión arterial, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos. Los resultados se estratifican por sexo y edad (< 11 años y ≥ 11 años). **Resultados:** se observan diferencias significativas en la TEDG entre los niños obesos mayores de 11 años y el resto (9,39 vs

10,18 mg/kg min; p<0,01). Los niños con sobrepeso y obesidad precisan dosis más altas de insulina que el resto, especialmente cuando se miden en UI/m²/día (39,67 vs 31,59; p<0,01). Los niños con obesidad muestran valores más altos de LDL-colesterol y más bajos de HDL-colesterol. **Conclusiones:** 1) La TEDG en niños obesos mayores de 11 años con DM1 podría ser un marcador de RI; 2) La cuantificación de la dosis de insulina en UI/m²/día podría ser un marcador de RI más sensible que la cuantificación en UI/kg/día; 3) Los pacientes con DM1 y obesidad presentan un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: pediatría, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, sobrepeso, síndrome metabólico, tasa estimada de disposición de glucosa.

Abstract

Background:

The estimated glucose disposal rate (eGDR) is a score that shows a good correlation with euglycemic-hyperinsulinemic clamp, and it is based on waist-hip ratio (WHR), blood pressure (BP) and glycosylated haemoglobin (HbA1c). The eGDR values are inversely correlated with the degree of insulin resistance (IR). Up to the moment, the eGDR has not been studied in pediatric patients.

Objectives:

*1. To compare the eGDR values in diabetic children with overweight / obesity versus diabetic children with normal weight.
2. To determine the correlation between overweight / obesity and insulin requirements (both in IU/kg/day and IU/m²/day).*

Correspondencia:

Enrique Palomo Atance

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Hospital General Universitario de Ciudad Real

C/ Obispo Rafael Torija s/n, 13004, Ciudad Real

Ciudad Real, Tel: 680713105

E-mail: palomo.enrique@gmail.com

3. To assess the correlation between waist circumference and IR markers (eGDR and insulin requirements) as well as the presence of a lipid cardiovascular risk profile.

Methods:

115 patients included (5-17 years) with type 1 diabetes mellitus (DM1) and intensive insulin treatment. Parameters measured: weight, height, BMI, waist and hip circumference, insulin requirements (in IU/kg/day and IU/m2/day), HbA1c, blood pressure, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides. Results were stratified by gender and age (< 11 years and ≥ 11 years).

Results:

There are significant differences in the eGDR among obese children older than 11 years and the rest (9,39 vs 10,18 mg/kg min; $p < 0,01$). Overweight and obese children need a higher insulin dose compared to the rest, specially when it is measured in IU/m2/day (39,67 vs 31,59; $p < 0,01$). Obese children show higher values of LDL-cholesterol and lower of HDL-cholesterol.

Conclusions:

1. The eGDR in children older than 11 years with obesity and DM1 could be an IR marker.
2. Quantification of insulin requirements in IU/m2/day could be a more sensitive IR marker than quantification in IU/kg/day.
3. Patients with DM1 and obesity have a lipid-related cardiovascular risk profile

Key Words: *pediatrics, insulin resistance, diabetes mellitus, overweight, metabolic syndrome, estimated glucose disposal rate.*

INTRODUCCIÓN

Entre las numerosas complicaciones que produce un aumento de la adiposidad se encuentra la resistencia a la insulina (RI), que en la actualidad es considerada como el acontecimiento central del síndrome metabólico (SM), así como de todas las comorbilidades que éste conlleva ⁽¹⁾. De este modo se ha observado, que si bien la insulinoterapia intensiva ha reducido la frecuencia de complicaciones microangiopáticas, no ha sucedido lo mismo

con las complicaciones macrovasculares derivadas de un aumento de los factores de riesgo cardiovascular ⁽²⁾, de forma que las características antropométricas y metabólicas de los pacientes con DM1 son cada vez más parecidas a las de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ⁽³⁾.

Por tanto, y teniendo en cuenta la morbi-mortalidad asociada a la RI, resulta esencial establecer su presencia en los pacientes con DM1 y sobrepeso-obesidad. No obstante, su determinación en este grupo de enfermos no es sencilla, por cuanto el clamp euglucémico hiperinsulinémico (considerado como patrón oro para el estudio de la RI) es muy dificultoso de realizar en la práctica clínica habitual, los índices HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment*) o QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) no son valorables en individuos con DM, y por último, el cálculo de las necesidades diarias de insulina es poco preciso y depende de múltiples factores. Por ello, en los últimos años se ha desarrollado la tasa estimada de disposición de glucosa (TEDG), que es un indicador que muestra una buena correlación con el clamp euglucémico hiperinsulinémico obteniéndose a partir de parámetros fácilmente obtenibles en la práctica clínica (tabla 1) ⁽⁴⁾. Se trata de un modelo cuyos valores muestran una correlación inversa con el grado de RI, de forma que en estudios en población adulta se ha observado que aquellos pacientes que cumplen criterios de síndrome metabólico presentan valores de la TEDG menores que aquellos otros que no los cumplen ^(1,3-6). Asimismo, dicho parámetro ha demostrado una capacidad superior a la dosis diaria de insulina para predecir el desarrollo de complicaciones vasculares ^(1,5). El objetivo principal de este trabajo es, mediante la TEDG, determinar la presencia de RI en un grupo de pacientes pediátricos con DM1 y sobrepeso-obesidad.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio y población estudiada:

Se realiza un estudio transversal, observacional y descriptivo sobre un grupo de 115 pacientes diagnosticados de DM1 y seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Los datos se recogen de forma prospectiva en el periodo comprendido entre

$$\text{TEDG} = 24,31 - 12,22 (\text{Cintura} / \text{Cadera}) - 3,29 (\text{HTA})^a - 0,57 (\text{HbA1c})$$

TEDG = Tasa estimada de disposición de glucosa

HTA = Hipertensión arterial

HbA1c = Hemoglobina glicosilada

a. Se da valor 0 si no presenta HTA y valor 1 si presenta HTA.

Tabla 1. Cálculo de la TEDG

el 1 de abril de 2009 y el 28 de febrero de 2010, ambos incluidos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diagnóstico de DM1, edad entre 5 y 17 años y pauta de tratamiento con insulino terapia intensiva (definida como al menos 3 dosis de insulina subcutánea al día, o con sistemas de infusión continua de insulina). Entre los criterios de exclusión están: presentar alguna otra forma de diabetes, edad inferior a 5 años o superior a 17, precisar al día menos de 3 dosis de insulina subcutánea y haber transcurrido menos de 1 año desde el diagnóstico de la DM. Para recoger la población de estudio se utiliza un muestreo no aleatorizado consecutivo.

Variables estudiadas:

Se recogen como variables cualitativas el sexo y el tipo de insulina, y como variables cuantitativas la edad, el tiempo de evolución desde el diagnóstico de la DM1, la dosis de insulina diaria (en UI/kg y en UI/m²), el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal y de cadera, la tensión arterial, la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la TEDG y el perfil lipoproteico, que incluye colesterol total (CT), HDL – colesterol (HDL-c), LDL – colesterol (LDL-c) y triglicéridos (TG).

El peso se recoge en una báscula electrónica con límites de lectura de 0 a 120 kg y precisión de 100 g, siendo valorado el paciente en ropa interior. La talla se mide con un tallímetro inextensible rígido de pared con límites de lectura de 60 a 200 cm y precisión de 0,1 cm, siendo efectuada la determinación con el paciente descalzo. El IMC se halla mediante la fórmula: peso (en kg) dividido entre la talla al cuadrado (en m).

Siguiendo las recomendaciones de la “Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil” del Ministerio de Sanidad y Política Social ⁽⁷⁾, para la valoración del IMC se toman como referencia las gráficas del estudio semilongitudinal de Hernández *et al* (1988) ⁽⁸⁾ en las que se define sobrepeso cuando el IMC es igual o superior al percentil 90 para edad y sexo, y se define obesidad cuando el IMC es igual o superior al percentil 97 para edad y sexo.

En cuanto al perímetro abdominal (PA), se mide con el paciente en bipedestación tomando al final de la espiración el punto medio entre el reborde costal inferior y la cresta ilíaca. Se utilizan como gráficas de referencia las de McCarthy *et al* ⁽⁹⁾, expresándose los valores en desviaciones estándar (DE) respecto a la media.

La medida de la tensión arterial (TA) se realiza con el paciente en decúbito supino mediante el método auscultatorio utilizando un tensiómetro homologado

modelo Tensoval® KT-A12A. Se realizan tres determinaciones y se anota la más baja. Se define como hipertensión arterial (HTA) la presencia de TA sistólica y/o diastólica mayor del percentil 95 para edad, sexo y percentil de talla. Las tablas de referencia son las del *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* (2004) ⁽¹⁰⁾.

Se define SM según los criterios específicos establecidos por la *International Diabetes Federation* (IDF) para la edad pediátrica ⁽¹¹⁾.

La HbA1c se determina en sangre con el paciente en ayunas, expresándose los resultados según la equivalencia para el método empleado en el DCCT. Se emplea el analizador ADAMS A1c modelo HA-8160 (Menarini Diagnóstica SA®), efectuándose la medida mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Análisis estadístico

Se utiliza el programa SPSS para Windows. Se realiza un análisis estadístico descriptivo para las variables cualitativas que se representan mediante tablas de distribución de frecuencias y gráficos de sectores, así como para variables cuantitativas, que se expresan mediante estadísticos de frecuencia central (media, moda y mediana), de dispersión (desviación típica) y representación gráfica de histogramas. Asimismo se realiza un análisis estadístico inferencial mediante el test de correlación de Pearson (entre variables cuantitativas) y la prueba t para la diferencia de medias (entre variables cualitativas y cuantitativas). Todos los datos analizados se estratifican por sexo y grupos de edad: menores de 11 años (mayoritariamente prepuberales) y con edad mayor o igual a 11 años (pacientes con distintos grados de desarrollo puberal en su mayoría).

Aspectos éticos y de confidencialidad:

Este estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y enmiendas relativas a la investigación biomédica en humanos, habiendo recibido la evaluación favorable del “Comité Ético de Investigación Clínica” del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Para la inclusión en el estudio se requiere de los padres de los pacientes la firma del consentimiento informado. Al ser firmado por el investigador principal y los investigadores colaboradores se acepta mantener la confidencialidad de toda la información proporcionada. Todos los documentos del estudio quedan almacenados en una base de datos incluida dentro del sistema informático del Hospital General Universitario de Ciudad Real, de forma que sólo puede accederse mediante clave personalizada.

2 a. Niños			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p90) n = 15	Peso normal (IMC < p90) n = 54	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,66 \pm 1,14	9,84 \pm 0,89	0,53
Insulina (UI/kg/día)	0,94 \pm 0,26	0,85 \pm 0,22	0,19
Insulina (UI/m ² /día)	34,29 \pm 10,62	28,40 \pm 8,72	0,03

2 b. Niñas			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p90) n = 18	Peso normal (IMC < p90) n = 28	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,85 \pm 1,57	10,31 \pm 0,88	0,20
Insulina (UI/kg/día)	1,06 \pm 0,25	0,98 \pm 0,26	0,33
Insulina (UI/m ² /día)	39,52 \pm 10,18	31,50 \pm 9,57	0,01

Tabla 2. Marcadores de insulinoresistencia por sexo (grupo de sobrepeso-obesidad)

3 a. Niños			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p97) n = 8	Peso normal (IMC < p97) n = 61	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,23 \pm 1,33	9,87 \pm 0,87	0,07
Insulina (UI/kg/día)	0,95 \pm 0,22	0,86 \pm 0,23	0,31
Insulina (UI/m ² /día)	34,80 \pm 8,78	29,01 \pm 9,35	0,10

3 b. Niñas			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p97) n = 13	Peso normal (IMC < p97) n = 33	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,71 \pm 1,81	10,29 \pm 0,84	0,14
Insulina (UI/kg/día)	1,02 \pm 0,23	1,01 \pm 0,27	0,87
Insulina (UI/m ² /día)	39,51 \pm 10,09	32,72 \pm 10,13	0,04

Tabla 3. Marcadores de insulinoresistencia por sexo (grupo de obesidad)

RESULTADOS:

Descripción de la muestra:

Se recogen 115 pacientes con una distribución por sexos en la que existe un claro predominio masculino: 69 individuos fueron hombres (60 %) y 46 mujeres (40 %). La edad media de la muestra fue de 12,63 años (5-16,9 años), presentando 23 pacientes (20 %) una edad menor de 11 años y 92 pacientes (80 %) una edad mayor o igual a 11 años. Por su parte, el tiempo de evolución medio desde el diagnóstico de diabetes mellitus al momento de la recogida de los datos es de 5,03 años, presentándose

una gran variabilidad en su distribución (1-16,02 años). En cuanto a las insulinas de acción lenta, la glargina es la más utilizada (72,17 %), mientras que la insulina aspart lo es entre las de acción rápida (78,26%). La HbA1c media es de 7,40 (5,1-10,8), presentando 46 (40 %) una HbA1c igual o inferior al 7 %.

Prevalencia de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico:

Teniendo en cuenta la definición de sobrepeso y de obesidad del estudio semilongitudinal de Hernán-

4 a. Niños ≥ 11 años			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p90) n = 7	Peso normal (IMC < p90) n = 16	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	10,02 \pm 0,45	9,52 \pm 0,93	0,12
Insulina (UI/kg/día)	0,99 \pm 0,15	0,83 \pm 0,20	0,03
Insulina (UI/m ² /día)	31,33 \pm 4,53	24,00 \pm 6,64	0,003

4 b. Niñas ≥ 11 años			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p90) n = 26	Peso normal (IMC < p90) n = 66	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,65 \pm 1,61	10,18 \pm 0,84	0,05
Insulina (UI/kg/día)	1,01 \pm 0,30	0,92 \pm 0,25	0,17
Insulina (UI/m ² /día)	39,67 \pm 11,48	31,59 \pm 9,06	0,001

Tabla 4. Marcadores de insulinoresistencia por edad (grupo de sobrepeso-obesidad)

5 a. Niños < 11 años			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p97) n = 4	Peso normal (IMC < p97) n = 19	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,86 \pm 0,30	9,63 \pm 0,92	0,55
Insulina (UI/kg/día)	0,99 \pm 0,68	0,85 \pm 0,21	0,13
Insulina (UI/m ² /día)	32,41 \pm 3,73	24,85 \pm 6,73	0,01

5 b. Niñas ≥ 11 años			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p97) n = 17	Peso normal (IMC < p97) n = 75	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,39 \pm 1,92	10,18 \pm 0,82	0,01
Insulina (UI/kg/día)	0,99 \pm 0,27	0,93 \pm 0,27	0,43
Insulina (UI/m ² /día)	39,84 \pm 10,58	32,52 \pm 9,94	0,01

Tabla 5. Marcadores de insulinoresistencia por edad (grupo de obesidad)

de *et a8*, el grupo de pacientes con un IMC mayor o igual al P90 constituye el 28,69 % del total de la muestra, mientras que aquellos con un IMC mayor o igual al P97 (obesidad) suponen el 18,26 % de la población estudiada.

Al estratificar por sexos se obtiene un aumento en la prevalencia de sobrepeso en el grupo de mujeres, que casi duplica la frecuencia de los hombres (39,13 % por 21,73 %), acentuándose cuando se examina la prevalencia de obesidad, que supone aproximadamente el triple en el sexo femenino respecto al masculino (28,26 % por 11,59 %). Por su

parte, cuando se estratifica por grupos de edad no se observan diferencias apreciables entre los de edad mayor o igual a 11 años y los de edad inferior.

El 6,4 % de los pacientes de entre 10 y 16 años cumple criterios de SM, con un claro predominio femenino (83,3 % del total).

Sobrepeso, obesidad y TEDG:

De forma global, no se observa en la muestra estudiada una correlación entre el IMC y el valor de la TEDG (coeficiente de correlación de -0,158).

6 a. Grupo de sobrepeso / obesidad			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p90) n = 33	Peso normal (IMC < p90) n = 82	P
Colesterol total (mg/dl)	173,33 \pm 38,08	169,02 \pm 41,13	0,42
HDL-colesterol (mg/dl)	58,66 \pm 14,89	64,58 \pm 15,99	0,08
LDL-colesterol (mg/dl)	101,13 \pm 27,46	91,53 \pm 22,01	0,02
Triglicéridos (mg/dl)	65,06 \pm 18,85	62,76 \pm 15,76	0,72

6 b. Grupo de obesidad			
	Obesidad (IMC \geq p97) n = 21	Peso normal (IMC < p97) n = 94	P
Colesterol total (mg/dl)	176,95 \pm 42,66	168,56 \pm 33,49	0,28
HDL-colesterol (mg/dl)	55,66 \pm 13,05	64,50 \pm 17,22	0,02
LDL-colesterol (mg/dl)	106,51 \pm 28,25	91,56 \pm 19,53	0,003
Triglicéridos (mg/dl)	71,09 \pm 20,02	61,71 \pm 19,57	0,22

Tabla 6. Resultados del perfil lipoproteico en los distintos grupos

Al analizar si el grupo de pacientes con DM1 y sobrepeso-obesidad presenta valores de TEDG inferiores a aquellos otros con normopeso, no se observan diferencias significativas entre ambos grupos. Lo mismo sucede cuando se compara la TEDG entre la población obesa y no obesa. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 en un contraste bilateral, con 94 sujetos en el primer grupo y 21 en el segundo, la potencia de contraste de hipótesis es de 83 para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre una media de 10,02 del primer grupo y de 9,53 del segundo.

Cuando se estratifica por sexo tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas ni en el grupo de sobrepeso-obesidad (tabla 2) ni en el de obesidad exclusivamente (tabla 3). Sin embargo, al estratificar por grupos de edad se observa que en los menores de 11 años el valor de la TEDG es mayor, tanto en el grupo de sobrepeso-obesidad (tabla 4) como en el grupo de obesidad (tabla 5), frente a los pacientes con normopeso (hay que recordar que el valor de la TEDG se correlaciona inversamente con la adiposidad abdominal, y por tanto sería esperable que fuera menor en aquellos pacientes con sobrepeso). Por el contrario, en el grupo de pacientes con DM1, obesidad y edad igual o superior a 11 años, existe una diferencia estadísticamente significativa en el valor de la TEDG respecto a aquellos otros pacientes con DM1 sin obesidad (tabla 5).

Sobrepeso, obesidad y dosis de insulina:

De forma global no se observa correlación entre el

IMC y la dosis de insulina mostrando un coeficiente de correlación de 0,075 para la dosis en UI/kg/día y de 0,290 para la dosis en UI/m²/día.

Al cuantificar la dosis diaria de insulina en UI/kg/día se observa que, de forma general, tanto los pacientes con sobrepeso-obesidad como con obesidad precisan dosis mayores de insulina respecto al resto (tablas 2-5), si bien las diferencias no son estadísticamente significativas a excepción del grupo de menores de 11 años con sobrepeso-obesidad (tabla 4).

Cuando la dosis de insulina se cuantifica por m² de superficie corporal, se obtienen diferencias significativas tanto en el grupo de sobrepeso-obesidad como en el de obesidad, observándose asimismo tanto en la estratificación por sexos como por grupos de edad (tablas 2-5).

Perímetro abdominal, TEDG y dosis de insulina:

En la muestra analizada no se evidencia una correlación entre el perímetro abdominal (PA) (como parámetro antropométrico indicador de la grasa visceral) y los parámetros de insulinorresistencia estudiados: la TEDG y la dosis de insulina. Así, se obtienen coeficientes de correlación de -0,271 en el caso de la TEDG, de 0,092 en el caso de la dosis de insulina expresada en UI/kg/día y de 0,312 cuando se expresa en UI/m²/día. Del mismo modo, tampoco se observa una correlación entre el perímetro abdominal y los indicadores de insulinorresistencia anteriormente citados cuando se estratifica por sexos y por grupos de edad.

Perfil lipoproteico, TEDG y dosis de insulina:

Se estudia la existencia de correlación entre los valores de la TEDG y las cifras plasmáticas de CT, HDL-c, LDL-c y TG como marcadores de un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular. No se encuentra correlación con ninguno de dichos parámetros, obteniéndose unos coeficientes de correlación de -0,168 para el CT; -0,014 para el HDL-c; -0,132 para el LDL-c y -0,278 para los TG.

Sobrepeso, obesidad y perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular:

Respecto a la presencia de un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular y su relación con la presencia de sobrepeso u obesidad, se encuentra un descenso significativo en los valores del HDL-c en el grupo de obesos frente al resto de individuos, así como un aumento en las cifras de LDL-c, tanto en el grupo de sobrepeso-obesidad, como en el de obesidad (tabla 6). En cuanto al CT y a los TG, no se encuentran diferencias significativas entre los distintos grupos.

Por su parte, no se encuentra correlación entre el aumento del perímetro abdominal y la presencia de un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular (aumento de CT, LDL-c y TG y descenso del HDL-c). Así, se obtienen unos coeficientes de correlación de -0,017 para el CT; -0,304 para el HDL-c; 0,143 para el LDL-c y 0,206 para los TG.

DISCUSIÓN:

Como se ha señalado anteriormente, la TEDG es un marcador de RI que muestra una buena correlación con el clamp euglucémico hiperinsulinémico y cuyos valores son significativamente menores en aquellos pacientes que cumplen criterios diagnósticos de SM^(1,3-6), habiendo demostrado ser un factor predictor del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares superior a otros marcadores de RI, como la cuantificación de la dosis de insulina^(1,5). No obstante, conviene reseñar que todos los estudios realizados al respecto corresponden a pacientes con DM1 en edad adulta (mayores de 18 años); y por tanto, con un tiempo mayor de evolución de la enfermedad así como con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que en nuestro caso (realizado en pacientes de 5 a 17 años). Recientemente se ha observado una diferencia de la TEDG entre distintos grupos raciales, de forma que aquellos individuos con DM1 de origen afroamericano, hispano o de otras minorías étnicas no caucásicas, presentan valores de TEDG inferiores (y por tanto mayor RI) que aquellos otros con DM1 de raza caucásica⁽¹²⁾, lo que podría explicar la mayor incidencia de complicaciones relacionadas con la DM1 en estos grupos⁽¹³⁾. Aun así, este aspecto no es relevante en nuestro trabajo, ya que la práctica

totalidad de los sujetos incluidos son originarios de España.

De forma general, se puede afirmar que en los pacientes con sobrepeso u obesidad se encuentran valores de TEDG inferiores respecto al resto; si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas. Aun así, cabe destacar que en los estudios realizados en población adulta se observan valores medios sensiblemente inferiores al de nuestro estudio. Sin embargo, para interpretar estos resultados conviene tener en cuenta que tan solo el 6,4 % de nuestra población de entre 10 y 16 años cumple criterios de SM, empleando los criterios de la International Diabetes Federation (IDF) para la edad pediátrica⁽¹³⁾, frente a la prevalencia de SM más elevada de las publicaciones de Kilpatrick *et al*⁽¹⁾, Chillarón *et al*⁽⁵⁾, Pambianco *et al*⁽⁶⁾ y Thorn *et al*⁽¹⁴⁾. En relación con las complicaciones vasculares de la DM1 y el papel predictor que ofrece la determinación de la RI mediante la TEDG, se ha observado que en aquellos pacientes que a lo largo de su evolución presentan alguna de estas complicaciones, el valor de la TEDG es considerablemente inferior al del resto de individuos. Así, Chillarón *et al*⁽⁵⁾ observan que, de su grupo de 91 pacientes con DM1, todos aquellos diagnosticados de alguna complicación microvascular presentan un valor de la TEDG inferior a 8,16 mg/kg min. Más concretamente, los pacientes con retinopatía diabética tienen una TEDG de $5,97 \pm 1,2$ mg/kg min frente a $9,38 \pm 2$ mg/kg min de los que no la presentan, aquellos con neuropatía diabética de $5,06 \pm 0,4$ mg/kg min por $9,26 \pm 2$ mg/kg min del resto, y los diagnosticados de nefropatía diabética de $5,79 \pm 1,5$ mg/kg min frente al $9,19 \pm 2,2$ mg/kg min de los demás sujetos del estudio. En la misma línea, Thorn *et al*⁽¹⁴⁾ han observado que aquellos pacientes con DM1 y una tasa de excreción urinaria de albúmina dentro de la normalidad pero con una microalbuminuria elevada, no presentan diferencias en el aclaramiento de creatinina, pero sí que se observa una diferencia significativa en los valores de la TEDG ($5 \pm 0,1$ mg/kg min de los que presentan microalbuminuria frente al $7,3 \pm 0,1$ mg/kg min de los que no la presentan), disminuyendo aún más en aquellos con albuminuria franca (TEDG de $4,1 \pm 0,1$ mg/kg min). Respecto a las complicaciones cardiovasculares, Orchard *et al*⁽¹⁵⁾ han obtenido valores de la TEDG significativamente distintos en función de la alteración coronaria de que se trate: 7 ± 2 mg/kg min en los que presentan enfermedad coronaria ($7,3 \pm 2$ mg/kg min en los casos de angina y $6,4 \pm 1,9$ mg/kg min en aquellos con enfermedad cardiovascular grave) frente a $8,1 \pm 1,8$ mg/kg min de los que no la presentan. Si bien en nuestra población de estudio ningún paciente está diagnosticado en la actualidad de complicaciones vasculares relacionadas con la DM1, y los valores globales de la TEDG son superiores a los referidos en pacientes con dichas complicaciones,

puede observarse que en los 6 sujetos con criterios de SM la TEDG media es de 8,15 mg/kg min (similar al valor de 8,16 mg/kg min que Chillarón *et al*⁽⁵⁾ observan para todos los pacientes con complicaciones microvasculares); valor a su vez muy inferior al obtenido en el conjunto de pacientes con sobrepeso y obesidad. Asimismo, cabe resaltar que los valores más bajos de la TEDG en el grupo de pacientes analizado, corresponden a aquellos que cumplen los criterios de la IDF para la definición de SM en la edad pediátrica, lo que a pesar de la baja prevalencia de SM de nuestra población, sugeriría una buena correlación entre la existencia de valores bajos de la TEDG y la presencia de RI y SM. De este modo, la TEDG sería un marcador de RI en pacientes con DM1 independiente del tiempo de evolución de la enfermedad, del sexo y del IMC; y que a diferencia de la cuantificación de la dosis de insulina, podría predecir el riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

A pesar de que en nuestro trabajo la mayor prevalencia de sobrepeso-obesidad se da en el sexo femenino, y de que 5 de los 6 casos de SM corresponden a mujeres, no se observan diferencias significativas en los valores de la TEDG en función del sexo. Sin embargo, al hacer la estratificación por grupos de edad hay que destacar en primer lugar que en los menores de 11 años el valor de la TEDG es mayor en el grupo con sobrepeso-obesidad respecto al grupo con peso normal, hecho que también sucede en el grupo de obesidad respecto al resto de pacientes; cuando lo esperable es que fuera menor. Este resultado paradójico podría explicarse por las características antropométricas peculiares de la población pediátrica, especialmente de los pacientes prepúberes o en estadios iniciales de la pubertad (como es mayoritariamente el grupo referido de menores de 11 años), en los que el patrón de distribución del tejido adiposo propio de la edad adulta aún no está definido, con lo que el aumento del perímetro abdominal no se correspondería con un incremento de la adiposidad intraabdominal, sino que se debería a la conformación macroesplácnica de estos pacientes. De esta forma, podría afirmarse que un valor relativamente elevado del perímetro abdominal en los niños menores de 11 años no se acompaña necesariamente de un valor bajo de la TEDG; por lo que en estos pacientes la TEDG no parece tener utilidad para determinar la existencia de RI. Por otro lado, en el grupo con edad igual o superior a 11 años, puede observarse una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la TEDG, tanto en el grupo con sobrepeso-obesidad frente al que presenta peso normal como en el de obesidad frente al resto. En este caso, teniendo en cuenta la baja prevalencia de SM en nuestra población de estudio; sobre todo con una escasa influencia de la HTA en el resultado final de la TEDG, la relación perímetro abdominal /

perímetro de cadera tiene un papel preponderante en el valor final de la TEDG. Por eso en este grupo de pacientes, en los que el patrón adiposo se va asemejando al del adulto, un aumento del perímetro abdominal (y por tanto de la relación perímetro de cintura / perímetro de cadera) puede corresponderse con un aumento de la adiposidad intraabdominal que a su vez puede conllevar RI. Aunque la estratificación de los valores de la TEDG en función de los estadios de Tanner permitiría observar probablemente las variaciones de este parámetro en función del desarrollo puberal, en nuestro estudio no ha sido posible realizarla debido al tamaño muestral, por lo que la estratificación en pacientes con edad menor de 11 años y mayor o igual a 11 años pretende diferenciar aquellos pacientes prepúberes o con estadios iniciales de pubertad, de aquellos otros con desarrollo puberal en distintos grados.

En cuanto a la dosis de insulina expresada en UI/kg/día, en la población pediátrica con DM1 de este estudio se observan diferencias significativas cuando se compara el grupo de pacientes con el peso dentro de la normalidad frente a aquel que presenta sobrepeso-obesidad. De esta forma, puede apreciarse que este grupo presenta una dosis de insulina media ligeramente superior a 1 UI/kg/día, que es el límite que clásicamente ha servido de referencia para identificar a los pacientes con RI⁽¹⁶⁾. Sin embargo, no se encuentra una correlación entre la dosis de insulina expresada en UI/kg/día y el IMC. Por ello, se puede afirmar, que aunque de forma general aquellos pacientes con sobrepeso-obesidad presentan requerimientos de insulina mayores que aquellos otros con peso normal, un incremento de la ganancia ponderal no necesariamente se acompaña de un aumento lineal en las necesidades diarias de insulino terapia; por lo que deben existir otros factores, al margen del aumento de peso, que influyan en la dosis de insulina que un paciente con DM1 precisa para un control metabólico adecuado. Entre los estudios que hacen referencia a este hecho, Shenoy *et al*⁽¹⁷⁾ no encuentran diferencias en la dosis diaria en el grupo de pacientes con sobrepeso-obesidad, Chillaron *et al*^(5,18) tampoco evidencian diferencias entre aquellos pacientes con SM respecto a aquellos sin él, y Ferrante *et al*⁽¹⁹⁾ observan, como en nuestro caso, un aumento en los requerimientos diarios, pero no evidencian una correlación positiva entre el peso y la dosis. Por último, si bien en los distintos trabajos publicados no se encuentran diferencias en las necesidades de insulina ni en función del sexo ni de la edad, en los resultados de nuestro estudio sí se observa una diferencia significativa en el grupo de menores de 11 años con sobrepeso-obesidad frente al resto.

Respecto a la cuantificación de la dosis de insulina en UI/m²/día, Reinehr *et al*⁽²⁰⁾ muestran mediante un modelo de regresión lineal que un aumento en el

IMC se asocia de forma significativa a un incremento de la dosis expresada por metro cuadrado de superficie corporal. Estos autores concluyen que la cuantificación de la dosis de insulina en UI/m²/día refleja mejor la influencia del sobrepeso sobre la RI en la DM1 en la edad pediátrica que cuando se expresa en UI/kg/día. Por su parte, en nuestro estudio puede observarse, de forma análoga a los resultados de Reinehr et al ⁽²⁰⁾, que existen diferencias estadísticamente significativas tanto en el grupo con sobrepeso-obesidad como en el grupo con obesidad respecto al resto de pacientes, lo que refrendaría que este parámetro, a pesar de no utilizarse de forma rutinaria para estimar la RI, es más sensible que la dosis de insulina expresada en UI/kg/día para reflejar los cambios que el sobrepeso produce sobre la sensibilidad a la insulina en estos pacientes. Por ello, dada la facilidad de su obtención y la información que aporta, podría incluirse su determinación habitual en las revisiones periódicas. Por lo demás, al igual que en el caso de la TEDG, tampoco se encuentra en nuestra población de estudio una correlación entre la dosis de insulina (ya sea en UI/kg/día o en UI/m²/día) y el perímetro abdominal, lo que sugeriría que este parámetro, a pesar de que se ha relacionado en numerosos estudios en la edad pediátrica con el desarrollo de RI y de SM ⁽²¹⁻²⁶⁾, no parece ser por sí solo un indicador de la sensibilidad a la insulina en los pacientes pediátricos con DM1.

Aunque las alteraciones de las lipoproteínas son frecuentes en la población adulta con DM1 ⁽²⁷⁾, en nuestro estudio la frecuencia de alteraciones en el perfil lipoproteico es escasa, de forma que únicamente en 5 pacientes (4,3 % del total) se encuentra un HDL-c inferior a 40 mg/dL, y tan sólo en 3 (2,6 % del total) se determina una cifra de TG superior a 150 mg/dL, que son los valores establecidos por la IDF para la definición de SM en la población pediátrica ⁽¹¹⁾. No obstante, cuando se analiza el perfil lipoproteico en los distintos grupos, hay que destacar que entre los pacientes con sobrepeso-obesidad se encuentran valores menores de HDL-c y mayores de LDL-c; lo que confiere a estos sujetos un mayor riesgo para el desarrollo futuro de enfermedades cardiovasculares. Se ha observado, que aunque los pacientes con DM1 presentan una prevalencia menor de dislipemia que otros grupos poblacionales, paradójicamente tienen un riesgo más alto de enfermedades cardiovasculares. En este sentido se ha evidenciado que aquellos pacientes con DM1 en los que se demuestra RI, ofrecen un perfil lipoproteico más aterogénico; de modo que los hombres presentan niveles de LDL-c mayores y las mujeres cifras de HDL-c inferiores ⁽²⁸⁾, con lo que podría explicarse en parte la observación anterior. Estos datos se corresponden asimismo con los encontrados en la población obesa con marcadores de RI (29,30). Sin embargo, el hecho de que

en nuestro estudio no se encuentre una correlación entre los distintos marcadores de RI estudiados (TEDG, dosis de insulina en UI/kg/día y en UI/m²/día) y los valores de colesterol total, HDL-c, LDL-c y TG, podría explicarse por la frecuencia tan baja de alteraciones en el perfil lipoproteico que presenta la población analizada. Del mismo modo que sucedía con los parámetros de RI, en nuestro grupo de estudio no se encuentra correlación entre los valores del PA y los de las distintas lipoproteínas, lo que contrasta con los resultados obtenidos en otros estudios en los que se señala al PA como un predictor de los factores de riesgo cardiovascular ⁽³¹⁻³³⁾.

En conclusión, la TEDG parece ser una herramienta capaz de objetivar la presencia de RI así como de mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en mayores de 11 años, con lo que podría incluirse su determinación habitual en las revisiones de estos pacientes para establecer así estrategias terapéuticas que permitan un control metabólico óptimo, y eviten o retrasen la aparición de complicaciones vasculares.

Financiación:

El presente trabajo ha recibido financiación en la IV Convocatoria de Ayudas FISCAM (Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla – La Mancha) para la creación de grupos nuevos de investigación en Ciencias de la Salud en la Comunidad Autónoma de Castilla – La Mancha (referencia AN-2010/49).

Referencias Bibliográficas

1. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:707-12.
2. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006;55(5):1463-9.
3. Chillarón JJ, Goday A, Botet JP. Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 1 y resistencia a la insulina. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(12):466-71.
4. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000;49:626-32.
5. Chillaron JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benagues D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2009;94(9):3530-4.
6. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate. *Diabetes Care*. 2007;30:1248-54.
 7. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009.
 8. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbeago. Madrid: editorial Garsi;1988.
 9. McCarthy KD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5,0-16,9 y. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55:902-7.
 10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-576.
 11. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Ped Diabetes*. 2007;8:299-306.
 12. Danielson KK, Drum ML, Estrada CL, Lipton RB. Racial and ethnic differences in an estimated measure of insulin resistance among individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):614-9.
 13. Roy MS, Affouf M, Roy A. Six-year incidence of proteinuria in type 1 diabetic African Americans. *Diabetes Care*. 2007;30:1807-12.
 14. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd G, Thomas MC, Petterson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005;28:2019-24.
 15. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KYZ, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance related-factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10 year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study. *Diabetes Care*. 2003;26:1374-9.
 16. American Diabetes Association 2009. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:S13-61.
 17. Shenoy S, Waldron S, Cody D, Swift PGF. Ethnic group differences in overweight and obese children with type 1 diabetes mellitus. *Arch Dis Child*. 2004;89:1076-7.
 18. Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, Beniges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 1: prevalencia y factores relacionados. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(4):423-9.
 19. Ferrante E, Pitzalis G, Vania A, De Angelis P, Guidi R, Fontana L, et al. Nutritional status obesity and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *Minerva Pediatr*. 1999;51(3):39-46.
 20. Reinehr T, Holl RW, Roth CL, Wiesel T, Stachow R, Wabitsch M, et al. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(1):5-12.
 21. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:308-17.
 22. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.
 23. Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:S149-56.
 24. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr*. 2006;86:36-46.
 25. Maffei C, Pietrobello A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*. 2001;9:179-87.
 26. Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:740-4.
 27. Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM, Snell-Bergeon J, Hokanson JE, Garg SK, et al. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1051-6.
 28. Maahs DM, Hokanson JE, Wang H, Kinney GL, Snell-Bergeon JK, East A, et al. Lipoprotein subfraction cholesterol distribution is proatherogenic in women with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes*. 2010;59(7):1771-9.
 29. Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem*. 2003;36:413-20.
 30. Murdock DK, Olson KJ, Juza RM, Hendricks BL. Effect of body mass index on insulin resistance and lipids and prepubertal and postpubertal children: SCHOOL observations. *J Cardiol Metab Syndr*. 2006;1(4):242-7.

31. Sibley SD, Palmer JD, Hirsch IB, Brunzell JD. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3379-84.
32. Cuestas Montañés E, Achával Geraud A, Garcés Sardiña N, Larraya Bustos C. Circunferencia de cintura, dislipidemia e hipertension arterial en prepúberes de ambos sexos. *An Pediatr (Barc).* 2007;67(1):44-50.
33. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Houry P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents: statistical, biological, and clinical significance. *Circulation.* 1995;92:3249-54.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Estudio molecular de las formas familiares del síndrome de Noonan.

José Luis Santomé Collazo¹, Atilano Carcavilla Urquí², Rafael Muñoz Pacheco³, Begoña Ezquieta Zubizaray⁴

¹Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón. Madrid, Madrid

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, Toledo

³Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid

⁴Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid

Resumen

Antecedentes: El síndrome de Noonan ocurre por alteraciones en la vía RAS/MAPK, de las que un 50% son variantes hipermórficas del gen PTPN11. La proporción de formas familiares descrita es muy diversa (30–75%), en parte debido a que la sospecha diagnóstica está limitada por una expresividad clínica variable. **Objetivo:** Determinar, en los estudios familiares realizados, la tasa de mutaciones esporádicas/recurrentes, obtener información sobre su expresividad y presentar casos ilustrativos para el estudio de esta patología. **Métodos:** Estudio retrospectivo sobre 76 familias. Registro de información clínica y genotípica. Secuenciación bidireccional de los exones recurrentes de los genes PTPN11, SOS1, RAF1 y BRAF. **Resultados:** Un 26,31% (20/76) de los estudios solicitados fueron negativos. Se detectaron 37 mutaciones *de novo* (66,66%), 15 formas familiares (25,92%), y 4 casos positivos indeterminados. El rango de fenotipos observados varía desde formas letales perinatales con sospecha prenatal, hasta fenotipos adultos atenuados/crípticos. En 11/18 de los casos familiares no se informó de fenotipo en el pariente afecto. **Conclusiones:** El porcentaje de formas familiares en nuestra población es similar al documentado previamente y las mutaciones asociadas a éstas afectan con menor frecuencia al dominio N-SH2. La expresividad clínica de las alteraciones en PTPN11

es muy variable, según los estudios comparativos intra/inter-familiares.

Palabras clave: Síndrome de Noonan, Consejo genético, Diagnóstico genético, Pleiotropía genética, Discapacidades del desarrollo.

Abstract

Background: Noonan Syndrome is due to mutations in the Ras/MAPK pathway genes, being PTPN11 the most prevalent gene (almost 50% of cases). The reported frequency of familial forms varies in a wide range (30-75%), and this is in part due to the clinical variable expressivity which negatively affects the diagnostic accuracy.

Objectives: To determine in the familial molecular studies performed the rate of sporadic/recurrent mutations, to obtain information about their expressivity and to show some relevant cases helpful when dealing with this pathology.

Methods: Retrospective study in 76 families. Clinical and genotypic information has been explored. Bidirectional sequencing of recurrent exons in the PTPN11, SOS1, RAF1 and BRAF genes.

Results: 26,31% (20/76) of requested studies were negative. We detected 37 de novo mutations (66,66%), 15 familial forms (25,92%) y 4 non-determined cases. Clinical phenotypes range from perinatal life-threatening with prenatal suspicion to adult/mild/cryptic phenotypes. Clinical description was absent in 11/18 of relatives.

Conclusions: The rate of familial forms in our population is similar to that previously reported. The N-SH2 domain was less frequently affected in the-

Correspondencia:

José Luis Santomé Collazo

Laboratorio de Diagnóstico Molecular

Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón

Ronda de Monte Alto, 36, BC2-C, 15002, Madrid, Madrid

E-mail: jluis.santome@gmail.com

E-mail: santomecjl@gmail.com

se cases. *Clinical expressivity of PTPN11 defects shows a broad spectrum as deduced from comparative intra/inter-familial studies.*

Key Words: Noonan syndrome, Genetic counseling, Molecular Diagnostic Testing, Genetic Pleiotropy, Developmental Delay Disorders.

INTRODUCCIÓN:

Resulta paradójico que el descubrimiento de la base genética del síndrome de Noonan (SN; MIM #163950) haya sido un logro de tan reciente adquisición cuando se trata de una enfermedad con una historia tan dilatada. Los primeros casos fueron descritos ya en el siglo XIX⁽¹⁾ y principios del XX⁽²⁾, pero no fue hasta la aparición de los trabajos de Noonan y Ehmke en la década de los 60⁽³⁾, cuando se elevó este fenotipo a la categoría de entidad clínica independiente caracterizada por la existencia de una dismorfia facial típica, talla baja y cardiopatía (especialmente la estenosis pulmonar (EP) y la miocardiopatía hipertrófica (MCH)⁽⁴⁾. Van der Burgt *et al.* propusieron un método de diagnóstico clínico basado en la valoración de rasgos fenotípicos mayores y menores^(5, 6).

A partir de ahí, con el desarrollo de la genética molecular, fueron varios los intentos de identificar el gen responsable de este rasgo no infrecuente y de herencia dominante. La forma en la que se decidió abordar esta incógnita fue empleando estrategias de mapeo por ligamiento, basados en la identificación de asociación entre marcadores genéticos

polimórficos y el fenotipo patológico, en los distintos miembros de una misma familia preferentemente amplia. Jamieson *et al.* lograron definir un locus diana en la región distal del brazo largo del cromosoma 12 (12q22-qter)⁽⁷⁾, aunque percibieron que existía una cierta heterogeneidad genética, ya que no en todas las familias estudiadas existía co-segregación de los marcadores que definían esa región diana con el fenotipo patológico. Otros grupos llegaron a conclusiones similares, pero no lograron identificar el gen responsable^(8, 9).

En 2001, Tartaglia *et al.*⁽¹⁰⁾ identificaron por primera vez mutaciones germinales de ganancia de función en el gen PTPN11 en dos familias no relacionadas con SN. Dada la implicación de su producto génico (la proteína SHP-2) en procesos centrales del desarrollo embrionario, PTPN11 fue propuesto como gen candidato. Este hallazgo situó en el centro de la diana a la vía Ras/MAPK, tradicionalmente ligada a cáncer, en la cual se identificaban por primera vez alteraciones en línea germinal asociadas a una patología congénita. Ahora sabemos que el gen PTPN11 es responsable de hasta un 50% de los casos de SN⁽¹¹⁾ y que además también se encuentra alterado en el síndrome LEOPARD (SL; MIM #151100). Esta patología, a diferencia de lo que ocurre en el SN, se debe a la pérdida de función del alelo mutado⁽¹²⁻¹⁴⁾. El SL es una entidad clínica mucho más infrecuente que presenta un fenotipo parcialmente solapado al SN, especialmente durante la infancia. El SL posee características diferenciales como la lentiginosis, la presencia de manchas café con leche, la sordera y la asociación a la miocardiopatía hipertrófica⁽¹⁵⁾. La ausencia o aparición tardía

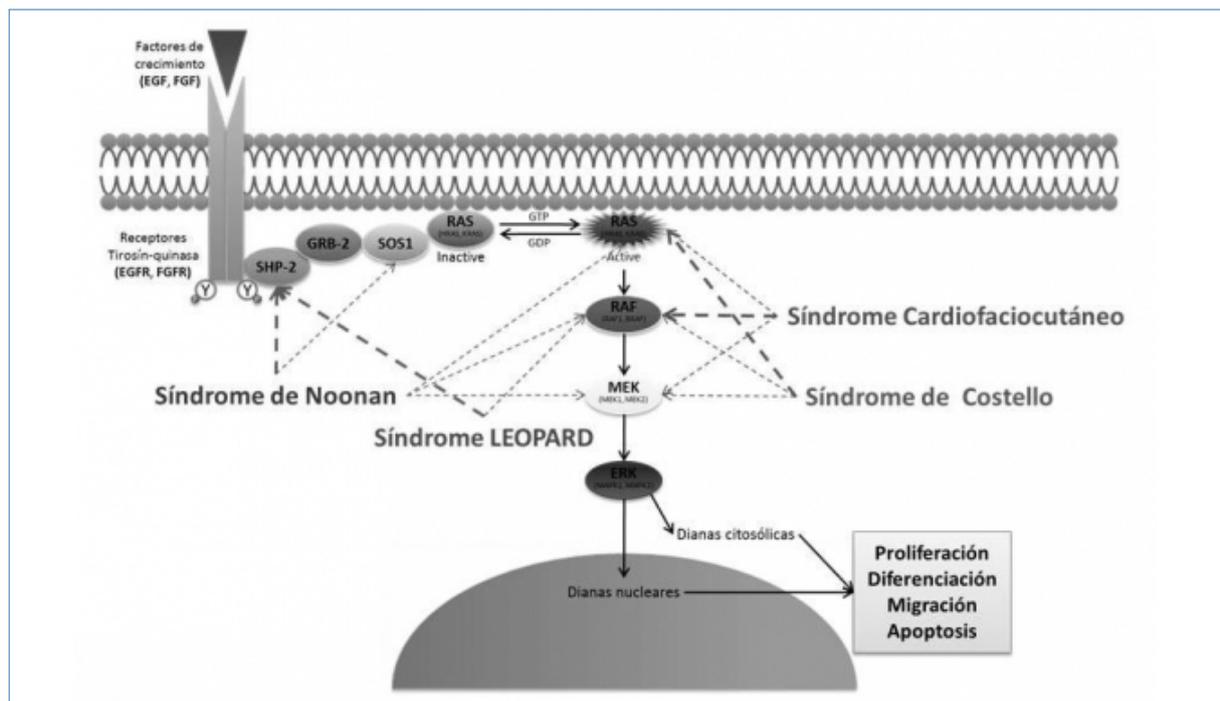


Figura 1. Genes de la vía Ras/MAPK y síndromes asociados

de alguna de estas manifestaciones, puede conducir a errores en el diagnóstico.

El reciente descubrimiento de mutaciones en otros genes de esta vía (KRAS, BRAF, SOS1, RAF1 o HRAS, entre otros) ⁽¹⁶⁻²²⁾, enfatizan la relación entre hiperactividad de la vía Ras/MAPK, la patogénesis del SN y la genética del cáncer. Esta conexión se extiende a otros síndromes parcialmente solapantes con el SN (síndrome cardiofaciocutáneo, SCFC; #MIM115150 y síndrome de Costello, SC; #MIM218040), que también se deben a mutaciones hipermórficas (sobreactivadoras) en genes de esta ruta ^(23, 24). El caso de la Neurofibromatosis tipo I, que también comparte características con el SN es análogo, y se debe en este caso a la pérdida de función de una proteína (Neurofibromina) inhibidora de la vía Ras/MAPK ⁽²⁵⁾. Nuestro grupo ha documentado tres casos erróneamente diagnosticados de síndrome de neurofibromatosis-Noonan que finalmente fueron diagnosticados de SL en parte gracias al apoyo de los datos moleculares ⁽²⁶⁾.

El análisis de las primeras series poblacionales, pusieron de manifiesto la dependencia entre gen mutado y severidad clínica. Las alteraciones en los primeros genes de la cascada Ras/MAPK (PTPN11 y SOS1, figura 1) generan cuadros típicos del SN, caracterizados por la existencia de talla baja, facies típica, estenosis pulmonar y retraso mental leve o ausente. En cambio, mutaciones en KRAS o en ge-

nes que están por debajo en la vía de señalización (BRAF, RAF1 o HRAS), se asocian con más frecuencia a formas graves de la enfermedad, con aparición de facies más tosca, cardiopatías complejas y retraso mental grave ⁽²⁷⁻²⁹⁾.

En enfermedades genéticas tales como éstas, potencialmente graves y originadas por mutaciones dominantes de penetrancia completa, resulta habitual identificar alteraciones *de novo* (aquellas generadas durante las etapas iniciales del desarrollo embrionario), ya que los pacientes afectados ven seriamente comprometida su capacidad para generar descendencia. Sin embargo, las mutaciones asociadas al SN generan un espectro clínico continuo, que va desde formas letales perinatales con hallazgos ecográficos prenatales, hasta formas oligosintomáticas o fenotipos evolutivos con escasa repercusión clínica en el adulto. Son éstos casos más leves, los que pueden llegar a transmitir la mutación, dando lugar a una forma familiar de la enfermedad. Esta expresividad variable, que sería consecuencia del efecto modulador de otros factores genéticos y/o epigenéticos, puede entrar en conflicto con la concepción clásica del SN como enfermedad monogénica. Recientemente han sido descritos varios pacientes con dos mutaciones en genes Ras/MAPK ⁽³⁰⁻³³⁾. Sin embargo, esto no ha servido para aportar luz a la comprensión de la contribución parcial y el efecto aditivo de las mutaciones en los genes involucrados.

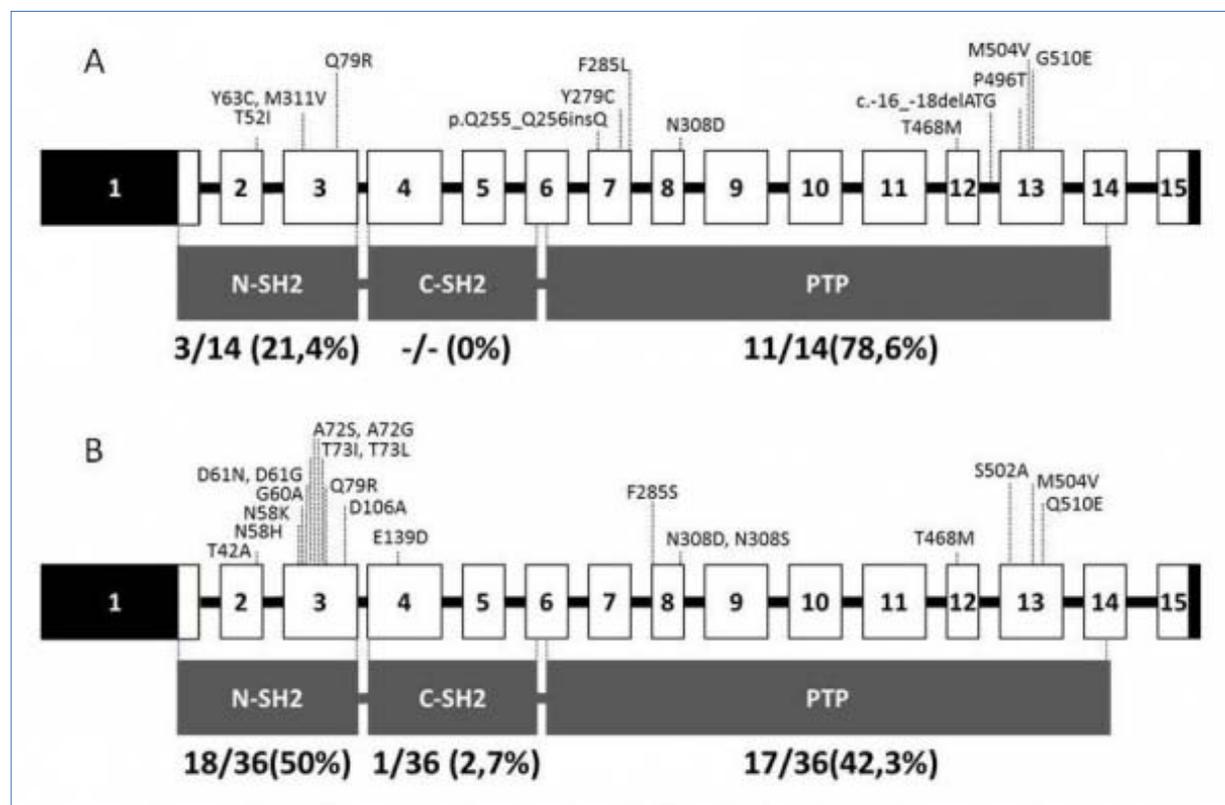


Figura 2. Distribución de las mutaciones de PTPN11 en formas familiares (A) y de novo (B)

La proporción de formas familiares descrita en el SN con mutaciones en PTPN11 es muy diversa (30–75%)⁽³⁴⁾. Esta disparidad puede deberse a las dificultades que plantea un abordaje puramente clínico, lastrado por la escasez de rasgos clínicos objetivables, y la ausencia de marcadores bioquímicos específicos, que limitan el acceso a las pruebas moleculares que permiten confirmar la enfermedad. Desde nuestro grupo, se está intentado avanzar en esta dirección mediante la introducción de herramientas de análisis morfométrico para la valoración objetiva de los fenotipos faciales del SN y relacionados⁽³⁵⁾.

Las formas familiares del SN merecen nuestra atención porque nos permiten identificar las mutaciones recurrentes, evaluar su distribución y estudiar su comportamiento diferencial o expresividad. En este trabajo, nos hemos planteado determinar en los estudios familiares realizados, la tasa de mutaciones esporádicas y recurrentes y obtener información sobre la expresividad de estas alteraciones en las familias con más de un caso positivo, así como presentar una pequeña selección de casos representativos que reflejen las particularidades del estudio del SN.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de todas aquellas familias en las que se solicitó el análisis genético de al menos un pariente, además del caso índice, recopilando información tanto clínica como genotípica. En total se seleccionaron 76 familias (148 familiares) con sospecha de SN familiar. El análisis de mutaciones se llevó a cabo mediante PCR y secuenciación bidireccional de los exones recurrentes y regiones intrónicas adyacentes de los genes más prevalentes en SN. Para el gen PTPN11 se estudiaron los exones 2, 3, 4, 7, 8, 12 y 13; en el gen RAF1 los exones 7, 14 y 17; en el gen SOS1 los exones 3, 4, 6, 7, 10, 13, 14 y 16 y para BRAF los exones 6, 11, 12, 14 y 15. La valoración clínica de los pacientes fue realizada en origen por pediatras endocrinólogos y dismorfólogos pertenecientes a hospitales terciarios del ámbito nacional.

Los estudios genéticos se realizaron previo consentimiento informado por parte del clínico solicitante. Este estudio ha sido realizado en conformidad con la declaración de Helsinki y la legislación local vigente.

RESULTADOS:

Tasa de mutaciones recurrentes y distribución:

El rango de fenotipos observados varía desde formas letales perinatales con sospecha prenatal (higroma quístico o *hydrops fetalis*), hasta fenotipos

adultos atenuados/crípticos. Un 26,31% (20/76) de los estudios familiares solicitados fueron negativos (caso índice negativo). Entre las restantes 56 familias, se detectaron 37 casos índice con mutaciones *de novo* (PTPN11: 66,66%; 53,16% - 80,16%, incluido un paciente con mutación en RAF1), 15 formas familiares (PTPN11: 25,92%; 13,31% - 38,54%), con casos de herencia paterna (4/15) y materna (11/15), uno de ellos positivo para SOS1 y 4 casos positivos indeterminados, debido a que sólo fue posible el estudio de un único progenitor y además fue negativo.

La tabla 1 muestra un resumen de las formas familiares. En ella es posible evaluar la expresividad de las mutaciones heredadas, aunque se debe tener en consideración el carácter evolutivo de los fenotipos. Habitualmente nos encontramos con que el fenotipo de los hijos es más florido que el de sus padres porque suelen ser el caso índice familiar y por lo tanto quienes motivan en primer lugar el estudio genético. En 6/21 familiares con mutación no se informó de la presencia de fenotipo. En la figura 2 se representa la distribución de las mutaciones detectadas en formas familiares y *de novo* por dominios estructurales del gen PTPN11. En las formas *de novo*, se puede observar que el dominio que aglutina un mayor número de mutaciones es el N-SH2, especialmente el exón 3. Sin embargo, sólo representa el 50% (18/36) de los casos por la alta prevalencia de las mutaciones p.N308D y p.N308S (10 casos), que recaen sobre el exón 8 (dominio PTP). Las mutaciones en el dominio C-SH2 no son frecuentes en el SN como así queda demostrado en esta serie (1 caso). En las formas familiares la distribución de las mutaciones está mucho más sesgada. Once de catorce (78,6%) de las mutaciones familiares recaen sobre el dominio PTP, mientras que sólo 3/14 lo hacen sobre el N-SH2. En el dominio C-SH2 no se registró ningún caso familiar positivo.

Casos representativos:

1- FAMILIA 65: Formas heredadas y *de novo* en una familia con mutación en PTPN11.

El caso índice, un varón de 9 años, presenta un fenotipo típico de SL con cardiopatía, talla baja, dismorfia facial, manchas café con leche, lentiginosis e hipoacusia. Su madre, sin cardiopatía, presenta también rasgos faciales y cutáneos. El estudio molecular del gen PTPN11 en esta familia puso de manifiesto la existencia de la mutación p.Y279C en el caso índice, heredada por vía materna. El análisis de los abuelos maternos no reveló ninguna alteración, lo que confirma que la mutación materna se originó *de novo*.

2- FAMILIA 192: Síndrome de Noonan esporádico por mutación en PTPN11 en familia con sospecha de síndrome LEOPARD.

PARENTESCO	FAMILIA	DNA	GEN	MUTACIONES ^{1,2}	DATOS CLÍNICOS
ÍNDICE	2	3	PTPN11	p.N308D (c.922A>G)	Estenosis pulmonar
Madre	2	2	PTPN11	p.N308D (c.922A>G)	Pterigium coli y talla baja
Hermano/a	2	8	PTPN11	p.N308D (c.922A>G)	Talla baja, retraso puberal y cardiopatía
Hermano/a	2	10	PTPN11	p.N308D (c.922A>G)	
ÍNDICE	21	31	PTPN11	p.T468M (c.1403C>T)	Miocardopatía hipertrófica, facies sugestiva, talla P50, manchas café con leche generalizadas y efélides en axila
Padre	21	284	PTPN11	p.T468M (c.1403C>T)	Miocardopatía hipertrófica, facies sugestiva, manchas café con leche y lentiginosis
Hermano/a	21	32	PTPN11	p.T468M (c.1403C>T)	Miocardopatía hipertrófica y facies típica
ÍNDICE	38	52	PTPN11	p.F285L (c.855T>C)	Estenosis pulmonar, talla baja y facies sugestiva (fenotipo compatible)
Madre	38	73	PTPN11	p.F285L (c.855T>C)	
ÍNDICE	53	67	PTPN11	p.M504V (c.1510A>G)	Estenosis pulmonar
Hijo/a	53	107	PTPN11	p.M504V (c.1510A>G)	
ÍNDICE	65	86	PTPN11	p.Y279C (c.836A>G)	Estenosis pulmonar leve, talla baja <P3, orejas bajas, cuello corto, hipotonía axial, manchas café con leche diseminadas, lentiginosis e hipoacusia.
Madre	65	85	PTPN11	p.Y279C (c.836A>G)	Macrocefalia, macrosomía, orejas bajas y prominentes, talla baja, lentiginosis, manchas café con leche
ÍNDICE	68	89	PTPN11	p.Q79R (c.236A>G)	Estenosis pulmonar
Madre	68	104	PTPN11	p.Q79R (c.236A>G)	
ÍNDICE	98	128	PTPN11	p.T52I (c.155C>T)	Estenosis pulmonar, talla baja, pectum carinatum, cuello corto ancho, baja implantación pelo, retraso psicomotor leve
Madre	98	127	PTPN11	p.T52I (c.155C>T)	
ÍNDICE	162	210	PTPN11	p.P491T (c.1471C>A)	Talla baja, trastorno alimentación y facies típica (fenotipo Noonan)
Padre	162	228	PTPN11	p.P491T (c.1471C>A)	Criptorquidia
ÍNDICE	206	266	PTPN11	p.Q510R (c.1529A>G)	Talla baja, lentiginosis
Padre	206	555	PTPN11	p.Q510R (c.1529A>G)	
ÍNDICE	215	278	PTPN11	p.N308D (c.922A>G)	Estenosis pulmonar leve, hendiduras antimongoloides, orejas plegadas y rotadas, cuello corto y ancho
Madre	215	544	PTPN11	p.N308D (c.922A>G)	Talla baja, facies tosca y sugestiva y retraso mental

ÍNDICE	248	324	PTPN11	p.N308D (c.922A>G)	Facies típica, pectum excavatum
Madre	248	323	PTPN11	p.N308D (c.922A>G)	Estenosis pulmonar, facies típica, talla baja, pectum excavatum
ÍNDICE	273	351	PTPN11	p.Q256insQ (c.766insCAA)	Facies sugestiva, pterigium coli, torax ancho, implantación baja orejas, talla baja.
Madre	273	383	PTPN11	p.Q256insQ (c.766insCAA)	Facies sugestiva, pterigium coli, orejas implantación baja, talla muy baja
Hermano/a	273	434	PTPN11	p.Q256insQ (c.766insCAA)	Estenosis pulmonar, facies típica, pterigium coli, pectum carinatum, talla baja, retraso psicomotor leve y linfedema
ÍNDICE	306	392	PTPN11	p.[Y63C; p.M311V] (c.188A>G; c.931A>G)	Leucemia mielomonocítica juvenil, facies típica, implantación baja de orejas, retraso psicomotor, pectum carinatum
Madre	306	447	PTPN11	p.[Y63C; p.M311V] (c.188A>G; c.931A>G)	Facies típica, hipertelorismo, implantación baja de cabello y orejas, ptosis, talla baja, retraso psicomotor, disgenesia gonadal
Hermano/a	306	448	PTPN11	p.[Y63C; p.M311V] (c.188A>G; c.931A>G)	Facies típica, hipertelorismo, implantación baja de cabello y orejas, ptosis, talla baja, criptorquidia
Abuelo/a materno/a	306	450	PTPN11	p.[Y63C; p.M311V] (c.188A>G; c.931A>G)	Facies típica, hipertelorismo, implantación baja de cabello y orejas, ptosis, talla baja, retraso psicomotor y retraso puberal
Tío/a materno/a	306	449	PTPN11	p.[Y63C; p.M311V] (c.188A>G; c.931A>G)	Facies típica, hipertelorismo, implantación baja de cabello y orejas, ptosis, talla baja, retraso psicomotor y criptorquidia
ÍNDICE	328	419	SOS1	p.R552W (c.1654A>T)	Estenosis pulmonar, dismorfia facial típica y criptorquidia
Padre	328	681	SOS1	p.R552W (c.1654A>T)	Criptorquidia bilateral, talla normal
Madre	403	512	PTPN11	p.Y63C (c.188A>G)	Talla baja, hipertelorismo, hendiduras antimongoloides, implantación baja de orejas e implantación baja de cabello
ÍNDICE	403	637	PTPN11	p.Y63C (c.188A>G)	Hydrops fetalis, exitus perinatal

¹ Posiciones nucleotídicas respecto a la secuencia de referencia MN_0056633.3.

² Posiciones aminoácidas respecto a la secuencia de referencia NP_0056624.2.

Tabla 1. Resumen de las formas familiares del síndrome de Noonan

Estamos ante un caso de sospecha de SL familiar por la existencia de fenotipo en el caso índice y en su padre. El probando presenta un fenotipo completo con facies típica, estenosis pulmonar y criptorquidia. En su madre, la sospecha se origina por la existencia de múltiples efélides. El análisis mediante secuenciación del gen PTPN11 puso de manifiesto la existencia de la mutación p.N308D *de novo* en el hijo. Este caso pretende ilustrar cómo la inespecificidad de algunos rasgos y la dificultad para valorarlos (efélides), pueden conducir a una sospecha diagnóstica equivocada por la dificultad que plantea el diferenciarlos de los verdaderos signos clínicos (lentiginosis). Es este caso, de una sospecha inicial de SL familiar, se pasó a un diagnóstico confirmatorio de SN *de novo*.

3- FAMILIA 215: Síndrome de Noonan en familia con fenotipo en ambos progenitores.

Se trata de un varón con cardiopatía, facies sugestiva, microcefalia y retraso mental leve (valorado a los 6 años) remitido para estudio molecular del SN, junto con sus padres, ambos con fenotipo. La madre presenta talla baja, dismorfia facial y retraso mental, y el padre tiene talla baja y retraso mental. El interés de esta familia estriba en la necesidad de recalcar la inespecificidad de los criterios clínicos diagnósticos, que pueden generar ambigüedad, cuando los fenotipos no son completos o poco expresivos. La confirmación diagnóstica se obtuvo tras el análisis del gen PTPN11, que concluyó la existencia de la mutación p.N308D en el caso índice y en su madre.

4- FAMILIA 328: Forma familiar de síndrome de Noonan por mutación en SOS1.

El impacto de otros genes de la vía Ras/MAPK, aparte de PTPN11, es variable. La repercusión de ciertos genes como KRAS que inicialmente en esta patología había sido sobrevalorada, han quedado como genes de menor prevalencia. Otros, de reciente descubrimiento como SOS1, son mucho más recurrentes y se deben tener presente por la similitud de los fenotipos que origina respecto a PTPN11. El caso índice es un varón de 5 años con estenosis pulmonar, dismorfia facial típica y criptorquidia. Su padre refiere antecedentes de criptorquidia, intervenida en su infancia, y tiene talla normal. El estudio de PTPN11 no desveló ninguna alteración. La existencia de cardiopatía y criptorquidia motivaron el posterior análisis del gen SOS1, que reveló la presencia de la mutación p.R552W en ambos individuos.

5- FAMILIA 403: Forma letal perinatal en familia con mutación en PTPN11 de expresividad variable.

Las mutaciones en PTPN11 pueden originar cuadros muy graves, con malformaciones asociadas

visibles incluso prenatalmente. Este es el caso de una gestante con "fenotipo Turner" (talla baja, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, implantación baja de orejas e implantación baja del cabello) con alteraciones ecográficas durante la gestación (*hydrops fetalis*). Tras el nacimiento, se remitieron muestras de madre e hijo para estudio molecular. Se detectó la mutación p.Y63C en ambos, confirmándose el diagnóstico de SN. El hijo falleció al mes de vida a consecuencia de la severidad de las múltiples malformaciones. La expresividad variable es un rasgo característico de las mutaciones relacionadas con el SN. Por el momento, resulta imposible predecir el efecto de una alteración heredada.

6- FAMILIA 494: Mutación y polimorfismo *de novo* en PTPN11.

La aparición de una nueva variante genética, salvo que existan mecanismos subyacentes que favorezcan su aparición, ha de considerarse como un evento fortuito, cuya frecuencia se estima en 10⁻⁸ a 10⁻⁹ nucleótidos. La singularidad de este caso radica en la detección de dos eventos *de novo* en el caso índice: c.179G>C (p.G60A) y c.195G>C (p.65L) sobre el mismo gen, este caso sobre PTPN11. Respecto a la valoración del hallazgo, éste no supone ningún reto añadido, ya que la segunda variante es neutra. Sin embargo, aún hoy en día se siguen detectando nuevas variantes genéticas, cuyo efecto es en ocasiones difícil de predecir. Para su valoración, existen aproximaciones *in vitro* (estudios de expresión) e *in silico* (software de predicción), cuyos resultados deben trasladarse al ámbito clínico con cautela.

DISCUSIÓN:

La reciente incorporación de las herramientas de diagnóstico molecular al estudio del SN, había limitado, hasta el momento, el acceso al conocimiento de su base genética. Se han identificado algunos genes de la vía Ras/MAPK como responsables del desarrollo de la enfermedad, sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes que reúnen los criterios clínicos de diagnóstico no tienen alteraciones en los genes estudiados. El diagnóstico genético confirmatorio permite plantear estrategias terapéuticas (quirúrgicas y farmacológicas) más específicas, proporciona información a la familia sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad y permite realizar ciertas predicciones sobre la evolución de la enfermedad (riesgo de cáncer, cardiopatías, etc.)^(36; 37). A la espera de la identificación de nuevos genes diana en otras vías de señalización relacionadas, no debemos descartar que parte de los casos no caracterizados se puedan tratar de fenocopias, con una base genética totalmente dife-

rente y que se asemejen clínicamente al SN.

Las formas familiares del SN no son infrecuentes (aproximadamente un cuarto de los casos en nuestra serie) y se relacionan habitualmente con genes cuyas mutaciones originan los fenotipos menos severos (PTPN11 y SOS1). Sin embargo, como hemos documentado, estos genes también pueden generar cuadros muy graves de la enfermedad e incluso formas letales. En la literatura hay referencias acerca de la existencia de un sesgo en la proporción de afectos por sexo, a favor de los hombres en relación 2:1, que en teoría tendría su explicación en una mayor supervivencia de los embriones de sexo masculino. Sin embargo, parece que es más frecuente que sean las madres quienes transmiten el síndrome, alegando una disminución de la fertilidad de los varones, debida en parte a la criptorquidia (38). Con el paso del tiempo no se han hecho nuevas apreciaciones al respecto. En nuestra serie, hemos encontrado también un predominio materno en la segregación de los alelos mutantes (11/15 casos familiares de herencia materna). En cambio, resulta llamativo que dos de los cuatro padres afectados tenían criptorquidia.

Cabe destacar que en 6 de las 15 familias no se informó de fenotipo en algún pariente afecto, es decir, más de un tercio son casos detectados a raíz del resultado positivo de un familiar. Este dato puede ser interpretado a dos niveles: por un lado, pone de manifiesto que la evolución favorable de los fenotipos faciales limita la sospecha diagnóstica en el adulto; y por otro, remarca la necesidad del estudio de familiares directos (padres, hijos o hermanos) tras la identificación de un caso positivo, por las repercusiones de la existencia de una forma familiar en el consejo genético. La incidencia del SN documentada en los trabajos clásicos se ha estimado aproximadamente en 1:2.000 (39). Este dato, que incluso podría estar infraestimado por la existencia de pacientes oligosintomáticos que pueden transmitir la enfermedad, resulta sorprendentemente alto por la importancia de los genes implicados y por las potenciales repercusiones clínicas en los pacientes. Hasta el momento, no se han identificado mecanismos que favorezcan la aparición de mutaciones en los genes involucrados en el SN.

Un 25% de los estudios familiares solicitados no estaban justificados ya que el caso índice era negativo. La ansiedad en los progenitores, junto con la segregación de la mutación detectada para consejo genético, los estudios prenatales y la confirmación de fenotipos parciales fueron los motivos de estudio más frecuentes. A pesar de que en los estudios moleculares limitados al análisis de regiones recurrentes, la existencia de un resultado negativo no descarta la enfermedad, los nuevos abordajes masivos basados en la tecnología de *arrays* de

ADN o secuenciación de nueva generación, tampoco están recomendados por la complejidad del análisis de los datos que generan y la valoración de las variantes detectadas (40).

Con este trabajo hemos podido documentar una distribución diferencial de las mutaciones esporádicas y heredadas del gen PTPN11 en las familias con SN. La proteína codificada por PTPN11, posee dos dominios reguladores (N-SH2 y C-SH2, ambos imprescindibles para el mantenimiento de la estructura auto-inhibida de la proteína) y un dominio catalítico (PTP). Hemos detectado una mayor prevalencia de las mutaciones del dominio PTP en las formas familiares, por lo que se podría especular que su efecto patogénico debe ser menor. Las mutaciones germinales de PTPN11 asociadas a síndromes mieloproliferativos se localizan en el exón 3 (dominio N-SH2). Para estas variantes, el nivel de actividad *in vitro* es mayor que el documentado para variantes que inciden sobre otros dominios. Por lo tanto, resulta coherente que la mayor parte de las mutaciones más patogénicas aparezcan como eventos *de novo*. La probabilidad de existencia de un mosaicismo germinal, aunque es remota, debe tenerse en consideración puesto que ha sido ya documentado en el SN (41). Los casos clínicos presentados pretenden abundar sobre aspectos relevantes del SN: la presencia de formas *de novo*/familiares, la expresividad variable de las mutaciones relacionadas, la implicación de otros genes relacionados, las limitaciones del diagnóstico clínico y la valoración de los hallazgos moleculares.

Los hallazgos de los últimos años, engloban al SN dentro con una constelación de síndromes polimalformativos asociados a cardiopatía, retraso mental y predisposición al desarrollo de neoplasias, cuyo denominador común es la existencia de alteraciones en los genes de la vía de transducción de señales Ras/MAPK. A medida que se avanza en el conocimiento de la base molecular, se hace más evidente la dificultad que supone el abordaje de estas enfermedades desde un punto de vista clínico. El análisis molecular se ha vuelto tan complejo como necesario, puesto que aporta evidencias diagnósticas objetivas y permite una clasificación más precisa de los pacientes. Para llevarlo a cabo de forma eficiente, es imprescindible la incorporación de herramientas de cribado genotípico. El análisis de curvas de fusión de alta resolución (en inglés *High Resolution Melting* o HRM) es una alternativa sencilla, económica y eficaz a otras técnicas como SSCP, DGGE o DHPLC para el despistaje de mutaciones/variantes. Pese a los avances, aún persisten muchas cuestiones por resolver. La existencia de un 30% de pacientes SN sin caracterización genotípica o la existencia de patrones pseudo-autosómico-recesivos o las variantes de expresividad, motivan aún más si cabe, los esfuerzos en esta línea de in-

vestigación. Quizás, nuestro trabajo sobre la determinación de los perfiles de expresión de los genes Ras/MAPK en estos pacientes, permita la identificación de marcadores bioquímicos para la valoración a priori de la potencial implicación de estos genes y por lo tanto de la conveniencia de su estudio ⁽⁴²⁾. De un mejor abordaje molecular se beneficiará el diagnóstico clínico, por las asociaciones entre genotipo y fenotipo que se podrán derivar. Todo ello redundará en una mejor estratificación clínica de los pacientes a quienes se les podrá aplicar algoritmos diagnósticos más dirigidos.

CONCLUSIONES:

- El porcentaje de formas familiares en nuestra población es similar al documentado previamente y las mutaciones asociadas a éstas afectan con menor frecuencia al dominio N-SH2.
- La expresividad de las alteraciones en PTPN11 es muy variable, según los estudios comparativos intra/inter-familiares.
- La existencia de fenotipos parciales/oligosintomáticos en el adulto sugiere que la detección real de la enfermedad podría haber estado infraestimada y justifica el estudio molecular en los familiares.
- El diagnóstico molecular proporciona información diagnóstica objetiva, de gran interés por la existencia de fenotipos que se solapan parcialmente con otras patologías que involucran a la vía RAS/MAPK.

Abreviaturas:

SN: Síndrome de Noonan; SL: Síndrome LEOPARD; SC: Síndrome de Costello; SCFC: Síndrome cardio-faciocutáneo; EP: Estenosis de la válvula pulmonar; MCH: Miocardiopatía hipertrófica; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; HRM: High resolution melting (análisis de curvas de fusión de alta resolución).

Referencias Bibliográficas

1. Kobylinski O. Ueber eine flughoutahnbiche ausbreitung. *Am. Halse. Arch. Anthropol.* 1883;14:342-48.
2. Ullrich O. Uber typische kombinationbildermultipler abanturgen. *Z. Kinderheilkd* 1930;49:271-76.
3. Noonan J., Ehmke D. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J. Pediatr.* 1963;63:468-70.
4. Opitz JM. The Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1985;21:515-18.
5. Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG, Ross RB, Wright AW, Bloom KR, et al. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1981;10(1):37-50.
6. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1994 Nov;53(2):187-191.
7. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elswawi MM, Hol F, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat. Genet.* 1994 Dic;8(4):357-360.
8. Legius E, Schollen E, Matthijs G, Fryns JP. Fine mapping of Noonan/cardio-facio cutaneous syndrome in a large family. *Eur. J. Hum. Genet.* 1998 Ene;6(1):32-37.
9. Ion A, Crosby AH, Kremer H, Kenmochi N, Van Reen M, Fenske C, et al. Detailed mapping, mutation analysis, and intragenic polymorphism identification in candidate Noonan syndrome genes MYL2, DCN, EPS8, and RPL6. *J. Med. Genet.* 2000 Nov;37(11):884-886.
10. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat. Genet.* 2001 Dic;29(4):465-468.
11. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;70(6):1555-1563.
12. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R, Dottorini T, Marino B, et al. Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2002 Ago;71(2):389-394.
13. Legius E, Schrandt-Stumpel C, Schollen E, Pulles-Heintzberger C, Gewillig M, Fryns J-P. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J. Med. Genet.* 2002 Ago;39(8):571-574.
14. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Cordeddu V, et al. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2006 Feb;78(2):279-290.
15. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:13.
16. Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat. Genet.* 2006;38(3):331-336.
17. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat. Genet.* 2006;38(3):294-296.
18. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noo-

- nan syndrome. *Nat.Genet.* 2007;39(1):75-79.
19. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, et al. Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat.Genet.* 2007;39(1):70-74.
 20. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, et al. Germline gain-of-function mutations in *RAF1* cause Noonan syndrome. *Nat.Genet.* 2007;39(8):1013-1017.
 21. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function *RAF1* mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat.Genet.* 2007;39(8):1007-1012.
 22. Rauen KA. HRAS and the Costello syndrome. *Clin.Genet.* 2007;71(2):101-108.
 23. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J.Med.Genet.* 2007;44(12):763-771.
 24. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Molecular and clinical characterization of cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: overlapping clinical manifestations with Costello syndrome. *Am.J.Med.Genet.A.* 2007;143A(8):799-807.
 25. Huffmeier U, Zenker M, Hoyer J, Fahsold R, Rauch A. A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type I are caused by mutations in the *NF1* gene. *Am.J.Med.Genet.A.* 2006;140(24):2749-2756.
 26. Carcavilla A, Pinto I, Muñoz-Pacheco R, Barrio R, Martín-Frías M, Ezquieta B. LEOPARD syndrome (PTPN11, T468M) in three boys fulfilling neurofibromatosis type 1 clinical criteria. *Eur. J. Pediatr.* 2011 Ago;170(8):1069-1074.
 27. Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum. Mutat.* 2008 Ago;29(8):992-1006.
 28. Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011 Ago;23(4):443-451.
 29. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Feb;25(1):161-179.
 30. Thiel C, Wilken M, Zenker M, Sticht H, Fahsold R, Gusek-Schneider G-C, et al. Independent *NF1* and *PTPN11* mutations in a family with neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 2009 Jun;149A(6):1263-1267.
 31. Brasil AS, Malaquias AC, Wanderley LT, Kim CA, Krieger JE, Jorge AAL, et al. Co-occurring *PTPN11* and *SOS1* gene mutations in Noonan syndrome: does this predict a more severe phenotype? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010 Nov;54(8):717-722.
 32. Longoni M, Moncini S, Cisternino M, Morella IM, Ferraiuolo S, Russo S, et al. Noonan syndrome associated with both a new *Jnk*-activating familial *SOS1* and a *de novo* *RAF1* mutations. *Am. J. Med. Genet. A* 2010 Sep;152A(9):2176-2184.
 33. Ekvall S, Hagenäs L, Allanson J, Annerén G, Bondeson M-L. Co-occurring *SHOC2* and *PTPN11* mutations in a patient with severe/complex Noonan syndrome-like phenotype. *Am. J. Med. Genet. A* 2011 Jun;155A(6):1217-1224.
 34. Allanson JE, Roberts AE. Noonan Syndrome [Internet]. 2011, Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>
 35. Carcavilla A, Reig S, Santomé Collazo L, Ezquieta B. Morphometric analysis of facial photographs as a diagnostic tool in Noonan syndrome. *Horm Res Paediatr* 74(suppl 3) 2010: 106.
 36. Formigari R, Michielon G, Digilio MC, Piacentini G, Carotti A, Giardini A, et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 Abr;35(4):606-614.
 37. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2010 Nov;31(22):2715-2726.
 38. Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:45-68.
 39. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am. J. Dis. Child.* 1974 Ene;127(1):48-55.
 40. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010 Oct;126(4):746-759.
 41. Elalaoui SC, Kraoua L, Liger C, Ratbi I, Cavé H, Sefiani A. Germinal mosaicism in Noonan syndrome: A family with two affected siblings of normal parents. *Am. J. Med. Genet. A* 2010 Nov;152A(11):2850-2853.
 42. Santomé Collazo JL, Carcavilla A, Ezquieta B. Molecular diagnosis of Noonan syndrome: experience recorded and new insights. *Horm Res* 2011;76(suppl 2): 104.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Becas: José Luis Santomé Collazo disfrutó durante la realización del estudio de un contrato de investigación financiado por la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón, dentro.

Talla final en pacientes afectos de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) tratados con metilfenidato.

Final height in patients with Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD) treated with methylphenidate

Gisela Roca Gardeñas¹, Raquel Corripio Collado², Jacobo Pérez Sánchez², Concepción Escofet Soteras³, Roman Baraibar Castelló^{1,4}

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona

³Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona

Resumen

Antecedentes: El tratamiento con metilfenidato para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se ha asociado con una disminución precoz y transitoria del crecimiento. Menos concluyentes son los efectos sobre la talla final. **Objetivos:** analizar si la talla final de los pacientes con TDAH tratados con metilfenidato es inferior a su talla diana. **Métodos:** identificación de pacientes TDAH mayores a 16 años tratados con metilfenidato. Obtención de datos antropométricos de éstos y sus progenitores mediante encuesta telefónica. Comparación de las tallas con las gráficas de referencia para la población española. **Resultados:** se obtuvieron datos de 87 pacientes (69 hombres y 18 mujeres). La talla final media (\pm DE) de los niños fue 174,4 \pm 7,97 cm y la diana 173,8 \pm 5,63 cm, y en las niñas 161,8 \pm 6,93 cm y 158,5 \pm 4,27 cm, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para las niñas (IC95%: 1,33 a 5,27), mientras que no lo fueron para los niños (IC95%: -0,88 a 2,08). Comparando con las gráficas de referencia, los chicos son 3 cm más bajos (IC95%: -4,9 a -1), y las chicas son 2,3 cm más ba-

jas (IC95%: -1,2 a 5,7). A su vez, los padres son 3,9 cm más bajos (IC95%: -5,39 a -2,4) y las madres son 2,4 cm más bajas (IC95%: -3,83 a -0,98). **Conclusiones:** el tratamiento con metilfenidato en pacientes con TDAH no parece afectar negativamente al crecimiento en relación con el potencial genético.

Palabras clave: crecimiento, TDAH, metilfenidato.

Abstract

Backgrounds. Treatment with methylphenidate for Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD) is associated with a temporary and early decline in growth. Less conclusive are the effects on final height.

Objectives. To examine whether the final height of patients with ADHD and treated with methylphenidate is shorter than their target.

Methods. ADHD patients aged 16 years or more treated with methylphenidate were identified. Anthropometric data of the patients and their parents was obtained by phone. Heights were compared with reference charts for the Spanish population.

Results. Data of 87 patients (69 men and 18 women) were collected. The mean (\pm SD) final height of boys was 174,4 \pm 7,97 cm and the target 173,8 \pm 5,63 cm, and in girls was 161,8 \pm 6,93 cm and 158,5 \pm 4,27 cm, respectively. These differences were statistica-

Correspondencia:

Raquel Corripio Collado

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí.

Universitat Autònoma de Barcelona

Parc Taulí s/n, 08208, Sabadell, Barcelona

E-mail: rcorripio@tauli.cat

E-mail: rakelcorripio@yahoo.com

lly significant for girls (CI95%: 1,33 to 5,27), but not for boys (CI95%: -0,88 to 2,08). Compared to the reference charts, the boys are 3 cm shorter (CI95%: -4,9 to -1), and girls were 2,3 cm shorter (CI95%: -1,2 to 5,7). In turn, parents are 3,9 cm shorter (CI95%: -5,39 to -2,4) and mothers are 2,4 cm shorter (CI95% -3,83 to -0,98).

Conclusions: Treatment with methylphenidate in ADHD does not seem to negatively affect growth in relation with genetic height.

Key Words: *growth, ADHD, methylphenidate.*

INTRODUCCIÓN:

El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuroconductual más frecuente en la infancia. Según la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría, el TDAH se caracteriza por problemas de falta de atención y/o la presencia de conducta hiperactiva-impulsiva que es más frecuente y severa que la observada habitualmente en niños de la misma edad. La evidencia de una base genética es muy clara, pues es muy frecuente el trastorno en parientes de primer grado, si bien las influencias ambientales también resultan cruciales en la determinación del grado de discapacidad y la comorbilidad. Estudios mediante resonancia magnética revelan que estos niños presentan una pérdida de la asimetría cerebral normal y menores volúmenes cerebrales de estructuras específicas, como la corteza prefrontal y los ganglios basales. Dichas estructuras son ricas en receptores de dopamina. Este conocimiento, junto con el mecanismo de acción dopaminérgico del tratamiento farmacológico del TDAH, ha originado la hipótesis de que alteraciones en el sistema dopaminérgico pueden estar relacionadas con dicho trastorno. El metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central cuyos mecanismos de acción parecen ser similares a los de la dextroanfetamina y consisten en aumentar los niveles de los neurotransmisores noradrenalina y dopamina al favorecer su liberación en el espacio extraneural y bloquear la captación. El metilfenidato es el fármaco de primera elección. La dosis inicial acostumbra a ser 0,3mg/Kg/dosis cada 24 horas y se va incrementando según la respuesta terapéutica hasta un máximo 1,5mg/Kg/dosis cada 8 horas (máximo dosis total diaria 60-75 mg/día)^(1,2).

Así pues, el TDAH es una patología que dispone de un tratamiento farmacológico efectivo bien conocido, el metilfenidato, tal y como se ha descrito en numerosos ensayos clínicos y meta-análisis⁽³⁾. Sin embargo, el tratamiento con neuroestimulantes para el TDAH se ha asociado con una disminución

precoz y transitoria del crecimiento, aunque menos concluyentes son sus efectos sobre la talla final⁽⁴⁻⁹⁾.

Los posibles mecanismos responsables descritos en la literatura actual son varios y controvertidos. Por un lado existe la hipótesis de que los efectos sobre la talla son secundarios al propio trastorno, el cual da lugar a un retraso madurativo global del individuo afecto⁽⁵⁾. Por otro lado, numerosos autores defienden la teoría de que los posibles cambios en el crecimiento son debidos al efecto anorexígeno del tratamiento farmacológico con metilfenidato⁽¹⁰⁻¹⁶⁾. Así pues, estos pacientes presentan una disminución del apetito o anorexia que provoca el fármaco en sí, junto con un aumento de la actividad física característica del propio trastorno, tal y como muestra un estudio español reciente⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, existe la hipótesis de una posible interacción bioquímica entre la dopamina y la hormona de crecimiento (GH), pudiendo ocasionar una disminución de los niveles de ésta última⁽¹¹⁾. No obstante, los resultados observados en los niveles plasmáticos de GH en estos pacientes no corroboran dicha hipótesis⁽¹²⁻¹⁴⁾. Por otro lado, se ha descrito una disminución de los niveles plasmáticos de factores de crecimiento hepáticos como la IGF-I^(14,15). Además, *in vitro*, se ha observado una posible interferencia del metilfenidato con el metabolismo del cartílago de crecimiento⁽¹⁶⁾.

El objetivo principal de este estudio fue analizar si la talla final de los pacientes afectados de TDAH en tratamiento con metilfenidato, era inferior a su talla diana. También se analizó la talla final de los pacientes y sus progenitores respecto a la población española de referencia.

MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal en el que se reclutaron pacientes a partir de la revisión de los listados del registro hospitalario de nuestro centro y que cumplían los siguientes criterios de inclusión: pacientes controlados y diagnosticados de TDAH mediante los criterios del DSM IV, con una edad igual o superior a 16 años y que habían recibido tratamiento con metilfenidato a dosis estándar. Se seleccionó una muestra mediante aleatorización simple no estratificada.

Mediante encuesta telefónica se obtuvieron datos antropométricos (peso y talla) de los pacientes y talla de sus progenitores. Fueron excluidos del estudio los pacientes adoptados, los que no aceptaron la participación en dicho estudio y aquellos con los que no se llegó a contactar telefónicamente tras 3 intentos fallidos. La dosis de metilfenidato fue la estándar según el peso del paciente. Dado que no

era un objetivo del estudio no podemos compararla, pero será un aspecto abordar en futuras investigaciones. También se obtuvieron datos de la edad de inicio y finalización del tratamiento con metilfenidato.

A partir de los datos reclutados, se calculó la talla diana en centímetros de cada sujeto incluido mediante las siguientes fórmulas: Niños: (talla padre + talla madre + 13)/2; Niñas: (talla padre + talla madre -13)/2. Finalmente, se comparó la talla final media con las de las gráficas de referencia, utilizando para los niños las del Estudio Español de Crecimiento del 2010⁽¹⁸⁾, y para los padres las gráficas de la Fundación Orbegozo publicadas en el año 1988⁽¹⁹⁾. Todas las investigaciones fueron llevadas a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki.

Los datos se muestran como media y desviación estándar (DE) para variables cuantitativas. Además se muestran las tallas e IMC en DE en comparación con la población de referencia. La variable talla sigue una distribución que no presenta diferencias significativas respecto a la ley Normal según las pruebas de Shapiro-Wilk, por lo que se ha usado la T de Student como prueba de comparación entre medias. Se fijó el nivel de significación en $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante la versión SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, USA).

RESULTADOS

De 2.124 pacientes elegibles, se reclutó una muestra aleatoria de 122 pacientes de los que se obtuvieron datos de 87 (69 niños y 18 niñas). De los 35 que no participaron 3 eran adoptados, 2 no consintieron en participar y no se pudo contactar con los 30 restantes. La edad de la población de estudio fue en niños $17,4 \pm 1,20$ años, y en niñas $16,5 \pm 1,24$ años con un rango de 16 a 22 años. La edad de inicio del tratamiento fue de $11 \pm 3,19$ años, y la de finalización de $16 \pm 2,06$ años. La duración del tratamiento farmacológico en niños fue $4,83 \pm 3,31$ años, y en niñas $5,64 \pm 2,95$ años. El inicio tardío del tratamiento farmacológico se atribuye a que las guías de práctica clínica recomiendan iniciar el mismo a partir de los 6 años, y además el trastorno en las niñas suele pasar más inadvertido debido a un predominio de la inatención.

La talla final de los niños fue $174,4 \pm 7,97$ cm ($-0,46 \pm 1,25$ DE) y la talla diana $173,8 \pm 5,63$ cm ($-0,42 \pm 0,99$ DE). En cuanto a las niñas, se observó que la talla final fue $161,8 \pm 6,93$ cm ($-0,38 \pm 1,16$ DE) y la talla diana $158,5 \pm 4,27$ cm ($-0,86 \pm 0,69$ DE). Las diferencias observadas entre la talla final y la talla diana fueron estadísticamente significativas para las niñas (IC95%: 1,33 a 5,27) ($p = 0,003$), mientras que no lo fueron para los niños (IC95%: $-0,88$ a

$2,08$) ($p = 0,422$) (Figura 1). Sólo un paciente varón presentaba talla baja (< -2 DE) y 2 de ellos habían recibido tratamiento hormonal sustitutivo con GH. Estos dos últimos pacientes eran varones diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento a los 12 y 13,5 años de edad respectivamente. Ambos presentaban talla baja (< -2 DE), su talla parental media era $-0,3$ y $-0,6$ DE, su volumen testicular era 8 y 10 cc y mantenían IMC en $-0,5$ DE y $-0,7$ DE respectivamente. Se realizaron dos test de estímulo de hormona de crecimiento (hipoglucemia insulínica y clonidina) que fueron patológicos y recibieron tratamiento con somatropina recombinante por déficit aislado de hormona de crecimiento a $0,03$ mg/Kg/día hasta alcanzar la talla final, que fue acorde a la diana. En ambos las resonancias hipotálamo-hipofisarias fueron normales.

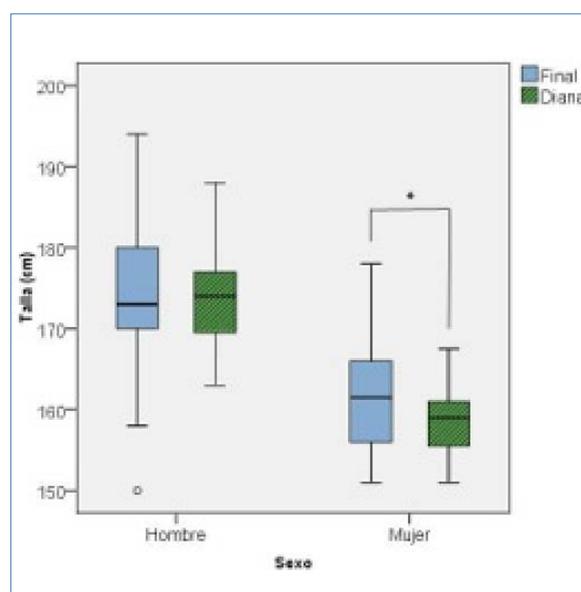


Figura 1.

En cuanto al índice de masa corporal (IMC) de los pacientes de nuestro estudio, en niños fue de $22,49 \pm 3,64$ Kg/m² ($-0,36 \pm 1,1$ DE), y en niñas $20,93 \pm 2,86$ Kg/m² ($-0,44 \pm 1$ DE).

Se comparó la talla final media de la población de estudio con la de la población española, utilizando como referencia las gráficas del Estudio Español de Crecimiento del año 2010⁽¹⁸⁾. Así se observó que los niños eran 3 cm más bajos (IC95%: $-4,9$ a -1) ($p=0,003$), y las niñas eran 2,3 cm más bajas (IC95%: $-1,2$ a $5,7$) ($p=0,18$) (Figura 2). En cuanto a los padres, se comparó la talla final media con las gráficas de la Fundación Orbegozo publicadas el año 1988⁽¹⁹⁾, por el efecto generacional en el crecimiento. Se observó que los padres eran 3,9 cm más bajos (IC95%: $-5,39$ a $-2,4$) ($p < 0,001$) y las madres eran 2,4 cm más bajas (IC95%: $-3,83$ a $-0,98$) ($p=0,001$) (Figura 3).

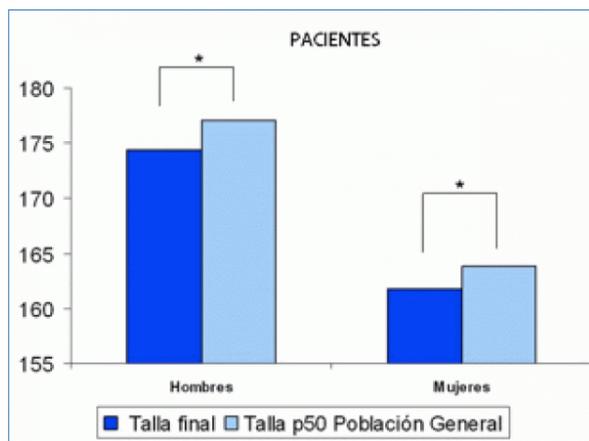


Figura 2.

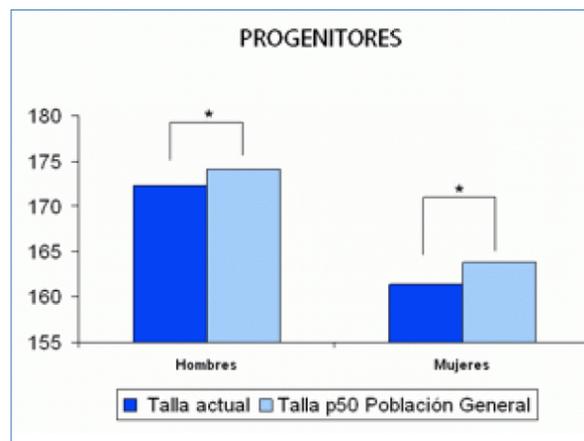


Figura 3.

DISCUSIÓN

A nuestro conocimiento este es el primer estudio español que valora la talla final en pacientes afectados de TDAH tratados con metilfenidato.

Nuestros resultados muestran que el tratamiento farmacológico con metilfenidato no parece producir una talla final inferior a la diana en nuestra población de estudio. Estos resultados son congruentes con los de Biederman *et al.* quienes evaluaron la trayectoria del crecimiento en pacientes con y sin TDAH hasta la edad adulta ⁽⁸⁾. Sin embargo, otros autores sí encontraron diferencias en la talla de niños con y sin TDAH ⁽⁵⁾. No obstante, observaron que estas diferencias eran sólo significativas en la adolescencia precoz y no en la tardía, sugiriendo así que los déficits en la talla se normalizaban posteriormente. Así surgió la hipótesis de que el TDAH y su tratamiento específico con metilfenidato, pueda dar lugar a una disminución precoz y transitoria del crecimiento. Poulton *et al* observaron resultados superponibles a los mencionados, pues en los estudios realizados en niños observaron una clara relación entre el tratamiento con neuroestimulantes y déficit en la talla, mientras que en los realizados en adultos o adolescentes tardíos con antecedentes de TDAH, no observaron diferencias en la talla final respecto a la población de referencia ⁽⁴⁾. También se observó que la atenuación de la talla era aproximadamente de 1 cm/año durante los primeros 1-3 años de tratamiento, y que el efecto era menos frecuente cuando la dosis diaria de metilfenidato no excedía los 20 mg/día. En la revisión realizada por Faraone *et al* también se sugiere que los efectos en la talla sean dosis dependientes y que se atenúan a lo largo del tiempo sin llegar a afectar a la talla final ⁽⁹⁾. En un estudio muy reciente de Durá-Travé *et al* se atribuye el potencial efecto negativo del metilfenidato sobre el crecimiento al empeoramiento en el estado nutricional observado sobre todo los dos primeros años de tratamiento. Concluyen que

es necesario una adecuada optimización nutricional para devolver las variables antropométricas a la normalidad ⁽¹⁷⁾.

Nuestros pacientes recibieron 0,3-1,5 mg/kg de peso y dosis. Dado el carácter retrospectivo de nuestro estudio no podemos saber con exactitud qué porcentaje de pacientes habían recibido más de 20 mg al día ni durante cuánto tiempo, ni cuantos recibieron soporte nutricional, por lo que no hemos podido analizar la relación de la dosis y el estado nutricional con el crecimiento.

En nuestra muestra de estudio se observa una talla familiar menor respecto a la de la población general no reportada en estudios previos. Se podría elucidar que la talla baja parental tiene relación con la presencia de TDAH en la descendencia. Este fenómeno podría venir ocasionado porque la talla baja parental pudiera inducir TDAH o más bien, porque los padres podrían haber sufrido algún grado de TDAH no diagnosticado, que condicionara su talla y la de su descendencia.

La obtención de datos por contacto telefónico es una limitación de nuestro estudio a subsanar en estudios posteriores ya que las medidas reportadas pueden ser diferentes a las reales. Dado que los pacientes suelen sobrevalorar sus tallas no creemos que los resultados de nuestro estudio queden invalidados por dicho fenómeno. Por otro lado la ausencia de contacto con 30 pacientes de la muestra inicial podría ofrecer un sesgo de selección, aunque no parece probable que la talla sea un factor definitorio de qué pacientes serán localizados telefónicamente.

La realización de estudios con una muestra mayor y con niños afectados de TDAH con y sin tratamiento con metilfenidato, permitiría encontrar posibles relaciones entre la propia enfermedad y la disminución de talla final que hemos encontrado.

CONCLUSIONES

El tratamiento con metilfenidato en pacientes con TDAH no parece afectar negativamente al crecimiento en relación con el potencial genético.

Agradecimientos

Agradecemos a los pacientes y sus familias su amable colaboración.

Referencias Bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000;105:1158-70.
2. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity-disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-44.
3. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Metaanalysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;54:24-29.
4. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child* 2005;90:801-6.
5. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth Deficits in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 1998;102:501-6.
6. Rao J.K, Julius J.R, Breen T.J and Blethen S.L. Response to Growth Hormone in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effects of Methylphenidate and Pemoline Therapy. *Pediatrics* 1998;102:497-500.
7. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Plunkett EA, Gifford J, Spencer T. Growth Deficits and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Revisited: Impact of Gender, Development and Treatment. *Pediatrics.* 2003;111:1010-16.
8. Biederman J, Spencer T, Monuteaux MC, Faraone SV. A Naturalistic 10-Year Prospective Study of Height and Weight in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Grown Up : Sex and Treatment Effects. *J Pediatr* 2010;157:635-40.
9. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effects of stimulant on Height and Weight: A review of the literature. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2008;47:9.
10. Leibowitz SF. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs.* 1990;39(suppl 3):33-48.
11. De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatr Res.* 1993;34:642-645.
12. Aarskog D, Fevang F, Klove H, Stoa F, Thorsen T. The effect of the stimulant drugs, dextroamphetamine and methylphenidate, on secretion of growth hormone in hyperactive children. *Pediatrics.* 1977;90:136-9.
13. Schultz F, Hayford J, Wolraich M, Hintz R, Thompson R. Methylphenidate treatment of hyperactive children: effects on the hypothalamic-pituitary-somatomedin axis. *J Pediatr.* 1982;70:987-92.
14. Weizman R, Dick J, Gil A, Weitz R, Tyano S, Laron Z. Effects of acute and chronic methylphenidate administration on beta-endorphin, growth hormone, prolactin and cortisol in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life Sci.* 1987;40:2247-52.
15. Ranke MB, Blum WF, Bierich JR. Clinical relevance of serum measurements of insulin-like growth factors and somatomedin binding proteins. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1988;347:114-26.
16. Kilgore BS, Dickinson MA, Burnett CR, Lee J, Schedewie HK, Elder MJ. Alterations in cartilage metabolism by neurostimulant drugs. *J Pediatr.* 1979;94:542-45.
17. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F, Zardoya-Santos P. Effects of Osmotic-Release Methylphenidate on Height and Weight in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Following up to Four Years of Treatment. *J Child Neurol.* 2012 Jan 12. [Epub ahead of print]
18. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E y Grupo Colaborador. *Estudios Españoles de Crecimiento* 2010.
19. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A et al. *Curvas y Tablas de Crecimiento (estudio longitudinal y transversal).* Fundación Faustino Orbeagozo Eizaguirre. Bilbao. 1988

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel.

Maria Laura Bertholt, Esther Maldonado Ruiz, Sara De La Torre Santos, Maria De La Cruz Gonzalez Torroglosa, Gema Rubiera Perez, Jesus Andres De Llano

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Palencia.

Resumen

Objetivo: Describir las características y evolución del debut diabético en la provincia de Palencia. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes menores de 15 años, que debutaron con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) desde 1991 hasta 2011. **Resultados:** Se analizaron 78 historias. Incidencia anual 18,8/100.000, sin constatare tendencia en el tiempo. Distribución por sexo: 50% varones y 50% mujeres. Procedencia: 50,7% medio urbano, 49,3% rural. Media de edad: 8,1 \pm 3,7 años: 19% de 0-4 años, 41% de 5-9 y 40% de 10-14 años. Predominio en verano. Antecedentes personales: 91% sin interés. Antecedentes familiares: 36,8% DM2, 17,1% DM1. Presentación: poliuria, polidipsia, pérdida de peso (80,5%); mediana de días de evolución: 20 días (p25-75 7,7-30). Dos pacientes presentaron síntomas neurológicos. Media de estancia hospitalaria: 9,9 \pm 3,8 días. Mortalidad y secuelas neurológicas: 0%. Debutaron con cetoacidosis 54,3%, una de cada 6 fue grave (13,7% del total). No se constató tendencia descendente en la incidencia de cetoacidosis al debut ($p=0,6$). Valores al ingreso: media de glucemia 432,4 \pm 152,7 mg/dl, media de pH 7,28 \pm 0,15, media de bicarbonato 16,3 \pm 7,98 mEq/l, media de hemoglobina glicosilada (HbA1c) 11,7% \pm 2,3. En 31 casos se solicitó péptido C siendo en 38,7% normal y 61,3% bajo. **Conclusiones:** En nuestro medio, la incidencia de DM1 y de cetoacidosis como forma de presentación, ha permanecido estable en los últimos 21

años. El tiempo entre inicio de los síntomas y diagnóstico es elevado. Debemos aumentar la formación sobre la enfermedad para intentar disminuir la incidencia de cetoacidosis al debut.

Palabras clave: diabetes *mellitus* tipo 1, niños, incidencia, epidemiología.

Abstract

Objective: To describe the characteristics and evolution of diabetic debut in Palencia province. **Material and Methods:** Retrospective descriptive study of all patients under 15 years, who debuted with diabetes *mellitus* type 1 (DMT1) from 1991 to 2011. **Results:** We analyzed 78 medical charts. Annual incidence of 18.8 / 100,000, without detecting trend over time. Sex ratio: 50% male and 50% female. Origin: urban 50.7%, 49.3% rural. Average age: 8.1 \pm 3.7 years: 19% 0-4 years, 41% 5-9 years and 40% 10-14 years. Summer prevalence. Personal history: 91% without interest. Family history: 36.8% type 2 diabetes *mellitus*, 17.1% DMT1. Presentation: polyuria, polydipsia, weight loss (80.5%), median days of evolution: 20 days (p25-75 7.7-30). Two patients had neurological symptoms. Average hospital stay: 9.9 \pm 3.8 days. Mortality and neurological sequelae 0%. Ketoacidosis debuted with 54.3%, one in six was severe (13.7% of total). No downward trend was observed in the incidence of ketoacidosis at onset ($p=0.6$). Average blood glucose 432.4 \pm 152.7 mg/dl, mean pH 7.28 \pm 0.15, mean bicarbonate 16.3 \pm 7.98 mEq/l, mean glycosylated hemoglobin (HbA1c) 11.7 \pm 2.3%. In 31 cases C-peptide was requested: 38.7% normal, 61.3% low. **Conclusions:** In our area, the incidence of DMT 1 and ketoacidosis as debut, has remained stable over the last 21 years. The time between symptom onset and diagnosis is high. We must increase education about the

Correspondencia:

Maria Laura Bertholt
Servicio de Pediatría
Complejo Asistencial de Palencia
Avenida de los donantes de sangre s/n, 34006
E-mail: laurabertholt@yahoo.com

disease to try to decrease the incidence of ketoacidosis at onset.

Key Words: *diabetes mellitus type 1, children, incidence, epidemiology.*

INTRODUCCIÓN:

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. Se trata de una enfermedad heterogénea caracterizada por una destrucción de la célula β pancreática, que determina la deficiencia de insulina. Es diagnosticada más frecuentemente en niños y adolescentes, y requiere la administración de insulina exógena como tratamiento.

Existe una gran variabilidad en la incidencia según la localización geográfica, que oscila entre 0,1/100.000 por año en China y Venezuela, hasta 36,8/100.000 en Cerdeña y 36,5/100.000 en Finlandia⁽¹⁾. Diversos estudios han descrito un aumento progresivo de la incidencia mundial, reportándose un aumento anual de entre el 2 y el 5% en Europa, Australia y Oriente Medio⁽²⁻⁷⁾.

En cuanto a la edad de presentación, parecen existir dos picos predominantes: uno, de los 4 a los 6 años y otro en el grupo de 10 a 14 años⁽⁸⁻¹⁰⁾. Mientras que la mayoría de las enfermedades autoinmunes afectan predominantemente al sexo femenino, en la DM1 no existen grandes diferencias entre géneros⁽¹¹⁾, aunque algunos estudios han reportado un predominio en varones menores de 20 años. Diversas publicaciones hacen referencia a ciertas diferencias estacionales, con aumento en invierno y disminución de la incidencia en verano^(12,13).

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y epidemiológicas de nuestra población a lo largo del tiempo, con el objetivo de compararla con las de la población mundial y regional. Creemos que este acercamiento puede permitirnos mejorar el enfoque diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes menores de 15 años, codificados como debut de diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2011 en el Hospital Río Carrión de Palencia (España), cuyo área de influencia incluye a todos los niños de la provincia.

Según los datos del padrón municipal, actualizados al 01 de enero de 2009 (Instituto Nacional de

Estadística⁽¹⁴⁾), la provincia tiene una superficie de 8.052 km², y una población de 173.306 habitantes, el 0,37% de la población española. La densidad demográfica es de 21,52 habitantes/km². La población menor de 15 años es de 17.671 habitantes, 9.023 varones y 8.648 mujeres⁽¹⁴⁾.

La muestra fue determinada mediante el registro hospitalario de ingresos, a través del código mínimo básico de datos (CMBD) de obligado cumplimiento en el Sistema Nacional de Salud. Se revisaron todas las historias clínicas, recogiendo en cada caso: edad al diagnóstico, edad actual, sexo, procedencia de medio urbano o rural, mes del año, antecedentes personales y familiares, lactancia materna, forma de presentación clínica, presencia de síntomas neurológicos, mortalidad, tiempo de evolución de los síntomas, días de estancia hospitalaria, tratamiento inicial. En cuanto a los valores de laboratorio: glucemia, pH, bicarbonato, exceso de bases, hemoglobina A1c, péptido C, anticuerpos anti-islole (ICA), anti-decarboxilasa de ácido glutámico (GAD), anti-proteína tirosina fosfatasa (IA2), anti-insulina (IAA), HLA, anticuerpos anti-tiroglobulina, anti-microsomales, anti-endomisio, anti-reticulares, al diagnóstico y durante la evolución.

Todos los pacientes de la muestra cumplían los criterios de diagnóstico de Diabetes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽¹⁵⁾ del 2011 al debut. Asimismo, cumplían los criterios de diagnóstico de cetoacidosis diabética de los consensos de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) de 2004, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 2006 y de la Sociedad Internacional de Diabetes Infantil y del Adolescente (ISPAD) de 2007. Según los mismos, los criterios bioquímicos que definen la cetoacidosis diabética son: glucemia superior a 200 mg/dl, acidosis metabólica (pH venoso menor de 7,3 y/o bicarbonato plasmático menor de 15 mEq/l)(16-19). Según la gravedad se clasifica como leve (pH 7,2-7,3 y/o bicarbonato 10-15 mEq/l), moderada (pH 7,1-7,2 y/o bicarbonato 5-10 mEq/l) o grave (pH <7,1 y/o bicarbonato <5 mEq/l)⁽²⁰⁾.

Para el análisis descriptivo se calculó la media, desviación estándar, mediana y percentiles 25-75. De acuerdo con otras publicaciones sobre la materia^(21, 22), dividimos la muestra por grupos de edad de la siguiente manera: 0-4 años, 5-9 años y 10-14 años. Para las comparaciones entre los distintos grupos se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas: T de Student, Mann-Whitney, análisis de la varianza, Kruskal-Wallis, Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher. Para analizar la evolución de la incidencia de debut diabético a lo largo de los años se utilizó el modelo de regresión log-lineal de joinpoint. Este modelo, nos permite observar cambios significativos en la tendencia de una variable. Su represen-

tación gráfica es una recta con puntos de inflexión (*joinpoint*) en los momentos en que se detecta un cambio significativo en la tendencia. Su análisis nos permite obtener el porcentaje anual de cambio (*Annual Percentage Change –APC-*), y valorar si dicha variación es estadísticamente significativa.

RESULTADOS

La muestra se compuso de 78 pacientes. De los mismos, un 50% eran mujeres y un 50% varones. Un 50,7% procedían de medio urbano y 49,3% de medio rural. La media de edad fue de $8,1 \pm 3,7$ años. En cuanto a la división por grupos etarios, obtuvimos los siguientes resultados: 15 pacientes de 0-4 años que suponen un 19%, 32 pacientes de 5-9 (41%) y 31 de 10-14 años (40%) (Figura 1).

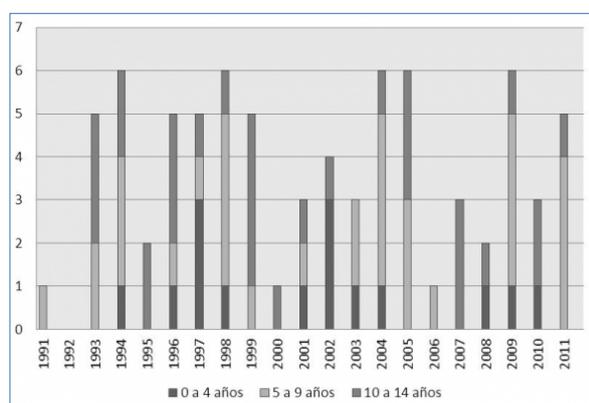


Figura 1.

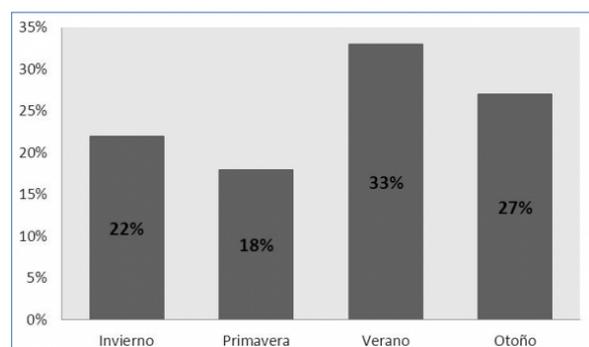


Figura 2.

Hallamos un predominio estacional en verano (33%), con una incidencia menor en otoño (27%), invierno (22%) y primavera (18%), aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p=0,2$) (Figura 2). La incidencia anual en menores de 15 años se estimó en 18,8 casos por 100.000 habitantes, sin constatarse tendencia ascendente o descendente estadísticamente significativa en el tiempo (Figura 3).

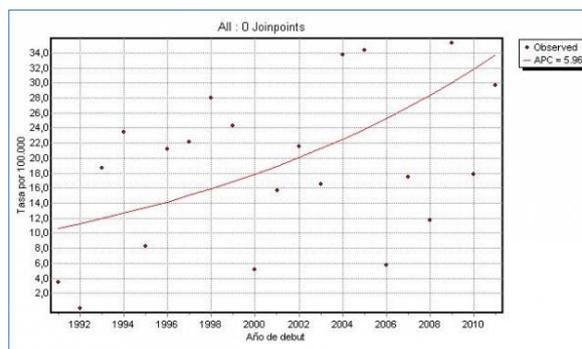


Figura 3.

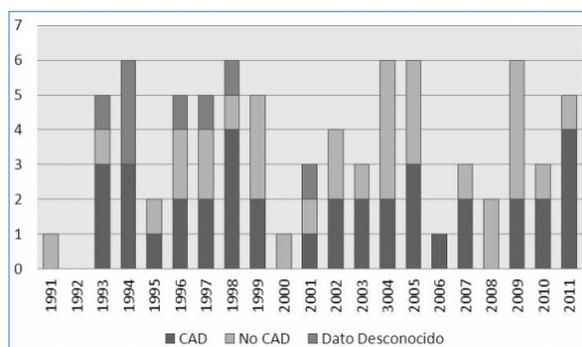


Figura 4.

En cuanto a los antecedentes personales, el 91% no contaba con antecedentes de interés, 2 niñas presentaban menarquia reciente, y uno, enfermedad celíaca. Se recogió el dato de haber recibido lactancia materna en 36 casos, siendo la repuesta positiva en el 72%. En relación a los antecedentes familiares de primer y segundo grado, el 36,8% tenía antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2; el 17,1% de diabetes *mellitus* tipo 1; el 5,3% de diabetes gestacional y el 5,3% de otra enfermedad autoinmune (un caso de vitiligo, dos hipotiroidismos autoinmunes, una enfermedad celíaca).

El motivo de consulta predominante fue poliuria, polidipsia y pérdida de peso (80,5%); el resto de los niños acudió por vómitos, malestar general, nicturia o infecciones intercurrentes. La mediana de días de evolución antes de consultar fue de 20 días (p_{25-75} 7,75-30). Dos pacientes presentaron síntomas neurológicos (somnia). La media de estancia hospitalaria fue de $9,9 \pm 3,8$ días. La mortalidad y las secuelas neurológicas fueron del 0%. Debutaron con cetoacidosis 38 pacientes (54,3%), uno de cada seis casos fue grave (14% del total). No se constató tendencia descendente en la incidencia de cetoacidosis al debut ($p=0,6$) (Figura 4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para glucemias ($p=0,3$), días hasta el diagnóstico ($p=0,2$), ni estancia hospitalaria ($p=0,4$) en función de la gravedad de la cetoacidosis.

En cuanto a los datos de laboratorio al ingreso, la media de glucemia fue de $432,4 \pm 152,7$ mg/dl, media de pH $7,28 \pm 0,15$, media de bicarbonato $16,3 \pm 7,98$ mEq/l, media de hemoglobina glicosilada (HbA1c) $11,7 \pm 2,3$ %. Se solicitó péptido C en 31 casos, siendo normal en 12 niños (38,7%), y bajo en 19 (61,3%).

La determinación de anticuerpos anti-células β -pancreática al debut arrojó los siguientes resultados: en 36 pacientes se realizaron anticuerpos ICA (5 positivos); en 28 GAD (14 positivos); en 26, IA2 (19 positivos); y en 20 IAA (5 positivos) (Tabla 1). Se solicitaron anticuerpos antitiroideos: anti-tiroglobulina a 19 pacientes (2 positivos), anti-TPO 41 pacientes (7 positivos); anticuerpos de enfermedad celíaca: anti-endomisio 20 pacientes (2 positivos), anti-reticulina 4 pacientes (1 positivo), anti-gliadina 17 pacientes (2 positivos), anti-transglutaminasa 33 pacientes (2 positivos). Al debut los anticuerpos positivos correspondieron a un paciente con tiroiditis autoinmune y otro con enfermedad celíaca (diagnosticada previamente). El resto de anticuerpos se realizaron durante el seguimiento.

Anticuerpos al Debut		
	Realizados	Positivos
ICA ^a	36	13,8%
GAD ^b	28	50%
IA2 ^c	26	73,1%
IAA ^d	20	25%

^a ICA: anticuerpos anti-islole, ^b GAD: anticuerpos anti-decarboxilasa de ácido glutámico, ^c IA2: anticuerpos anti-proteína tirosina fosfatasa, ^d IAA: anticuerpos anti-insulina (IAA)

Tabla 1. Anticuerpos anticélula beta-pancreática al debut de DM1.

Al comparar los diferentes grupos etarios entre sí, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de glucemia ($p=0,3$), tiempo de evolución ($p=0,15$), ni en la presencia de cetoacidosis al debut ($p=0,8$). Sin embargo, sí se obtuvieron para el valor de hemoglobina glicosilada ($p=0,02$) que fue inferior en el grupo de 0 a 4 años ($10\% \pm 1$), comparado con los demás (5-9 años: $11,0 \pm 1,9\%$ y 10-14: $12,0 \pm 1,4\%$).

DISCUSIÓN

La mayor parte de las características de la muestra coinciden con las descritas en publicaciones

anteriores. No existen diferencias de incidencia por género al igual que en otras regiones del país y del mundo⁽¹¹⁾. El grupo etario predominante fue el de 5 a 9, secundado por el de 10 a 14 años.

En cuanto al predominio en meses fríos que se describe en otras publicaciones^(12,13), la muestra presentó características diferentes con incidencias predominantes y similares en verano y otoño.

El riesgo de padecer DM1 aumenta significativamente en los familiares de primer grado⁽²³⁾. En nuestra población el 17% tenía antecedentes familiares de la enfermedad y solo el 37% no tenía ningún antecedente relevante. Sin embargo, en el caso de los antecedentes personales, los mismos resultan anodinos para la gran mayoría de la muestra.

La incidencia anual de DM1, establecida en $18,8/100.000$ por año, se encuentra en niveles altos respecto a los diferentes países del mundo⁽¹⁾ y cercana a la media de Castilla y León que se halla en torno a $22,22/100.000$ ⁽²²⁾. La incidencia de cetoacidosis al debut, que fue de 54,3%, también se encuentra en niveles altos respecto a datos mundiales, que varían entre un 15% y un 70% en Europa y Estados Unidos⁽²⁴⁻²⁸⁾. En España su frecuencia al diagnóstico de la enfermedad se estima entre un 25 y un 40%⁽²⁹⁾. Ambos datos han permanecido estables los últimos 21 años, sin hallar disminución ni aumento en los mismos.

La presentación clínica fue poliuria, polidipsia y pérdida de peso, como es habitual^(30,31). El tiempo entre inicio de los síntomas y diagnóstico es elevado.

A diferencia del estudio realizado en Galicia⁽²¹⁾ en los años 2001-2002, no encontramos diferencias en la incidencia de cetoacidosis, los niveles de glucemia, ni el tiempo de evolución entre los diferentes grupos etarios. Pero, al igual que en dicho estudio, la HbA1c presentó niveles más bajos en los niños más pequeños.

En resumen, en nuestra población no se observa una tendencia al alza significativa en la incidencia de DM1. Si bien en el análisis de regresión de joinpoint se encontró un porcentaje anual de cambio del 6%, éste no resultó estadísticamente significativo ($p=0,2$) y no encontramos cambios en la tendencia durante el periodo estudiado. Tampoco observamos una disminución en la cetoacidosis al diagnóstico, como cabría esperar del trabajo realizado en educación y la mejora en el acceso a la atención sanitaria. Por lo tanto, debemos aumentar la formación de todos nuestros profesionales sobre la enfermedad para intentar mejorar estos resultados, y ofrecer así a nuestros pacientes la mejor atención posible.

Referencias Bibliográficas

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000;23(10):1516-1526.
2. Scott CR, Smith JM, Cradock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997; 100:84.
3. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, et al. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatr* 2003; 92:737
4. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care* 1999; 22:1066.
5. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987; 317:1390.
6. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44:3.
7. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373:2027.
8. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia* 1979; 17:357.
9. Felner EI, Klitz W, Ham M, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:213.
10. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology of childhood type I diabetes in Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care* 1992; 15:1556.
11. Dabelea D, Bell RA, et al. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.
12. Fleeger F, Rogers KD, Drash A, Rosenbloom AL. Age, sex, and season of onset of childhood diabetes in different geographic areas. *Pediatrics* 1979;63:374-379.
13. Imkampe AK, Gulliford MC. Trends in Type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med* 2011; 28:811.
14. <http://www.ine.es>
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S11-61
16. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004;89:188-194
17. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA et al. European Society for Paediatric Endocrinology / Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:e133-e140.
18. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1150-1159.
19. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* 2007;8:28-43.
20. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990; 11: 297-304.
21. Cepedano Dans A., Barreiro Conde J., Pombo Arias M. y Grupo de Diabetes Infantil de Galicia. Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr (Barc)* 2005;62(2):123-7.
22. Bahillo Curieses MP, Hermoso López F, García Fernández JA, Ochoa Sangrador C, Rodrigo Palacios J, De la Torre Santos S y col. Epidemiología de la Diabetes tipo 1 en menores de 15 años en las Provincias de Castilla y León. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(1):15-21.
23. Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36:93.
24. Levy-Marchal C, Papoz L, De Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992;9:279-284
25. Levy-Marchal C, Patterson Cc, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 3): B75-B80.
26. Hanas R, Lindblad B, Lindgren F. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema in Sweden: a 2-year population study. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 2):A421.
27. Rewers A, Klingensmith G, Davis C Et Al. Diabetic ketoacidosis at onset of diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes* 2005; 54(Suppl. 1):A63.
28. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child.* 1996;75:410-415
29. <http://www.seep.es>. Grupo de trabajo de Diabe-

- tes. Sociedad Endocrinología Pediátrica. España.
30. Neu A, Eehalt S, Willasch A, Kerhree M, Hub R, Rnake M, Varying clinical presentation at onset of type 1 diabetes mellitus in children-epidemiological evidence for different subtypes of the disease? *Pediatric Diabetes* 2003;2:147-53
31. Alcázar Villar MJ, García Sánchez_Montejo F, Alonso Blanco M, Barrio Castellano R. Diabetes

en el niño menor de 5 años. Características clínico-metabólicas. *Av Diabetol* 2001;17:49-54

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Éxito del tratamiento farmacológico en un adolescente con obesidad mórbida y retraso mental severo.

Successful treatment in an adolescent with morbid obesity and severe mental retardation

Ana Herranz Barbero¹, Paula Prim Jaurrieta¹, Cristina Azcona San Julián²

¹Departamento de Pediatría, Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría, Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra

Resumen

Introducción: La obesidad es la patología nutricional más frecuente de la edad pediátrica. El aumento de su prevalencia en los últimos años es un gran motivo de preocupación. La complejidad del tratamiento aumenta según aumenta su severidad y, más aún, si asocia comorbilidades. Presentamos el caso clínico de un adolescente con obesidad mórbida y retraso mental severo en el que se obtuvo un gran éxito terapéutico. **Caso clínico:** varón de 18 años afecto de retraso mental severo que a partir de los 4 años de edad presentó ganancia rápida de peso y talla hasta percentiles superiores a 97, sin respuesta al tratamiento dietético. Fruto de primera gestación a término, 40 semanas (peso: 3.600 g; longitud: 54 cm), de padres no consanguíneos sanos, ambos con obesidad. Exploración física: peso: 227 kg (+13,47 SDS); talla: 190 cm (+2,13 SDS); IMC: 62,9 kg/m² (+11,03 SDS). Obesidad mórbida, acantosis *nigricans* intensa y estrías abdominales violáceas. En las determinaciones analíticas realizadas destacaba: hiperleptinemia, hiperinsulinismo con intolerancia hidrocarbonada e hipertransaminasemia. Al tratamiento dietético y la actividad física se asoció tratamiento farmacológico con orlistat y metformina con buena tolerancia. Tras 48 meses de seguimiento ha perdido 103,2 kg, ha disminuido en 29,3 unidades el IMC y se han normalizado los parámetros analíticos. **Conclusión:** tras el gran

éxito terapéutico obtenido en este paciente, consideramos que, en los casos de obesidad de difícil control, además de las medidas dietéticas y el ejercicio físico, el tratamiento farmacológico puede ser una opción terapéutica eficaz que debe ser considerada.

Palabras clave: Obesidad mórbida, Adolescente, Retraso mental, Tratamiento, Orlistat, Metformina.

Abstract

Introduction: Obesity is the most common nutritional disease in childhood. The increase in its prevalence in recent years is a major concern. The complexity of its treatment augments as severity increases, especially, if there are associated comorbidities. We report the case of a teenager with morbid obesity and severe mental retardation who was successfully treated.

Case report: An 18-year-old boy with severe mental retardation, who after the fourth year of age showed rapid weight gain and height reaching percentiles above 97. He was treated with several diets without response. He was born at 40 weeks of gestation (weight: 3.600 g, length: 54 cm), as a first pregnancy from nonconsanguineous parents, both with moderate obesity. Physical examination: weight: 227 kg (+13,47 SDS), height: 190 cm (+2,13 SDS), BMI: 62.9 kg/m² (+11,03 SDS), morbid obesity, acanthosis nigricans and multiple severe violet striae on the abdomen. Hyperleptinemia, hyperinsulinemia, hypertransaminasemia and carbohydrate intolerance were found in the laboratory investigations. Pharmacological treatment with orlistat and metformin was associated to dietary measurements and physical activity. He did not show secondary effects. He lost 103.2 kg, decreased 29.3 units in BMI and the labo-

Correspondencia:

Cristina Azcona San Julián
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Departamento de Pediatría
Clínica Universidad de Navarra
Avda. Pío XII s/n, 31008, Pamplona, Navarra
E-mail: cazcona@unav.es
E-mail: anaherranzbarbero@gmail.com

ratory parameters returned to normal values after 48 months of follow-up.

Conclusion: After the great therapeutic success achieved in this patient, we believe that, in obese patient who do not respond to dietary changes and physical exercise, the addition of drug therapy may be an effective treatment option to be considered.

Key Words: *Morbid obesity, Adolescent, Mental retardation, Treatment, Orlistat, Metformin.*

INTRODUCCIÓN:

La obesidad es una enfermedad crónica que se define como un exceso de grasa corporal, generalmente acompañado de un peso superior al considerado como normal para una persona de la misma talla, edad y sexo. En los últimos años se ha observado un aumento progresivo de la prevalencia de la obesidad en nuestro país. Actualmente la prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad en la población infanto-juvenil (2-17 años) española es superior al 27,6 %^{1,2}, no muy lejos de las cifras que presentan otros países como Estados Unidos³⁻⁵.

La etiología de la obesidad ha suscitado múltiples líneas de investigación. Hoy en día se sabe que puede ser debida a una alteración monogénica, poligénica, ser secundaria a otras patologías o ser de causa exógena, por lo que es más correcto hablar de "obesidades" que de obesidad. En la mayoría de las ocasiones se trata de obesidad exógena o "común", causada por excesivo aporte calórico y/o escaso consumo energético basal².

La obesidad en la infancia es un importante problema global de salud pública, ya que asocia múltiples comorbilidades, entre ellas alteraciones endocrinometabólicas, como hiperlipidemia, intolerancia hidrogenada e incluso diabetes tipo 2⁶. En la mayoría de los casos, la obesidad infantil persiste hasta la edad adulta con la gran morbi-mortalidad que ello conlleva⁷. Se han elaborado guías clínicas para la prevención, el manejo y el tratamiento de esta patología⁸. La complejidad del tratamiento de niños y adolescentes con obesidad nos lleva, en no pocas circunstancias, al fracaso terapéutico. La modificación del estilo de vida y el tratamiento dietético es, en ocasiones, insuficiente, especialmente en aquellos pacientes que presentan complicaciones. En estos casos puede ser necesario el tratamiento farmacológico.

Presentamos el caso clínico de un varón con obesidad mórbida en el que se obtuvo un gran éxito terapéutico al asociar tratamiento farmacológico con metformina y orlistat.

CASO CLÍNICO

Adolescente varón de 18 años afecto retraso mental severo, que consulta para valoración de obesidad mórbida. Su desarrollo estatura-ponderal fue relativamente normal hasta los 4 años de vida, momento en el que su crecimiento en peso y talla aumentó de forma rápida hasta sobrepasar el percentil 97. Los padres refieren que tiene buen apetito pero no presenta episodios de atracones ni polifagia asociada. Había seguido distintos planes dietéticos sin conseguir disminución, ni control del peso. Realiza media hora de paseo diario. No presenta síntomas de Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. Resto de la anamnesis sin interés. Antecedentes personales: fue fruto de primera gestación de 40 semanas de padres no consanguíneos sanos. Peso al nacer: 3.600 g. Longitud al nacer: 54 cm. Metabolopatías negativas. Recibió lactancia materna durante 5 meses y la alimentación complementaria se introdujo sin incidencias. No presentó hipotonía neonatal ni en los primeros años de vida. Inició la deambulación a los 24 meses, sus primeras palabras fueron a los 3 años y empezó a unir palabras a los 16 años. No tiene alergias conocidas y cumple el calendario vacunal. Ha tenido 2 intervenciones quirúrgicas de cadera izquierda por epifisiolisis a los 8 y 9 años de edad. Antecedentes familiares: padre sano, talla 182 cm, 104 kg de peso e IMC 31,5 kg/m². Madre sana, talla 165 cm, 82 Kg de peso e IMC 30,37 kg/m². No tiene hermanos. Abuelo materno fallecido por infarto agudo de miocardio a los 75 años de edad. Bisabuelo paterno con diabetes *mellitus* tipo 2. No refieren otros antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular ni de retraso mental.

Los datos antropométricos que presentaba en la primera consulta eran: peso: 227 kg (p>97), talla: 190 cm (p>97), IMC: 62,9 kg/m² (p>97, +11,03 SDS), cintura/cadera: 165cm/165cm, superficie corporal: 2,79 m², presión arterial: 129/56 mmHg. En la exploración física destacaba: prognatismo, obesidad mórbida, acantosis *nigricans* intensa cervical y axilar, múltiples estrías violáceas en abdomen y extremidades inferiores. Desarrollo puberal completo. Deambulación dificultosa por la obesidad, no pies planos ni genu valgo.

Se realizó, en ayunas y a las 08:00 h, una curva de insulina tras sobrecarga oral de glucosa (75 g) en la que se observó hiperinsulinismo (insulina basal de 41,9 µU/mL y valor máximo de insulina de 227 µU/mL) e intolerancia hidrogenada (glucemia basal de 106 mg/mL y valor de glucosa a los 120 minutos de 163 mg/dL). El valor de la leptina era de 101 µg/L y las transaminasas estaban elevadas (figura 1). El perfil lipídico, función tiroidea y hemoglobina glicosilada fueron normales. En la ecografía abdominal destacaba una importante esteatosis hepática.

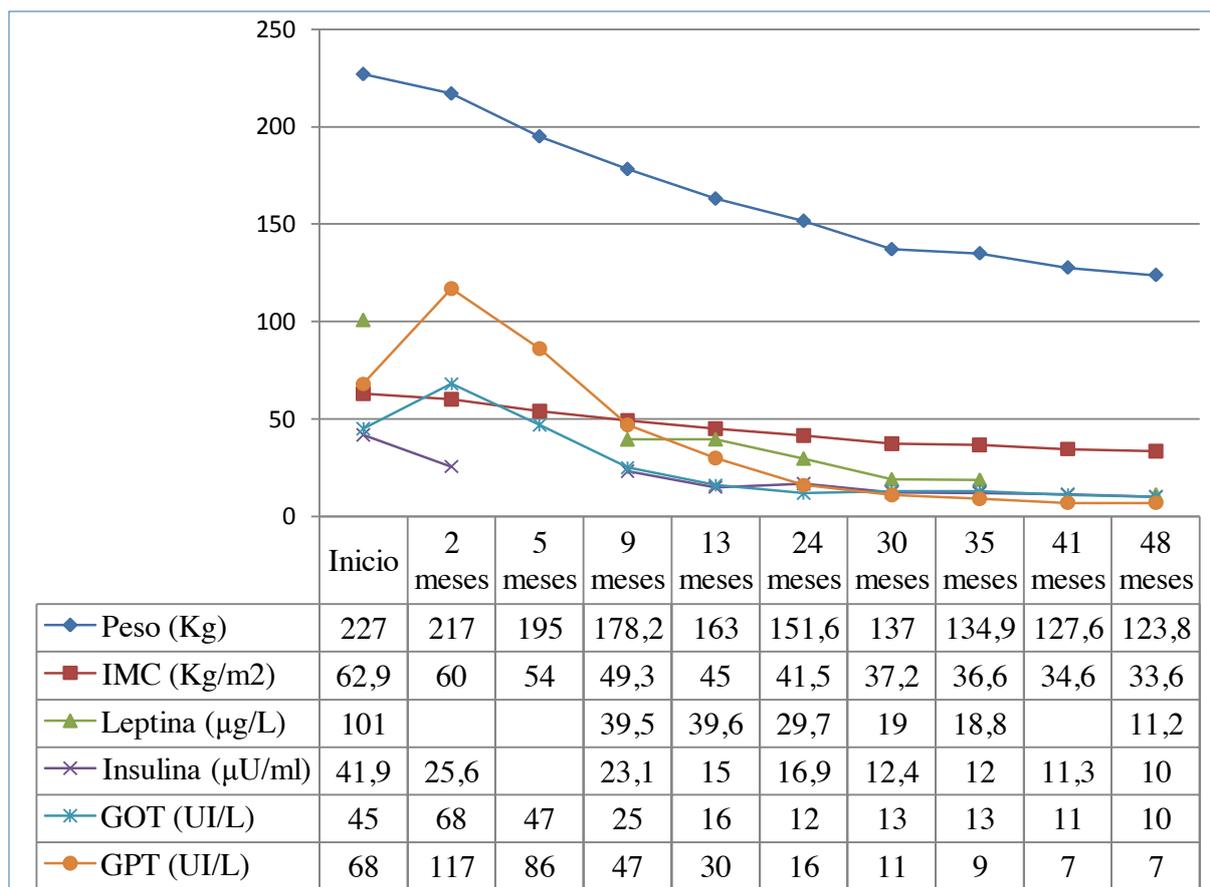


Figura 1. Evolución clínica y analítica.

A los 6 años de edad se le había realizado una resonancia magnética cerebral, no detectándose ninguna alteración. Con la intención de filiar la causa de su retraso mental, solicitamos estudio genético de los siguientes síndromes: de Sotos, X-Frágil, Prader-Willi, Alagille, Williams, Smith-Magenis, DiGeorge y Saethre-Chotzen, con resultados negativos.

Con diagnóstico de obesidad mórbida, resistencia insulínica e intolerancia hidrocabonada se inició tratamiento dietético de 2.000 Kcal (30% de grasas, 50% de hidratos de carbono de absorción lenta y 20% de proteínas), farmacológico con metformina, orlistat y ejercicio físico pasivo y progresivamente activo, llegando a realizar paseos diarios de 1 hora y natación 2 días a la semana. El retraso mental severo del paciente, el análisis de su ingesta calórica total tras realizar el recuento de alimentación que realizaba hasta el momento, y el cálculo de su metabolismo basal según la fórmula de Schofield, fueron las razones por las que decidimos utilizar una dieta de 2.000 Kcal, con el fin conseguir mayor adherencia. Se asoció un complejo vitamínico-mineral que incluía vitaminas hidro y liposolubles. La adherencia inicial al tratamiento higiénico-dietético inicial fue escasa, sobre todo en lo que respecta a la realización de ejercicio físico. El tratamiento farmacológico fue muy bien tolerado desde el primer

mes, desapareciendo los leves dolores abdominales que presentaba. La dosis inicial de metformina fue de 850 mg en el desayuno y en la cena y al cabo de dos meses se aumentó a 850 mg en desayuno, comida y cena. El orlistat se inició con una dosis de 120 mg en la comida y en la cena y, posteriormente, se incrementó a 120 mg en desayuno, comida y cena. Durante el tratamiento se realizaron controles de peso mensuales y analíticos, al principio cada 3-4 meses y después cada 6 meses (Figura 1). A partir del segundo año de seguimiento, cuando ya había perdido casi 75,5 Kg de peso, se pudo utilizar el analizador de composición corporal mediante bioimpedancia (TBF-410, Tanita®, Tokio, Japan). El porcentaje de masa grasa disminuyó de 52,1% en el mes 24, a 25,2% en el mes 48. No se pudo analizar la composición corporal mediante pletismografía por desplazamiento de aire (BOD-POD) debido a la falta de colaboración del paciente por su retraso mental profundo.

A los trece meses de tratamiento se decidió la suspensión paulatina del orlistat antes que la metformina por varios motivos: el paciente había disminuido significativamente de peso, había mejorado en 5 SDS su IMC, y había conseguido muy buena adherencia a las medidas higiénico-dietéticas (dieta y ejercicio físico). Además, aunque desde el primer

mes de tratamiento toleró muy bien el fármaco, el orlistat le producía más efectos secundarios que la metformina y el elevado coste económico del fármaco era difícil de sufragar por los padres. En la segunda curva de insulina tras sobrecarga oral de glucosa no se consiguió buena colaboración por parte del paciente. Se normalizaron las glucemias basales y los valores de insulina pero, probablemente hubiesen alcanzado cifras de diabetes tipo 2 si el paciente hubiera ingerido todo el preparado de glucosa y en el tiempo previsto. Por el exceso de grasa corporal que todavía presentaba, persistía el riesgo de desarrollar intolerancia hidrocabonada y resistencia a la insulina, más aún si se retiraba el tratamiento con metformina. El orlistat se retiró de forma permanente a los 30 meses de seguimiento. Creemos que dicho fármaco fue determinante en la disminución inicial de peso y que la disminución del IMC le permitió realizar más ejercicio físico. En el mes 41 se disminuyó la metformina a dos dosis diarias, pauta que se mantiene hasta la actualidad (48 meses). Tal y como se muestra en la figura 1, la evolución clínica y analítica ha sido muy satisfactoria. La metformina se retirará progresivamente en las próximas revisiones según la evolución ponderal.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la obesidad en la infancia y adolescencia se basa en tres pilares fundamentales: la motivación del niño y del entorno familiar, la modificación de las pautas de alimentación y el ejercicio físico^{2,8}. El tratamiento conductual es básico tanto para adquirir unos hábitos de vida saludable como para combatir las situaciones de estrés que les conducen a comer⁹. El tratamiento dietético se basa en conseguir el equilibrio entre las necesidades energéticas basales y la ingesta diaria. Respecto al ejercicio físico, se ha comprobado que el tipo de vida sedentaria y, sobre todo, el número de horas que los niños pasan sentados frente a diferentes pantallas, están directamente relacionadas con el grado de obesidad¹⁰⁻¹³. Los objetivos planteados deben ser alcanzables y medibles.

El tratamiento de la obesidad simple resulta complicado y, en ocasiones, poco eficaz. Es mucho más complejo cuando se trata de pacientes con obesidad mórbida, y más aún si tienen asociado retraso mental, como es el caso del paciente que presentamos. Por ello, consideramos que en estos pacientes puede ser beneficioso añadir tratamiento farmacológico al tratamiento convencional de la obesidad.

Existen varios fármacos útiles para el tratamiento de la obesidad en adolescentes. Se pueden utilizar como complemento, sin olvidar que los pilares fundamentales son las pautas conductuales, el control

dietético y el ejercicio físico. En nuestro paciente utilizamos el orlistat y la metformina. El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y gástrica que disminuye la absorción de los ácidos grasos libres y el colesterol de la dieta. Tal y como está descrito, el mayor problema en la utilización de este fármaco reside en sus efectos secundarios, ya que disminuyen la adhesión al mismo. Entre los efectos indeseados se incluyen: flatulencia, esteatorrea, urgencia defecatoria y dolor gastrointestinal¹⁴⁻¹⁶. El paciente que presentamos toleró muy bien la medicación. Únicamente presentó leves molestias gástricas sin diarrea asociada que cedieron en el primer mes de tratamiento, lo que nos permitió aumentar la dosis de orlistat a lo máximo recomendado (120 mg 3 veces al día) y mantenerlo durante un tiempo prolongado (dos años y medio).

Existen diversos estudios en adolescentes que avalan la eficacia del orlistat en la reducción del IMC^{14, 16, 17-22}. Nuestra experiencia con dicho fármaco, en general y en concreto con el paciente que presentamos, es buena. Los resultados obtenidos en nuestro paciente se deben a la combinación de dos fármacos, ejercicio físico y dieta, por lo que no podemos valorar el efecto del orlistat de forma aislada.

El otro fármaco que empleamos con este paciente es la metformina. Es un antidiabético oral que disminuye la glucogenólisis hepática, reduce la absorción intestinal de glucosa y estimula su captación por el músculo y el tejido adiposo¹⁵. Se ha observado que reduce el apetito y el peso corporal^{23, 24}. Está indicado en pacientes mayores de 10 años con diabetes mellitus tipo 2. Los principales efectos secundarios suelen ser dolor abdominal y diarrea^{25, 26}. Aunque el paciente que presentamos no tenía diabetes tipo 2, presentaba intolerancia hidrocabonada y resistencia insulínica, así como antecedentes familiares de Diabetes tipo 2. El tratamiento fue instaurado vía compasiva y bajo el consentimiento informado de los padres. La buena tolerancia del tratamiento nos ha permitido mantenerlo hasta la actualidad.

Los resultados obtenidos con el tratamiento farmacológico en nuestro paciente han superado ampliamente las expectativas demostradas en diversos estudios^{2, 17, 18} ya que ha disminuido en 29,3 unidades el IMC, que equivale a un descenso de 7,81 SDS, y ha perdido el 45,5% del peso inicial (103,2 kg). Además, consideramos que el tratamiento farmacológico ha contribuido a mejorar la adherencia a las medidas higiénico-dietéticas, ya que, la importante pérdida de peso inicial favoreció que el paciente pudiese realizar cada vez más ejercicio físico, y que no fuese necesario emplear unas pautas de alimentación más restrictivas. Por otro lado, los padres, abuelos y resto del entorno familiar co-

laboraron de forma importante dejando de ofrecer alimentos inadecuados al paciente.

Otra posibilidad terapéutica en los casos de obesidad importante es la cirugía bariátrica. No planteamos esta alternativa en nuestro paciente debido al riesgo vital que conllevaba y a que no cumplía los criterios necesarios indicados en el consenso elaborado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad y la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad²⁷⁻²⁹. Para ser candidato a la cirugía bariátrica suele ser necesario ser mayor de 18 años y tiene que tener un IMC ≥ 40 Kg/m² o IMC ≥ 35 Kg/m² y que asocie comorbilidades mayores (dislipemia, HTA, DM tipo 2, SAOS, enfermedad cardiovascular u osteopatía severa en articulaciones de carga) susceptibles a mejorar tras la pérdida ponderal. Además deben cumplir los siguientes criterios de selección: obesidad mórbida establecida al menos 5 años, fracaso continuado a tratamientos conservadores adecuadamente supervisados, ausencia de trastornos endocrinos causantes de la obesidad, estabilidad psicológica, que se entiende por ausencia de abuso de drogas/alcohol, ausencia de trastornos psiquiátricos mayores, retraso mental o trastorno de la conducta alimentaria, comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal y que no siempre se obtienen los resultados deseados y comprometerse a cumplir las normas de seguimiento tras la cirugía. Nuestro paciente no cumplía los criterios de selección porque presentaba un retraso mental severo. Según el meta-análisis realizado por Treadwell et al, con la cirugía bariátrica se consiguen disminuciones del IMC entre 17,8 y 22,3 unidades³⁰. Cabe destacar que la disminución del IMC del paciente presentado ha sido, por el momento, de 29,3 unidades, por lo supera ampliamente las expectativas de la cirugía bariátrica.

Podemos concluir que en este paciente, a pesar de la dificultad que planteaba, tanto por su grado de obesidad como el retraso mental severo que padece, se ha conseguido una respuesta terapéutica espectacular.

Nos gustaría poner de manifiesto que en pacientes afectos de obesidad de difícil manejo, en los que el cumplimiento dietético y/o la realización de ejercicio físico diario no son suficientes para conseguir disminución de peso, el tratamiento farmacológico puede ser una opción muy eficaz, ya sea en terapia simple o en politerapia, siempre y cuando sea bien tolerado por el paciente y se consiga una buena adhesión al mismo.

Referencias Bibliográficas

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España. Encuesta Nacional de Salud de

España 2006 [Internet]. ("accessed: 16 September 2011) Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>

2. Martos-Moreno GA, Argente J. Paediatric obesity: From childhood to adolescence. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(1):63.e1-23.
3. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2087-102.
4. Ogden CL, Flegal KM. Changes in terminology for childhood overweight and obesity. *Natl Health Stat Report*. 2010;(25):1-5.
5. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA*. 2010;303(3):242-9.
6. Yeste D, Carrascosa A. Obesity-related metabolic disorders in childhood and adolescence. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(2):135.e1-9.
7. Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Fundamentos clínico-diagnósticos y estrategias terapéuticas en la obesidad infantil. *Rev Esp Ped*. 2009;65:408-22.
8. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de la práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25.
9. Golley RK, Magarey AM, Baur LA, Steinbeck KS, Daniels LA. Twelve-month effectiveness of a parent-led, family-focused weight-management program for prepubertal children: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;119(3):517-25.
10. Weigel C, Kokocinski K, Lederer P, Dotsch J, Rascher W, Knerr I. Childhood obesity: Concept, feasibility, and interim results of a local group-based, long-term treatment program. *J Nutr Educ Behav*. 2008;40(6):369-73.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Public Education. American academy of pediatrics: Children, adolescents, and television. *Pediatrics*. 200;107(2):423-6.
12. Brambilla P, Pozzobon G, Pietrobelli A. Physical activity as the main therapeutic tool for metabolic syndrome in childhood. *Int J Obes (Lond)*. Forthcoming 2010; doi:10.1038/ijo.2010.255.
13. Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents: Current concepts. *Sports Med*. 2005;35(5):375-92.
14. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: A randomized

- controlled trial. *JAMA*. 2005;293(23):2873-83.
15. Chueca M, Azcona C, Oyarzabal M. Childhood obesity. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25 Suppl 1:127-41.
 16. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr*. 2004;163(12):738-41.
 17. Viner RM, Hsia Y, Tomsic T, Wong IC. Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2010;11(8):593-602.
 18. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7631):1194-9.
 19. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract*. 2006;12(1):18-28.
 20. Chanoine JP, Hampf S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(23):2873-83.
 21. Norgren S, Danielsson P, Jurolid R, Lotborn M, Marcus C. Orlistat treatment in obese prepubertal children: A pilot study. *Acta Paediatr*. 2003;92(6):666-70.
 22. Czernichow S, Lee CM, Barzi F, Greenfield JR, Baur LA, Chalmers J, et al. Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2010;11(2):150-8.
 23. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, McDuffie JR, Kozlosky M, Sebring NG, et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: A randomized clinical trial. *Diabetes*. 2011;60(2):477-85.
 24. Aubert G, Mansuy V, Voirol MJ, Pellerin L, Pralong FP. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. *Metabolism*. 2011;60(3):327-34.
 25. Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: A systematic review. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1743-5.
 26. Quinn SM, Baur LA, Garnett SP, Cowell CT. Treatment of clinical insulin resistance in children: A systematic review. *Obes Rev*. 2010;11(10):722-30.
 27. Rubio M, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes*. 2004;223-49.
 28. Suwezda A, Ibáñez Pradas V. La cirugía bariátrica es efectiva en la población pediátrica y adolescente, pero sus complicaciones deben cuantificarse de forma más precisa. *Evid Pediatr*. 2009;5:17.
 29. Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: Concerns and recommendations. *Pediatrics*. 2004;114(1):217-23.
 30. Treadwell JR, Sun F, Schoelles K. Systematic review and meta-analysis of bariatric surgery for pediatric obesity. *Ann Surg*. 2008;248(5):763-76.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Necrosis grasa subcutánea extensa con hipercalcemia grave en un lactante.

Elsa Puerto Carranza¹, Diego De Sotto Esteban¹, Maria Concepción Mir Perelló¹, Francisca Yagüe Torcal¹, Ana Martín-Santiago², Isabel Amengual Antich³

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Illes Balears

²Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Illes Balears

³Servicio de Anatomía patológica. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Illes Balears

Resumen

La necrosis grasa subcutánea es una entidad infrecuente caracterizada por lesiones cutáneas circunscritas, que aparece en las primeras semanas de vida. Generalmente tiene un curso benigno pero puede asociar complicaciones como hipercalcemia, siendo ésta la más grave. Presentamos el caso de un lactante con hipercalcemia grave secundaria a necrosis grasa subcutánea inusualmente extensa, describiendo la actitud diagnóstico-terapéutica seguida y discutiendo los factores que han podido precipitarla.

Palabras clave: necrosis grasa subcutánea, hipercalcemia, lactante.

Abstract

Subcutaneous fat necrosis of the newborn is a rare condition characterized by circumscribed skin lesions. It appears in the first weeks of life. Normally it has a benign course but it can have associated complications, being hypercalcemia the most severe one. We present the case of a newborn with severe hypercalcemia secondary to unusually extensive subcutaneous fat necrosis, describe the diagnostic and therapeutical management, and describe the factors that may have precipitated it.

Key Words: subcutaneous fat necrosis, hypercalcemia, newborn.

INTRODUCCIÓN:

La necrosis grasa subcutánea (NGS) es una paniculitis lobulillar de presentación infrecuente. Aparece en las primeras semanas de vida, siendo más frecuente en neonatos a término o post-término, que presentan determinados factores condicionantes^(1,2,3,4). Se han descrito diversas complicaciones asociadas siendo la hipercalcemia la más frecuente y grave. El conocimiento de esta entidad permitirá su pronto reconocimiento evitando, con la vigilancia y/o tratamiento, consecuencias potencialmente graves. Nos parece en este sentido importante aportar nuestra observación clínica caracterizada por un cuadro de afectación especialmente intenso y asociado a una hipercalcemia grave.

CASO CLÍNICO

Varón de 37 días de vida que acude a urgencias por un cuadro de deshidratación, pérdida del 12% de su peso en 10 días y aparición de unas llamativas lesiones cutáneas. Como antecedentes destacan el haber sido fruto de una gestación controlada, con parto eutócico a las 40+2 SG, presentando un APGAR 5/7, un pH en sangre de cordón de 7,03, y un cuadro de aspiración meconial y distrés respiratorio secundario a éste que motivó su ingreso en UCIN precisando intubación, ventilación mecánica, agentes inotropos y antibioterapia endovenosa. En el periodo neonatal precoz se objetivaron episodios de hipoglucemia en dos ocasiones, corrigiéndose con la administración de suero glucosado y no repitiéndose posteriormente. Durante su estancia en UCIN, presentó movimientos mioclónicos por lo que

Correspondencia:

Elsa Puerto Carranza

Servicio de Pediatría

Hospital Universitari Son Espases

Can Pueyo, 13, 07003, Palma de Mallorca, Illes Balears

E-mail: elsa.puerto@ssib.es

E-mail: elsa_puerto@hotmail.com

se inició tratamiento con Fenobarbital, que se pudo suspender progresivamente, al no mostrar nuevos episodios. Inicialmente se objetivaron marcadores de asfixia elevados en la analítica sanguínea (láctico 62.2mg/dl, CPK 4782U/l, CKMB 588 U/l y LDH 9507) e imágenes ecográficas compatibles con encefalopatía hipóxico-isquémica. El paciente evolucionó de manera favorable clínica, analítica y ecográficamente, estando estas situaciones normalizadas al alta, contando con 24 días de vida.

A su llegada a urgencias el paciente presenta un aceptable estado general con una deshidratación clínicamente moderada. En la exploración física destaca una induración difusa y dolorosa en espalda, glúteos y zona proximal de las extremidades. En la cara, zona mandibular y tronco, asocia entre 20 y 30 nódulos subcutáneos de 0,5 x 1 cm no eritematosos y de consistencia dura (Figura 1). En la analítica sanguínea destacan unos niveles plasmáticos muy elevados de calcio de 21,9 mg/dL (calcio iónico de 5,7 mg/dL). Ante los diagnósticos de hipercalcemia, deshidratación y la presencia de placas subcutáneas, se sospecha de NGS e hipercalcemia secundaria. Se realizan un ECG, objetivándose una importante depresión del segmento ST (Figura 2) y una ecocardiografía donde se observa una alteración de la relajación del ventrículo izquierdo, sin otros hallazgos. La ecografía renal evidencia nefrocalcinosis que persiste al alta. Ingresa en UCIP para monitorización e inicio del tratamiento. Ante la elevada concentración plasmática de calcio que obligaba a iniciar el tratamiento sin demora y la falta de consenso en el tratamiento de la hipercalcemia secundaria a NGS en la bibliografía, se decidió tratar según la pauta habitual en nuestro servicio que consiste en hiperhidratación, furosemida y corticoides.



Figura 1. Aspecto distrófico con lesiones nodulares a nivel costal.

Entre las pruebas complementarias realizadas destacan una elevación de la 1,25-dihidroxitamina D3 y una PTH indetectable. Posteriormente se realiza

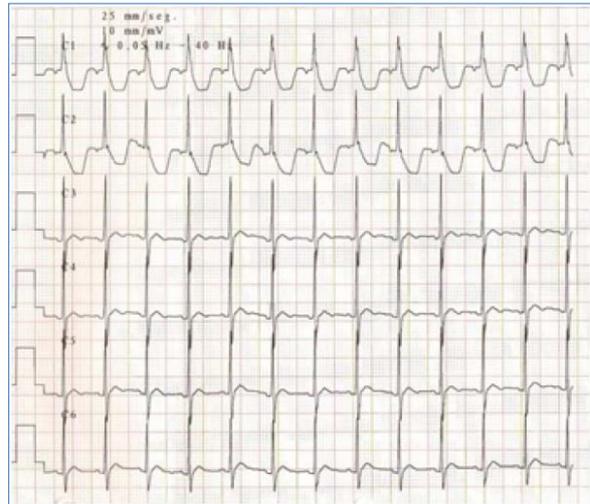


Figura 2. Electrocardiograma (derivaciones C1-C6).

la biopsia de una de las lesiones observándose un infiltrado inflamatorio granulomatoso y la presencia de hendiduras en forma de aguja y de disposición radial en el citoplasma de los adipocitos y de las células gigantes multinucleadas compatible con NGS (Figura 3). Este resultado junto con la presentación clínica del caso, nos orienta a una NGS a pesar de la inusual extensión de la misma.

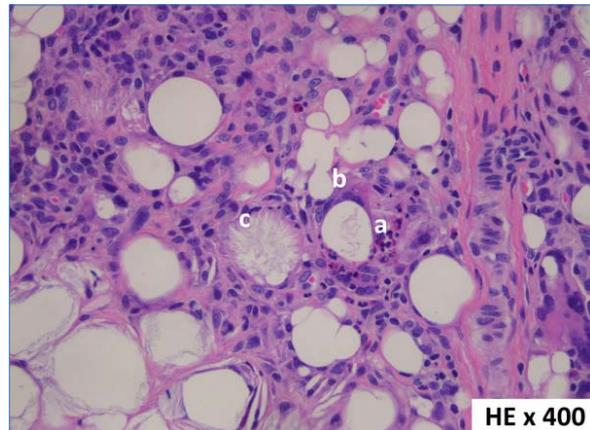


Figura 3. Tinción de hematoxilina-eosina x 400.

Es dado de alta a los 52 días de vida, con valores de calcio de 11 mg/dl, en pauta descendente de corticoides. Las lesiones han involucionado progresivamente hasta desaparecer a los 4 meses de vida. Actualmente, está en seguimiento en las consultas externas de endocrinología y nefrología infantil por la persistencia de nefrocalcinosis.

DISCUSION

La NGS es una paniculitis lobulillar transitoria poco frecuente que ocurre generalmente en neonatos, a término o post-término, que presentan determinados factores condicionantes maternos, neonatales

FACTORES MATERNOS	FACTORES INTRAPARTO	FACTORES NEONATALES
Diabetes gestacional ^(1,2,3,4,5) Preeclampsia ^(1,2,3,4,5) Fármacos, cocaína ^(1,4,5)	Asfixia perinatal ^(1,2,3) Aspiración meconial ^(1,2) Hipoxemia ^(2,4,5) Hipotermia ^(1,2,3,4,5) Hipoglucemia ⁽²⁾ Infecciones ^(4,5) Traumatismos locales ^(1,3,4,5)	Anemia ⁽⁴⁾ Trombocitosis ⁽⁴⁾

Tabla 1. Factores condicionantes.

y/o asociados al estrés intraparto (Tabla 1)^(1, 2, 3, 4). La etiopatogenia de esta entidad es aún desconocida. Se postulan diversas teorías, siendo la hipótesis más aceptada que el estrés neonatal o fetal conduce a una hipoperfusión y enfriamiento del tejido graso subcutáneo que causa necrosis e inflamación granulomatosa^(4,5).

Las manifestaciones cutáneas típicas son la presencia de placas induradas y nódulos subcutáneos localizados en espalda, glúteos, hombros y mejillas. Se desarrollan generalmente en las primeras seis semanas de vida y suelen regresar de forma espontánea sin secuelas⁽⁶⁾, aunque en algunos casos pueden devenir en atrofia subcutánea⁽³⁾. Los hallazgos histológicos característicos son necrosis de los adipocitos subcutáneos e infiltrado inflamatorio granulomatoso extenso⁽⁷⁾. El principal diagnóstico diferencial de la NGS es el esclerema *neonatorum* (EN). Las diferencias en la historia clínica, la exploración física y los resultados de la biopsia nos ayudarán a distinguir estas dos entidades⁽⁷⁾. El EN es una paniculitis de evolución desfavorable que aparece la primera semana de vida en prematuros gravemente enfermos⁽⁸⁾. Se caracteriza por lesiones cutáneas generalizadas en forma de induración difusa, y su histología se diferencia principalmente de la NGS por la ausencia de infiltrado granulomatoso⁽⁷⁾.

Se han descrito diversas complicaciones de la NGS: hipercalcemia^(2,4,5), hipoglucemia^(2,5), trombocitopenia^(2,4,5), hipertrigliceridemia^(2,4,5) y anemia⁽²⁾. La hipercalcemia es la complicación más grave y aparece frecuentemente al inicio de la resolución de la NGS, aunque puede presentarse hasta 6 meses después^(1,5,8). Existen diferentes teorías que explican su aparición, siendo la más aceptada la producción extrarrenal no regulada de 1,25-dihidroxitamina D3 por los macrófagos del tejido granulomatoso, que producirá un aumento en la absorción intestinal de calcio^(1,2,4,5). La hipercalcemia puede producir letargia, irritabilidad, hipotonía, vómitos, deshidratación, estreñimiento, poliuria, poliipsia, fallo de medro y calcificaciones secundarias (renales, cutáneas, óseas, cerebrales o gástricas)^(2,4,5,8,9). Si no se corrige puede conducir a situaciones de riesgo vital como fallo renal, convulsiones o parada cardíaca.

Por el momento no existe una pauta de tratamiento aceptada universalmente. Las lesiones cutáneas requieren únicamente tratamiento sintomático, y las medidas clásicas para el tratamiento de la hipercalcemia incluyen hidratación, dieta pobre en calcio y vitamina D, corticoides y furosemida, aunque parece que con estas medidas (las únicas disponibles hasta la fecha fuera de ensayos terapéuticos), la disminución de los niveles de calcio es lenta y no modifica el curso natural de la enfermedad. Además, se ha asociado el uso de furosemida y glucocorticoides a un aumento de la excreción renal de calcio y un riesgo aumentado de nefrocalcinosis⁽⁹⁾. Se han utilizado bifosfonatos, especialmente pamidronato, para disminuir la reabsorción ósea, con resultados exitosos^(9,10,11), proponiéndose en algún caso el uso del mismo como tratamiento de primera línea⁽⁹⁾. Ante el riesgo que supone la hipercalcemia mantenida, se recomienda, además de tratamiento sintomático, seguimiento hasta pasados seis meses de la desaparición de las lesiones cutáneas.

CONCLUSIONES

La NGS es una entidad poco frecuente de curso benigno que generalmente se limita a las lesiones subcutáneas. Excepcionalmente puede asociar complicaciones como hipercalcemia. A pesar de lo inusual de su presentación, la potencial gravedad de sus complicaciones es el motivo por el que los profesionales sanitarios debemos conocer esta enfermedad, para poder diagnosticarla a tiempo y prevenir y tratar sus complicaciones cuando sea preciso.

Referencias Bibliográficas

- Burden AD, Krafchik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 384-7.
- Tran JT, Sheith AP. Complications of subcutaneous fat necrosis of the newborn: A case report and Review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 257-261.
- Fretzin DF, Arias AM. Sclerema neonatorum and subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr Dermatol* 1987;4:112-122.

4. Mahe E, Girszyn N, Hadj-Rabia S et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a systematic evaluation of risk factors, clinical manifestations, complications and outcome of 16 children. *Br J Dermatol* 2007; 156: 709-715.
5. Avayú E y cols, Necrosis grasa del recién nacido: a propósito de un caso. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (1): 60-64
6. Requena L, Sánchez E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *JAAD*. 2001; 45: 325-61.
7. Zel A and Darmstadt GL. Sclerema neonatorum: a review of nomenclature, clinical presentation, histological features, differential diagnoses and management. *Journal of perinatology* 2008; 28, 453-460.
8. Pardo R, Morán M, Álvarez C.C, Solís G. Caso clínico: Hipercalcemia mantenida secundaria a necrosis grasa subcutánea. *Bol Pediatr* 2010; 50: 28-32.
9. Alos N, Eugene D, Fillion M, Powell J, Kokta V, Chabot G. Pamidronate: Treatment for severe hypercalcemia in neonatal subcutaneous fat necrosis. *Horm Res* 2006, 65(6):289-94.
10. Khan N, Licata A, Rogers D. Intravenous bisphosphonate for hypercalcemia accompanying subcutaneous fat necrosis: a novel treatment approach. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 217-219.
11. Rice AM, Rivkees SA. Etidronate therapy for hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Pediatr* 1999; 135: 530-531.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Carcinoma medular de tiroides en paciente con MEN 2B.

Laura Gutiérrez Pascual, Ana De La Puente Arévalo, Elena Bermúdez De Castro, M. Antonia Molina, Isabel González Casado, Ricardo Gracia Bouthelier

Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Resumen

El MEN 2B es una endocrinopatía producida por mutaciones del protooncogen RET, caracterizado por el desarrollo Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) y feocromocitoma, que asocia un fenotipo característico.

Presentamos un varón afecto de MEN 2B que ya desde el período neonatal presenta rasgos fenotípicos compatibles, con lesiones en lengua que podrían corresponder a los neuromas mucosos típicos de esta entidad. Durante la infancia aparecen nuevas lesiones en lengua y labios y el paciente va adquiriendo un hábito marfanoide progresivo.

Es a la edad de 14 años cuando se realiza estudio genético, hallándose la mutación M918T en heterocigosis en el exón 16 del gen RET, *de novo*, que confirma el diagnóstico. Se realiza estudio que descarta feocromocitoma en ese momento, hallándose sin embargo un CMT avanzado con extensión a estructuras vecinas.

El tipo de mutación de nuestro paciente se comporta de manera muy agresiva, estando indicada tiroidectomía profiláctica precoz. Teniendo en cuenta que la mayoría de las mutaciones se producen *de novo*, el fenotipo constituye la única pista para poder hacer un diagnóstico precoz. Debemos pues, en todo paciente con ganglioneuromas orolabiales, conjuntivales o intestinales, especialmente si se asocian con hábito marfanoide, realizar estudio genético del RET aunque no presente antecedentes familiares.

Correspondencia:

Laura Gutiérrez Pascual
Servicio Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Infantil La Paz
Fermín Caballero, 16 2ºB, 28034, Madrid
E-mail: lauguti@gmail.com

Palabras clave: Carcinoma medular, Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2b, Protooncogen RET, Feocromocitoma, Neuroma.

Abstract

MEN 2B is an endocrine disease caused by mutations of the RET proto-oncogene, characterized by medullary thyroid carcinoma (CMT) development and pheochromocytoma, which associates a characteristic phenotype.

We present an affected male, who from the neonatal period had shown compatible phenotypic features, with lesions in that could correspond to the typical mucosal neuromas of this entity. During childhood, new lesions appeared on the tongue and lips and the patient acquired a progressive marfanoid habitus.

It was at the age of 14 when a genetic study was performed, being heterozygous M918T mutation in exon 16 of RET gene, de novo, which confirmed the diagnosis. A new study ruled out pheochromocytoma, however, an advanced CMT with extension to neighboring structures.

The type of mutation in our patient behaves aggressively, with early prophylactic thyroidectomy indicated. Considering that most occur de novo, the phenotype is the only clue to early diagnosis. We must, therefore, make genetic studies of RET in all patients with ganglioneuromas orolabial, conjunctival or intestinal, especially if they are associated to marfanoid body habitus, even though the patient doesn't show family history.

Key Words: Medullary thyroid cancer, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2b, RET proto-oncogene, Pheochromocytoma, Neuroma.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2) es un síndrome neoplásico hereditario que predispone al desarrollo de tumores de tipo endocrino. Está producido por mutaciones germinales activadoras del protooncogen RET, situado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q11.2). Es una entidad infrecuente con una prevalencia de 2,5/100.000, que se transmite de forma autosómica dominante. Se clasifica de la siguiente manera: tipo A (MEN 2A), tipo B (MEN 2B) y carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). En el MEN 2A prácticamente todos los pacientes desarrollan carcinoma medular de tiroides (CMT), aproximadamente un 50 % desarrollan feocromocitoma, y sólo un 20 % presentan hiperparatiroidismo, secundario a hiperplasia paratiroidea o, más raramente, a adenomas. El MEN 2B, a diferencia del anterior, no presenta hiperparatiroidismo, se asocia a un fenotipo característico, y el carcinoma medular, que se desarrolla en el 100% de los casos, es particularmente precoz y agresivo. Por último el CMTF, es una variante del MEN 2A y no lleva asociada ninguna otra neoplasia o patología.^(1,2)

El MEN 2B, también conocido como síndrome de Wagenmann-Froboese, es una entidad infrecuente. La prevalencia no se conoce con exactitud, pero constituye aproximadamente el 5-9 % de los MEN 2. Los pacientes afectados por este síndrome desarrollarán feocromocitoma en aproximadamente un 50% de los casos, mientras que el 100 % de ellos presentarán CMT a lo largo de su vida. Se considera la forma más agresiva de MEN 2, debido al desarrollo especialmente precoz del CMT. A diferencia del MEN tipo 2A no cursa con hiperparatiroidismo y los pacientes presentan como hemos dicho un fenotipo típico. Tienen un hábito corporal marfanoide, que se va haciendo más evidente con la edad, así como pequeñas tumoraciones mucosas, neuromas, en región orolabial, conjuntivas⁽³⁾ e incluso intestino, que suelen estar presentes desde la primera infancia o incluso desde el nacimiento^(1,2).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 14 años afecto. En los antecedentes personales destacan un peso elevado para su edad gestacional al nacimiento, y la presencia de pequeñas tumoraciones mucosas en el borde de la lengua desde el período neonatal. Refieren que en los primeros años de vida van apareciendo lesiones similares en los labios y que van aumentando en número y tamaño las lesiones de la lengua. Durante la primera infancia el paciente sufría caídas muy frecuentes, presentando pies cavos y tendencia a la hipotonía, achacándose en aquel momento las lesiones labiales a traumatismos de

repetición. A partir de los 6 años refieren una serie de cambios faciales, con prognatismo acentuado, hipertelorismo y nariz más prominente, y a partir de los 11 años, coincidiendo con el inicio puberal, un aumento de talla llamativo con apenas ganancia de peso y escasa masa grasa.

Es a la edad de 14 años cuando consultan en una unidad especializada. El paciente presenta un peso de 44.6 Kg (p16, DE -1.02) y una talla de 180.7 cm (p>99, DE +2.79), con un índice de masa corporal en percentil tres. Impresiona de hábito marfanoide, aunque no se recogen datos de la envergadura en ese momento. A la exploración llaman la atención un escaso panículo adiposo, unas facciones toscas con mandíbula grande, arnodactilia, y diversos neuromas mucosos en los bordes laterales de la lengua y ambos labios (Figura 1), así como uno aislado en la conjuntiva tarsal del párpado superior derecho. En la región cervical se objetivan una serie de tumoraciones bilaterales, dolorosas y adheridas, de largo tiempo de evolución según refieren. Presenta además una cifoescoliosis dorsal leve. El estadio puberal de Tanner en ese momento era de IV, y la edad ósea era acorde a la edad cronológica.



Figura 1. Ganglioneuromas.

Además de un fenotipo compatible, el paciente presenta tumoraciones que podrían corresponder a adenopatías secundarias a un carcinoma medular de tiroides en contexto de un síndrome MEN 2B. Se

realiza estudio de catecolaminas en sangre y orina, descartándose feocromocitoma en ese momento. Se solicitan calcitonina y antígeno carcinoembrionario, encontrándose ambos muy elevados, de 2.408 pg/mL (< 8.4) y 15.4 ng/mL (< 5) respectivamente. El estudio ecográfico muestra una masa de 4 cm aproximadamente en margen inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, con múltiples adenopatía bilaterales de aspecto tumoral. Se realiza una tomografía axial de cuello, tórax y abdomen, objetivándose un nódulo de 2.3 cm en lóbulo tiroideo izquierdo con múltiples adenopatías calcificadas en cadena yugular izquierda y dos adenopatías de baja densidad en cadena yugular derecha, sin hallazgos a nivel de otros órganos. Se solicita estudio genético del protooncogen RET, hallándose la mutación M918T en heterocigosis en el exón 16 del gen RET, que confirma el diagnóstico de MEN 2B. Con la sospecha de carcinoma medular de tiroides se procede a tiroidectomía total con vaciamiento cervical. Intraoperatoriamente objetivan una masa tumoral que se extiende a estructuras vecinas, tales como esófago, de manera que no es posible la resección completa. Se dejan dos glándulas paratiroides *in situ*. En la anatomía patológica se confirma un carcinoma medular de tiroides que afecta a ambos lóbulos, que infiltra la cápsula y se extiende a partes blandas, así como metástasis ganglionares derechas e izquierdas, con extensión extranodal.

A las 48 horas de la intervención se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis inicial de 2 mcg/Kg/día. Mantiene calcemia y paratohormona en rango normal en todo momento. A los dos meses de la intervención se inicia tratamiento con imatinib por parte del Servicio de Oncología Infantil, dada la imposibilidad de resección tumoral completa. En el seguimiento posterior se objetiva una calcitonina a los 4 meses de la cirugía que persiste alta, de 671 pg/mL (<8.4), a pesar del tratamiento.

Se realiza posteriormente estudio genético a ambos padres, que resulta negativo, tratándose pues de una mutación de novo.

DISCUSIÓN:

En la mayoría de los pacientes afectados de MEN 2B, y a diferencia del MEN 2A, la mutación del RET suele presentarse *de novo*, como es el caso de este paciente. Este hecho dificulta enormemente el diagnóstico precoz del síndrome, al carecer de antecedentes familiares. Por ello el fenotipo cobra gran importancia en estos pacientes, constituyendo la única pista para poder hacer un diagnóstico precoz. Como hemos visto empieza a manifestarse incluso desde el nacimiento, con la aparición de los neuromas mucosos como primer signo. Al tratarse de una entidad tan infrecuente, las lesiones muco-

sas pueden no asociarse a esta patología o incluso pasar desapercibidas a los ojos del pediatra y por ello es muy importante conocerla ^(4,5). El diagnóstico precoz es esencial, ya que la resección total supone el único tratamiento curativo del CMT, que aparecerá en el 100% de los casos, y nos permitiría realizar tiroidectomía profiláctica temprana.

La edad a la que se debe realizar la tiroidectomía en los MEN 2 depende del riesgo que entraña cada mutación de desarrollar un CMT más o menos precoz y/o agresivo. Las mutaciones descritas hasta ahora en el MEN 2B se encuentran en los exones 14, 15 y 16 del protooncogen RET, y se asocian a CMT especialmente agresivos. La edad de aparición es variable en cada mutación concreta. La que se halló en este paciente, M918T en el exón 16, es la más frecuente (95 % de los MEN 2B), y se han descrito CMT incluso por debajo del año de edad. Las recomendaciones actuales indican tiroidectomía profiláctica antes de los 12 meses de vida en los pacientes con la mutación descrita ⁽⁶⁾.

Como ya hemos comentado, el único tratamiento curativo del CMT es la extirpación total del mismo, siendo éste resistente a quimioterapia y radioterapia. Existen fármacos inhibidores de la tirosin kinasa que se utilizan desde hace pocos años y parecen haber demostrado, aunque no la curación, sí la estabilización de este tipo de neoplasias, aunque aún faltan estudios de supervivencia a largo plazo. ^(2,7,8). En este caso se inició tratamiento con un inhibidor de la tirosin kinasa (imatinib) y posterior seguimiento por el Servicio de Oncología Infantil.

CONCLUSIONES:

Debemos sospechar, pues, un síndrome MEN tipo 2B en todo paciente que presente ganglioneuromas orolabiales, conjuntivales o intestinales, especialmente si se asocian con hábito marfanoide. Los neuromas representan el rasgo más característico y también más precoz, pues pueden estar presentes al nacimiento o aparecer durante el primer o segundo año de vida. En todo paciente que los presente debemos realizar estudio genético de RET aunque carezca de historia familiar, pues la mayoría de mutaciones se presentan de novo y cursan con gran agresividad.

Referencias Bibliográficas

1. Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer*. 2010 Sep;9(3):449-57.
2. Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol*

- Metab. 2010 Jun;24(3):371-87
3. Jacobs JM, Hawes MJ. From eyelid bumps to thyroid lumps: report of a MEN type IIb family and review of the literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2001 May;17(3):195-201.
 4. Sallai A, Hosszú E, Gergics P, Rácz K, Fekete G. Orolabial signs are important clues for diagnosis of the rare endocrine syndrome MEN 2B. Presentation of two unrelated cases. *Eur J Pediatr.* 2008 Apr;167(4):441-6.
 5. Lee MJ, Chung KH, Park JS, Chung H, Jang HC, Kim JW. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B: Early Diagnosis by Multiple Mucosal Neurofibroma and Its DNA Analysis. *Ann Dermatol.* 2010 Nov;22(4):452-5
 6. Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jun 30;322(1-2):2-7.
 7. Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JW, Smit JW. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2012 Jan;23(1):10-8.
 8. Cabanillas ME, Hu MI, Durand JB, Busaidy NL. New molecular targeted therapies in thyroid cancer. *Anticancer Drugs.* 2006 Sep;17(8):869-79.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Diagnóstico inusualmente precoz de diabetes MODY-3 condicionado por la obesidad.

Unusual early onset of MODY-3 mediated by obesity

E. Martín-Campagne¹, C. Roa-Llamazares², M. J. Ballester-Herrera¹, E. Palomo-Atance¹, P. Giralt-Muiña¹, Grupo De Genética Molecular Humana

*Facultad de Medicina de Albacete.

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Ciudad Real.

²Endocrinología y Nutrición. Hospital Santa Bárbara. Puertollano, Ciudad Real

Resumen

La diabetes MODY-3 se manifiesta normalmente después de la pubertad. Existen distintos factores que condicionan su inicio clínico. Se presenta el caso de un niño obeso con diagnóstico de MODY-3 a los 6 años y medio. Entre los condicionantes que influyen en el comienzo precoz observamos la herencia materna, la exposición intraútero a hiperglucemia y un genotipo de riesgo. Además, la resistencia insulínica asociada a la obesidad puede haber desencadenado un inicio de la diabetes a una edad tan temprana.

Palabras clave: MODY-3, obesidad, hipótesis del acelerador.

Abstract

MODY-3 is most often diagnosed after puberty. There are several determinants that modify its clinical onset. We present an obese boy with diagnosis of MODY 3 at the age of 6 years and a half. The factors that condition the early age of development are maternal inheritance, intrauterus exposure to hyperglycemia and a risk genotype. Besides, insulin resistance associated to obesity may have provoked an earlier onset of diabetes.

Key Words: MODY-3, obesity, accelerator hypothesis.

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica relativamente frecuente en la edad pediátrica. Puede existir un defecto en la secreción de insulina o en su acción ⁽¹⁾. En la infancia, la forma más frecuente es la diabetes tipo 1, autoinmunitaria, que engloba el 80-90% de los casos ⁽²⁾. La diabetes monogénica tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) representa alrededor del 5% y cursa también con insulinopenia ⁽³⁾. En la diabetes tipo 2 predomina la resistencia a la insulina. Se ha observado un aumento llamativo de la incidencia de diabetes tipo 2 en la infancia y sobre todo en la adolescencia ⁽⁴⁾. Este incremento ha ocurrido de forma paralela al aumento de la prevalencia de obesidad en la población infanto-juvenil ⁽⁵⁾. Sin embargo, no sólo han aumentado los casos de diabetes tipo 2, la incidencia de diabetes tipo 1 ha experimentado un claro crecimiento en los últimos años, con diagnóstico cada vez a edades más tempranas ⁽⁶⁾. En 2001 Wilkin ⁽⁷⁾ expone la hipótesis del acelerador que intenta explicar el aumento de ambos tipos de diabetes en las sociedades más desarrolladas. Según esta hipótesis, se difuminan las fronteras entre diabetes tipo 1 y 2. El exceso de peso sería el elemento clave en la fisiopatología de ambas, cuya presentación en el tiempo dependería de una mayor o menor susceptibilidad genética. El sobrepeso conlleva una resistencia insulínica con el desarrollo de hiperglucemia. La hiperglucemia provoca un estado de glucotoxicidad, con aumento de la apoptosis y disfunción progresiva de la célula beta pancreática y consecuentemente insulinopenia. En niños genéticamente predispuestos a desarrollar diabetes autoinmune, una rápida ganancia ponderal en el primer año de vida puede condicionar un comienzo más precoz de la diabetes ⁽⁸⁾.

La diabetes tipo MODY presenta una herencia autosómica dominante, con al menos 3 generaciones afectas y comienzo habitualmente antes de los 25

Correspondencia:

E. Martín-Campagne

Endocrinología Pediátrica

Hospital General Universitario Ciudad Real

E-mail: emcampagne@yahoo.es

Tiempo (minutos)	Glucosa (mg/dl)	Insulina (UI/ml)
0	120	8,8
30	205	17,2
60	202	15,3
120	323	17,5

Tabla 1. Factores condicionantes.

años. Es una diabetes monogénica, habiéndose implicado al menos 6 genes diferentes. Uno de estos genes codifica una enzima glucolítica, la glucoquinasa, que actúa como sensor de la glucosa en la secreción de insulina (su mutación provoca MODY-2). El resto de genes implicados codifican factores de transcripción de la célula beta pancreática. En la MODY-3 existe una mutación en heterocigosis en el gen que codifica el factor nuclear hepático 1alfa (HNF-1alfa), que se expresa en hígado, riñón, intestino e islotes pancreáticos. La característica común de los distintos tipos de MODY es la disfunción de la célula beta pancreática, con la consecuente insulinoopenia. Esta diabetes suele cursar sin obesidad y raramente existe resistencia a la insulina⁽⁹⁾. En la edad pediátrica la forma más frecuente es la MODY-2 y en los adultos la MODY-3, diagnosticándose generalmente por encima de los 18 años. La diferencia entre ambas es fundamental, ya que los pacientes con MODY-3 presentan un defecto en la secreción de insulina más grave, con mayor riesgo de complicaciones microvasculares y mayor necesidad de tratamiento con antidiabéticos orales o insulina⁽¹⁰⁾.

Presentamos el caso de un niño obeso de 6 años y medio con diagnóstico de MODY-3. La resistencia a la insulina asociada al exceso de peso puede haber actuado como acelerador de la disfunción de la célula beta pancreática en este niño y condicionar el inusual diagnóstico tan precoz de la diabetes MODY-3.

CASO CLÍNICO

Niño de 6 años y medio que consulta por obesidad. Se encuentra asintomático. En la encuesta nutricional se detectan malos hábitos alimentarios. Refiere hacer ejercicio físico moderado (gimnasia escolar y juegos habituales de su edad). Entre los antecedentes familiares destaca un embarazo de 39+5 semanas de edad gestacional con diabetes materna en tratamiento insulínico. Cesárea por macrosomía y oligoamnios. Peso de recién nacido: 3.840 g (P90). Longitud de recién nacido: 50 cm. (P50). Perímetro cefálico de recién nacido: 35 cm. (P50). Período neonatal normal. No enfermedades previas de interés. Como antecedentes familiares

presenta unos padres con sobrepeso. La madre además padece diabetes desde los 14 años, clasificada en su inicio erróneamente como tipo 1 y hace unos meses como MODY-3, con confirmación genética. En la exploración física presenta un peso de 44,100 Kg (>>P97), una talla de 130,5 cm. (P97) y un índice de masa corporal (IMC) de 25,9 Kg/m² (>>P97) (+4 desviaciones estándar). La tensión arterial es de 120/80 mmHg. La exploración general es normal, excepto la presencia de obesidad troncular y acantosis *nigricans* axilar y cervical. Desarrollo genital en estadio de Tanner 1. *Exploraciones complementarias*: Hemograma y Bioquímica normales. Hormonas tiroideas normales. Colesterol total: 204 mg/dl, HDL-colesterol: 58 mg/dl, LDL-colesterol: 133 mg/dl, Triglicéridos: 66 mg/dl. Hemoglobina glicosilada (HbA1c): 6,5%. Sistemático de orina sin alteraciones. Sobrecarga oral de glucosa (SOG) (Tabla 1): diagnóstica de diabetes. Anticuerpos anti-glutámico descarboxilasa (anti-GAD), anti-tirosina fosfatasa 2 (anti-IA2) y anti-insulina: negativos. Péptido C: 1,2 ng/ml. En el estudio genético se demuestra la mutación V133M en heterocigosis en el gen HNF-1 alfa (mutación de sentido erróneo en el exón 2). Genotipo compatible con diabetes MODY-3. *Evolución*: se planifica tratamiento higiénico-dietético para pérdida ponderal. A los 8 años, con IMC de 24,3 Kg/m² y HbA1c de 7% se inicia tratamiento con Glibenclamida 2,5 mg/24 horas. Tras 2 meses de tratamiento bien tolerado, presenta un aumento del IMC a 26,4 Kg/m² y un descenso de la HbA1c a 5,6%.

DISCUSIÓN

La expresión clínica de la diabetes MODY-3 tiene una amplia variabilidad inter e intrafamiliar. Normalmente se manifiesta después de la pubertad, sin embargo existen condicionantes genéticos y ambientales que modulan su inicio clínico^(10,11). Se presenta el caso de un niño obeso con diagnóstico de MODY-3 a los 6 años y medio. Se analizan las distintas circunstancias que han podido contribuir a un comienzo tan precoz de la diabetes.

En los portadores de mutación en HNF-1alfa heredada por vía materna, la expresión clínica de la

diabetes es más precoz y más grave, con mayor probabilidad de requerir insulina. Además, si la diabetes materna se diagnosticó antes del embarazo, la edad de presentación en los descendientes afectados se adelanta hasta 10 años. La exposición fetal intrauterina a la hiperglucemia materna provoca alteración de la masa o la función de las células beta pancreáticas y modula la penetrancia de las mutaciones HNF-1alfa^(11,12). Los portadores de mutación HNF-1 alfa expuestos a hiperglucemia intraútero presentan un mayor peso al nacimiento y un índice de masa corporal más elevado^(12,13).

El gen HNF-1alfa comprende 3 dominios funcionales: el N-terminal, que interviene en la dimerización de las proteínas y que incluye el exón 1; otro de unión al ADN que incluye los exones 2 y 3 y el C-terminal, que interviene en la transactivación e incluye los exones 4-10. Se han identificado más de 150 mutaciones del gen de HNF-1alfa que causan MODY-3. Un tercio de estas mutaciones son deleciones, inserciones o sustituciones de nucleótidos que interrumpen el marco de lectura creando una proteína aberrante (mutaciones truncadas o *truncating mutations*). Los otros dos tercios son sustituciones de nucleótidos que modifican un aminoácido crítico de la proteína (mutaciones de sentido erróneo o *missense mutations*). Las *missense mutations* predominan en los dominios de dimerización y unión al ADN y las *truncating mutations* en el de transactivación⁽¹⁴⁾. Hay autores que no han encontrado relación entre el tipo ni la localización de la mutación con la precocidad de la expresión clínica o la gravedad de la diabetes. Postulan que no existe relación entre la gravedad del fenotipo y la naturaleza de la mutación^(11,15). Sin embargo, un estudio reciente que incluye 356 pacientes con MODY-3 con 169 diferentes mutaciones del HNF-1alfa, explica parte de la variabilidad en la expresión clínica en función del tipo y la localización de las mutaciones. Las missense mutations localizadas en los exones 1-6 y, más concretamente, aquéllas que ocurren en los dominios de dimerización o unión al ADN se asocian con una menor edad al diagnóstico que las que afectan al dominio de transactivación⁽¹⁴⁾.

Al revisar en nuestro paciente los factores que influyen en un comienzo más precoz de la diabetes observamos la herencia materna, el diagnóstico pregestacional en la madre con exposición a hiperglucemia intraútero y peso elevado al nacimiento. Así mismo, presenta la mutación V133M en el exón 2, tratándose de una mutación de sentido erróneo (missense mutation) en el dominio de unión al ADN, asociada con comienzo clínico a una edad más temprana.

En individuos normoglucémicos portadores de la mutación HNF-1alfa no se ha observado resistencia a la insulina⁽¹⁶⁾. Antes del desarrollo de hiperglucemia

presentan glicosuria y aumento de la sensibilidad a la insulina que consigue mantener una normoglucemia a pesar de la reducción de la función de la célula beta⁽¹⁷⁾. Factores exógenos como la obesidad y el sedentarismo afectan a la sensibilidad a la insulina y tienen relevancia en la edad de inicio de la diabetes⁽¹¹⁾. De hecho, aunque controvertida^(18,19), la hipótesis de Wilkin propone que la insulinorresistencia asociada al exceso de peso actuaría como acelerador de la apoptosis y disfunción de la célula beta con la consecuente insulinopenia⁽⁷⁾.

En la exploración física de nuestro paciente destaca la obesidad y un signo de insulinorresistencia, la acantosis nigricans. Además de presentar en la SOG cifras diabetógenas, tiene ya a los 6 años y medio una HbA1c de 6,5%, recientemente incluida como criterio diagnóstico de diabetes⁽²⁰⁾. Como conclusión, aparte de los otros factores mencionados, la resistencia insulínica asociada a la obesidad puede haber desencadenado un inicio tan precoz de la diabetes. La promoción de un estilo de vida saludable, con adecuados hábitos alimentarios y el fomento del ejercicio físico resultan imprescindibles en la prevención de la verdadera epidemia actual que supone la obesidad en la población infantil.

Referencias Bibliográficas

1. Barrio R. Diabetes mellitus en la edad pediátrica: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y MODY. *Endocrinol Nutr* 2004; 51 (Spl2): 31-7.
2. Atkinson MA, MacLaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1428-36.
3. Fajans SS, Bell GI, Polonski KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971-9.
4. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 401-4.
5. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 13 (Suppl 6): 1385-94.
6. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873-876.
7. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 914-922.
8. Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: tes-

- ting the “accelerator hypothesis”. *Diabet Med* 2005 Feb; 22(2): 144-51.
9. Casamitjana R, Oriola J. Exploración clínica, funcional y molecular de la diabetes tipo MODY en la práctica clínica. *Endocrinol Nutr* 2004; 51(Supl 2): 16-21.
 10. Costa A, Bescós M, Velho G, Chèvre JC, Vidal J, Sesmilo G et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 380-6.
 11. Klupa T, Warram JH, Antonellis A, Pezzolesi M, Nam M, Malecki MT et al. Determinants of the development of diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young-3) in carriers of HNF-1 α mutations. *Diabetes Care* 2002; 25: 2292-301.
 12. Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellards S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1 α gene mutation carriers. *Diabetes Care* 2002; 25: 2287-91.
 13. Estalella I, Rica I, Pérez de Nanclares G, Bilbao JR, Vázquez JA, San Pedro JI et al. Mutations in GCK and HNF-1 α explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Oct; 67(4): 538-46.
 14. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valéro R, Gautier JF, Larger E et al. 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.
 15. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 2001; 50(Suppl1): 94-100.
 16. Vaxillaire M, Pueyo ME, Clément K, Fiet J, Timsit J, Philippe J et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic and nondiabetic subjects with HNF-1 α (MODY 3) mutations. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 609-18.
 17. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M et al. β -Cell dysfunction, insulin sensitivity and glycosuria precede diabetes in Hepatocyte Nuclear Factor-1 α mutation carriers. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1751-6.
 18. O’Connell MA, Donath S, Cameron FJ. Major increase in type 1 diabetes-no support for the accelerator hypothesis. *Diabet Med* 2007; 24(8): 920-3.
 19. Booker C. The accelerator hypothesis: insulin resistance as the central cause of type 1 and type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(1): 210-1.
 20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S62-9.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Displasia septo-óptica de presentación neonatal.

The onset of septo-optic dysplasia in the neonatal period

Inés Costa Alcácer¹, M^a José López García², M^a Antonia Moreno Ruiz¹,
Elena Lucas Sáez¹, Eladio Ruiz González¹, José Vizuete Del Río³

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Manises. Manises, Valencia

²Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

³Radiología. Hospital Dr. Peset. Valencia

Resumen

La Displasia Septo-óptica (DSO) o Síndrome de Morsier se caracteriza por hipoplasia del nervio óptico, alteraciones de la línea media cerebral e insuficiencia hipofisaria. Se presenta el caso de una lactante que debuta al mes de vida con diabetes insípida, hipotirodismo central y nistagmus, y se revisan los conocimientos actuales sobre la enfermedad. Se concluye la importancia del diagnóstico precoz.

Palabras clave: Displasia septo-óptica, Síndrome de Morsier, Hipopituitarismo, Hipoplasia del nervio óptico, Septum pellucidum, Retraso psicomotor.

Abstract

Septo-optic dysplasia (SOD) also referred to as Morsier Syndrome is characterized by two of the classic triad features: optic nerve hypoplasia (ONH), midline brain defects and pituitary hormone insufficiency. An infant who presented at one month of age diabetes insipidus, hypothyroidism and nystagmus is reported. Current knowledge about the disease is revised. The importance of an early diagnosis can be concluded.

Key Words: *Septo-optic dysplasia, De Morsier Syndrome, Hypopituitarism, Optic nerve hypoplasia, Septum pellucidum, Developmental delay.*

Correspondencia:

Inés Costa Alcácer

Servicio de Pediatría

Hospital de Manises

Avda. Generalitat Valenciana 50, 46940, Manises, Valencia

E-mail: icosta@hospitalmanises.es

E-mail: inescostaalcacer@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de De Morsier o displasia septo-óptica (DSO) es un trastorno clínicamente heterogéneo, caracterizado por alteraciones en la línea media cerebral, atrofia óptica e insuficiencia hipofisaria. Su incidencia oscila entre 6.3 a 10.9 casos por 100.000 habitantes/año^(1,2) y ocurre por igual en ambos sexos⁽³⁾. Reeves en 1941, describió la relación entre hipoplasia del nervio óptico (HNO) y ausencia de septum pellucidum⁽⁴⁾, y posteriormente De Morsier (1956) acuña el término del síndrome⁽⁵⁾. Hoyt, en 1970, detecta una elevada prevalencia de trastornos hipotálamo-hipofisarios en estos pacientes⁽⁶⁾ destacando el déficit de somatotropina en primer lugar seguido del resto de hormonas (ACTH, TSH, gonadotrofinas y ADH). La edad al diagnóstico y las manifestaciones clínicas son muy variables en función del grado de afectación y el índice de sospecha. Se describe un caso de diagnóstico en época neonatal y se resalta la importancia de su sospecha ante manifestaciones precoces.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: Lactante, niña de 1 mes que consulta en urgencias de pediatría por irritabilidad y rechazo alimentario.

Antecedentes personales: 1^a gestación de 41 semanas, controlada sin patología. No consumo de fármacos, tabaco, alcohol ni drogas. Serologías negativas salvo inmune a rubeola, y cribado de estreptococo grupo B negativo. Presentación cefálica. Se practicó cesárea urgente ante sufrimiento fetal. Apgar 8/10. Reanimación con ventilación positiva intermitente durante 10 segundos. pH de cordón: 7.07. Peso: 2.725 gramos (SDS= -1,56); longitud: 48 cm (SDS= -1,33) y perímetro craneal: 32.5 cm (SDS= -2,08). Las pruebas metabólicas fueron normales.

A las 34 h de vida presentó un episodio de hipoglucemia sintomática que cedió con bolo de 200 mg/kg de glucosa IV, por lo que ingresó en Centro Neonatal. A pesar de alimentación con lactancia artificial, mantuvo glucemias límite (40-45 mg/dL) en los 3-4 días siguientes, con normalización posterior de las mismas. Se realizó: hemograma normal. Bioquímica: Glu= 41 mg/dL; Ca: 8 mg/dL. Na= 145 mEq/L; K= 6.1 mEq/L. Equilibrio ácido-base venoso: pH= 7.31; HCO₃= 22.9. Los niveles de insulina= 6 uUI/mL (vn 3-20 uUI/mL) y cortisol = 1.6 ug/dL (vn 1-24 mg/dL) se consideraron normales. Quedó pendiente la determinación de TSH y T4-L. Ecografía suprarrenal normal. Se decidió alta para seguimiento en consultas externas.

Antecedentes familiares: Madre de 26 años, talla de 160 cm; padre de 28 años, talla de 177 cm, ambos sanos. Talla diana: 162 cm (-0.22 SDS). No patologías de interés en el resto de familiares.

Historia actual: Al mes de vida fue remitida al hospital por su pediatra por presentar desde hacía 5 días, irritabilidad asociada a aparente avidez por las tomas, quedando saciada con ingestas muy pequeñas. Afebril. Diuresis normal. No otros síntomas.

Exploración clínica: P= 3.400 gramos (SDS= -1,53); L= 50 cm (SDS= -1,72); PC= 36.5 cm; frecuencia cardiaca= 130 lpm; tensión arterial= 70/31 mmHg; Saturación de O₂= 100%; frecuencia respiratoria= 42 rpm. Buen aspecto general, aunque irritabilidad; buena coloración e hidratación. No rasgos dismórficos. Ligera hipotonía troncular. No fijaba la mirada y presentaba un nistagmus rotatorio. Reflejo rojo normal. Pupilas isocóricas, prácticamente arreactivas. Fontanela anterior normotensa y fontanela posterior 1 cm. Auscultación cardiaca: soplo sistólico I/VI en borde esternal izquierdo. Auscultación pulmonar normal. Palpación abdominal normal. Genitales normales de niña.

Exploraciones complementarias:

Fondo de ojo: papilas hipoplásicas; normalidad en área macular y reflejo foveal.

Glucosa: 85 mg/dL. Na: 153 mEq/L; K= 5.4 mEq/L; Osmolaridad plasmática: 293 mOsm/kg. TSH= 4.5 mUI/mL; T4L= 0.68 ng/dL.

Volumen de diuresis 5-8 ml/kg/h. Densidad de la orina < 1.005; osmolaridad urinaria: 131 mOsm/L.

La osmolaridad plasmática superior a la urinaria con un volumen alto de diuresis y la hipernatremia orientaron a la diabetes insípida. Las cifras de T4-L bajas con TSH normal sugerían hipotiroidismo central. El antecedente de hipoglucemia podía corresponder a un déficit de GH o de ACTH. Se diagnosticó de panhipopituitarismo; se inició tratamiento sustitutivo hormonal y se completó estudio de imagen.

Los hallazgos en la RNM cerebral fueron (figura 1 y figura 2): agenesia del septum pellucidum con hipoplasia del quiasma y nervios ópticos. No se identificaba el brillo de la neurohipófisis. La adenohipófisis era pequeña. Se apreciaban imágenes de agiria y microgiria. Diagnóstico: síndrome de De Morsier.

Se realizó estudio molecular del gen HESX1 (Laboratorio Imegen de Valencia). Metodología: extracción del ADN genómico; amplificación mediante PCR de los exones codificantes y de las regiones intrónicas flanqueantes del gen; preparación de las reacciones de secuenciación del ADN y electroforesis capilar. Análisis bioinformático de las secuencias obtenidas por comparación con la secuencia de referencia NG-008241.1. No se detectó ningún cambio con asociación clínica en las secuencias analizadas del gen.

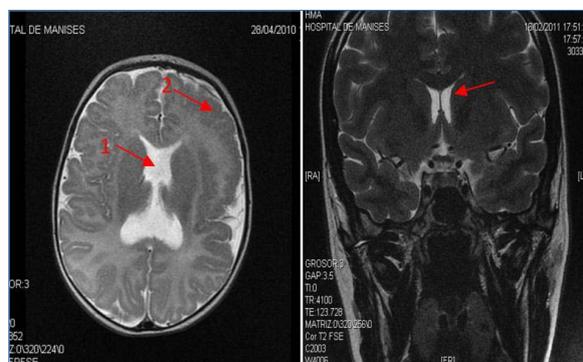


Figura 1. RNM cerebral T2.

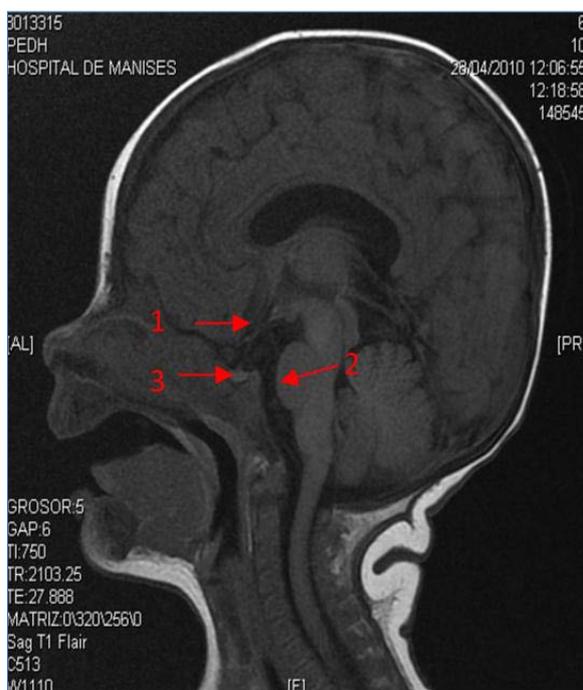


Figura 2. RNM cerebral T1.

EVOLUCIÓN

Diabetes insípida central:

Con 1 mes de vida se pautó tratamiento con desmopresina intranasal, inicialmente a dosis de 0.25 mcg cada 12 horas; se incrementó hasta 0.7 mcg cada 12 horas. Se normalizaron tanto el volumen de diuresis (2-3 ml/kg/h), como la osmolaridad sanguínea (270 mOsm/kg), urinaria (284 mOsm/L), natremia (140 mEq/L) y densidad de la orina (1015-1025). A pesar de ello, se encontraron problemas con la administración intranasal, ya que existía gran variabilidad en el volumen de diuresis. A las 2 semanas, se decidió cambiar a administración vía oral, con lo que se consiguieron valores de diuresis más estables. En la actualidad, con 19 meses, requiere 45 mcg/12 horas de desmopresina oral.

Hipotiroidismo secundario:

En la valoración inicial, presentaba valores de T4-L bajos (0.68 ng/dL) con cifras de TSH normales (4.5 μ UI/mL), (tabla 1). Al mes y medio de edad se inició tratamiento con 10 μ g/día de levotiroxina oral (2.6 μ g/kg/día), ajustando dosis en función de controles periódicos de niveles de hormonas tiroideas.

No presentó síntomas de hipotiroidismo salvo estreñimiento al cuarto mes, tratado con sales de magnesio vía oral (4 gramos/día durante 15 días) y aportes de fibra en los cereales.

Actualmente toma 25 μ g/día de hormona tiroidea.

Hipocortisolismo:

Dados los valores normales de cortisolemia (15.6 μ g/dL), y cortisoluria (10.7 μ g/24h) iniciales, se decide no dar tratamiento corticoideo sustitutivo; sin embargo, al tercer mes, coincidiendo un proceso intercurrente de bronquiolitis y cifras de cortisolemia de 1 μ g/dL se inició tratamiento con hidrocortisona oral a 10 mg/m²/día.

No ha presentado aspecto cushinoide en ningún momento y los controles de iones, equilibrio ácido-base, glucemias y tensión arterial siempre han sido normales. En 5 ocasiones, por procesos de infecciones respiratorias febriles, se ha triplicado la dosis durante 3 ó 4 días.

Déficit de GH:

Durante los primeros 9 meses de vida, la velocidad de crecimiento fue normal con talla en P25-50 (figura 3). A partir de esta edad presentó disminución de la misma. Las determinaciones de IGF-1 en varias ocasiones, han sido bajas (< 25 ng/mL).

En la actualidad, a los 19 meses, tiene una talla de 73.5 cm (-2.03 SDS), con una velocidad de crecimiento de 6.5 cm/año en los últimos 12 meses; pesa 8.960 gramos (-1.43 SDS) (figura 3) (7); el IMC

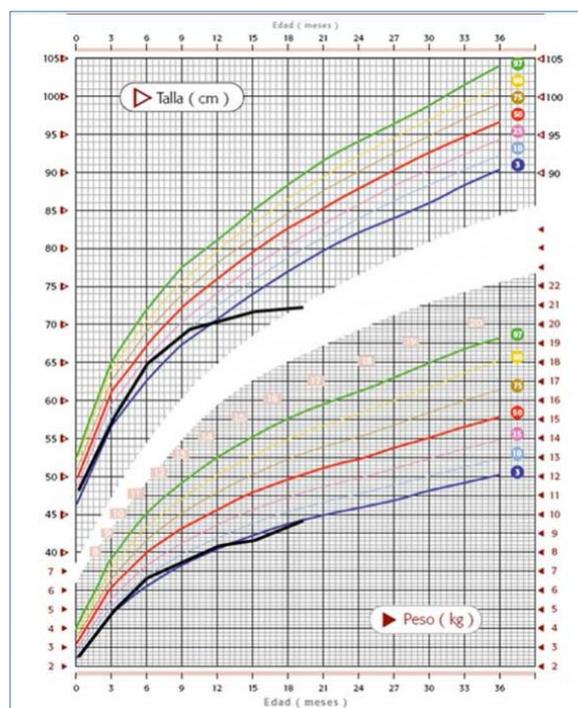


Figura 3. Curvas de percentiles de peso y talla.

Edad	TSH (0.35-5.5 mUI/ml)	T4L (0.9-1.7 ng/dL)	Cortisolemia (1-24 mcg/dL)	ACTH (2.5- 54.3 pg/mL)	IGF-1 (45-330 ng/mL)	GH (0.7-3.9 ng/mL)	PRL (5.9- 63.3 ng/mL)
5 días			1.6				
1 mes	4.5	0.68	15.6		54.7	3.6	87
2 mes	1.62	1.04	1	11.1			
3 mes	1.6	1.06		16	33		
5 mes	0.3	1.16	2.5				
9 mes	0.032	1.5	23.6				
12 mes			19	22.9	<25		
15 mes	0.13	1.22	0.7		<25	1.74	20
19 mes	0.15	1.12	1	<5	<25		16.7

Tabla 1. Evolución de los valores hormonales.

es de 16.5; en la RX de carpo la edad ósea es de 12 meses; se ha iniciado tratamiento con GH a dosis de 0.025 mg/kg/día.

Afectación Ocular: Desde la exploración al mes de vida y en las siguientes observaciones, presentó ausencia de fijación de la mirada, no seguía estímulos luminosos, continuó con movimientos oculares giratorios y las pupilas fueron siempre arreactivas. Se realizaron potenciales evocados visuales (PEV Flash) en varias ocasiones y se concluyó que existía un déficit importante de visión.

Acude una vez por semana a la ONCE, donde realiza ejercicios de estimulación visual.

Afectación neurológica: en las exploraciones se observó retraso psicomotor desde el inicio, con hipotonía troncular, dificultad para elevar la cabeza en prono y retraso en sedestación. Acude a estimulación precoz y rehabilitación con mejoría importante. A los 19 meses, dice varias palabras y oye bien. Comienza a dar pasos con apoyo.

Se apreció plagiocefalia que precisó ortesis durante 4 meses.

A los 12 meses tuvo una convulsión febril, a partir de la cual se inició tratamiento anticonvulsivo con ácido valproico que todavía se mantiene. No ha vuelto a convulsionar.

Otros problemas asociados:

Durante los 2 primeros meses de vida en los análisis realizados se encontró ligera alteración de las enzimas hepáticas compatibles con proceso de colestasis, que se resolvió espontáneamente.

En la ecocardiografía realizada por el hallazgo de soplo, se encontró una CIA tipo foramen oval permeable.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El interés de esta comunicación radica, en la precocidad diagnóstica del síndrome, en su forma de presentación con importante grado de afectación y en la evolución poco frecuente de sus diferentes déficits hormonales. La paciente presenta la triada completa de la DSO, que comprende agenesia o hipoplasia de estructuras de la línea media cerebral, HNO e hipopituitarismo, lo cual es referido por la literatura en un 30% de los casos. La asociación de sólo dos de estas alteraciones ocurre con mayor frecuencia, alrededor de un 60%; siempre está presente la HNO asociada bien a un algún grado de insuficiencia hipofisaria o bien a una ausencia de *septum pellucidum*⁽⁸⁾.

La incidencia de la DSO, como ya queda referido, es escasa y sus manifestaciones muy variables, dependiendo de las estructuras cerebrales dañadas y de la edad de presentación. El diagnóstico en la época neonatal es extremadamente raro debido a la ausencia de clínica característica. Puede tratarse de un recién nacido normal de peso y talla⁽⁹⁾ que presente clínica de hipoglucemia ligada o no a otras manifestaciones precoces del déficit de GH, al igual que lo ocurrido en nuestra paciente. Posteriormente, los signos y síntomas orientadores hacia esta alteración suelen estar en relación con los trastornos visuales (nistagmus pendular o rota-

torio, incapacidad para fijar la mirada, estrabismo y variable déficit de visión, que va desde mínima afectación a ceguera completa en el 25%-50%). En nuestro caso el signo guía fue la poliuria (al mes de edad) que condujo al diagnóstico del primer déficit hormonal (diabetes insípida), pero al mismo tiempo se había detectado nistagmus y ausencia de fijación de la mirada. El estudio de fondo de ojo mostró la hipoplasia de papila, bilateral, forma de afectación más frecuentemente referida en la bibliografía⁽⁹⁻¹²⁾.

Entre los déficits hormonales asociados, el más habitualmente descrito en todos los estudios es el de GH (64-70%), seguido de hipotiroidismo (34-43%), insuficiencia suprarrenal (17-27%) y diabetes insípida (4-5%). Existe hiperprolactinemia hasta en un 62%^(13, 14). Nuestra paciente en el momento actual los asocia todos; sin embargo su presentación clínica no parece la más habitual. El déficit referido en la bibliografía como el más raro fue el primero en diagnosticarse, y el más frecuente asociado (déficit GH), el último. Hasta los 9 meses de vida no hubo enlentecimiento de la velocidad de crecimiento (figura 3).

La realización de la RNM en este síndrome no es fundamental para el diagnóstico, sin embargo es muy útil para estudiar las alteraciones orgánicas asociadas al mismo. Las imágenes de la paciente mostraron, además de la afectación de la vía óptica, la ausencia de *septum pellucidum*, dilatación ventricular (astas laterales con característica forma cuadrada), ausencia de neurohipófisis y trastornos del desarrollo cortical como polimicrogiria. En otros casos publicados se ha observado además ausencia de cuerpo calloso, atrofia cerebelosa, quistes cerebrales, y heterotopias neuronales⁽⁹⁾.

En la evolución clínica neurológica, son frecuentes los trastornos del aprendizaje y retraso del desarrollo (60%) que se suelen relacionar con anomalías del *septum pellucidum*⁽¹⁵⁾, HNO bilateral, hipotiroidismo e hipoplasia del cuerpo calloso^(3, 14). Puede haber también pacientes asintomáticos. Está descrita la existencia de convulsiones, que aparecen en el 25-30% de los casos y se asocian a trastornos del desarrollo cortical. En el caso que se presenta, se fue objetivando a lo largo de los primeros meses un retraso psicomotor, probablemente incrementado por la ceguera. Posteriormente al año de vida tuvo un episodio de convulsión febril.

Otros síntomas clínicos asociados a la DSO, tales como obesidad, trastornos del sueño, sordera y alteraciones en la termorregulación^(3, 13, 16) no los hemos observado hasta el momento actual. Algunos como autismo, pubertad precoz o retraso en la misma, se evaluarán cuando alcance la edad adecuada.

Aunque el pronóstico depende del compromiso de las estructuras afectadas, la precocidad en el diagnóstico es un factor clave, ya que los déficits hormonales no tratados afectan al neurodesarrollo y además exponen al paciente a un riesgo de hipoglucemia, crisis suprarrenales, y en consecuencia, muerte^(3, 10, 17, 18).

La forma de presentación en general es esporádica y los casos familiares son raros. En los últimos años, se han descubierto genes cuya mutación causa DSO. El más frecuentemente implicado es el HESX1 (3p21.1-21.2)⁽¹⁹⁾, aunque también existen otros como SOX2 y SOX3⁽²⁰⁾. Sin embargo en menos del 1% de los pacientes se ha podido identificar las anomalías genéticas, lo que hace lógico pensar que en la patogenia están involucrados otros factores. Se ha encontrado asociación con el abuso de alcohol y drogas en el embarazo y con la edad materna joven^(3, 20).

En conclusión, el diagnóstico de DSO debe sospecharse ante un paciente con alteraciones visuales (nistagmus) asociadas a algún signo de déficit hormonal o a retraso psicomotor. El reconocimiento temprano de la enfermedad es fundamental para prevenir la muerte súbita y aportar el tratamiento adecuado. Dado que la disfunción endocrina parece ser progresiva, es muy importante su seguimiento por el endocrinólogo pediatra, como parte de un enfoque multidisciplinar, para optimizar el crecimiento y desarrollo a lo largo de la vida de estos niños.

Referencias Bibliográficas

1. Mehta A, Gevers E, Dattani M. Congenital disorders of the hypothalamo-pituitary-somatotrope axis. En: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 6ª ed. Brook C, Clayton P, Brown R. Eds. 2009. Wiley-Blackwell. Pp: 60-105.
2. Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr* 2006; 148: 85-88.
3. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *European Journal of Human Genetics* 2010; 18: 393-397.
4. Reeves DL: Congenital absence of the septum pellucidum. *Bull John Hopkins Hosp* 1941; 69: 61-71
5. De Morsier G. Studies on malformation of cranio-encephalic sutures. III: Agenesis of the septum pellucidum with malformation of the optic tract. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1956; 77: 267-92.
6. Hoyt WF, Kaplan SL; Grumbach MM, Glaser JS. Septo-Optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet* 1970, 1 (765):893-4.
7. Carrascosa A., Ferrández A., Yeste D., García-Dihinx J., Romo A., Copil A, Almar J., Salcedo S., Gussinyé M., Baguer L. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68:544-51.
8. Morishima A, Aranoff GS: Syndrome of septo-optic pituitary dysplasia: the clinical spectrum. *Brain Dev* 1986; 8: 233-239.
9. Muñoz M.T, Argente J. A. Insuficiencia hipofisaria multihormonal (IHM), displasia septoóptica. En: *Gracia R. Endocrinología Pediátrica y del Adolescente.* 2 Ed. 2005. 1213-1223.
10. Lubinus F, Castillo CE. Displasia septoóptica (Síndrome de Morsier). *MedUNAB* 2003; 6(17): 98-101.
11. García R, Otero I, Mark G, Egaña M. Síndrome de De Morsier. Presentación de un caso con antecedentes de distrofia muscular progresiva en el padre. *Rev Cubana Oftalmol* 2002; 15 (1).
12. Zimmerman-Paiz M, Fang-Sung J- Hipoplasia del nervio óptico y displasia septo-óptica. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(6):542-556.
13. Ahmad T, García-Filion P, Borchert M, Kaufman F, Burkett L, Geffner M. Endocrinological and auxological abnormalities in young children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *J Pediatr* 2006; 148: 78-84.
14. García-Filion P, Epport K, Nelson MAzen C, Geffner M, Fink C et al. Neuroradiographic, endocrinologic and oftalmic correlates of adverse development outcomes in children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *Pediatrics* 2008; 121 (3): 633-659.
15. Riedl S, Vosahlo J, Battelino T, Stirn-Hranjc B, Brugger P, Prayer D et al. Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1269-1276.
16. Fard MA, Wu-Chen WY, Man BL, Miller NR. Septo-optic dysplasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 8(1): 18-24.
17. García-Manzanares A, Rubio JA, Pelaez N, Maqueda E, Peña V, Alvarez J. Displasia septo-óptica: una causa poco frecuente de hipopituitarismo asociado a fiebre y crisis adrenal recurrente. *Endocrinol Nutr* 2005; 52(8): 466-8.
18. Brodsky MC, Conte FA, Taylor D, Hoy CS, Mrak RE. Sudden death in septo-optic dysplasia. Report of 5 cases. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:66-70.
19. Dattani MT, Martínez-Barberá JP, Thomas P.Q, Brickman JM, Gupta R, Martensson I et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associates with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nature Genetics* 19, (1998) 125-133.
20. Kelberman D, Dattani MT. Genetics of septo-optic dysplasia. *Pituitary* 2007; 10(4): 393-407.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Pubertad precoz y patología tumoral. Presentación de dos casos clínicos en niñas.

María José Rivero Martín¹, María José Alcázar Villar¹, Nuria Nieto Gabuccio¹,
María Sanz Fernández¹, Margarita Cueto Callejón², María Jesús Muñoz Casado³

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

²Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

³Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Resumen

Introducción: se define la pubertad precoz como la aparición de caracteres sexuales antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en varones. La pubertad precoz puede ser de origen central o periférico. En ambos casos, aunque conocida, la patología tumoral es infrecuente en el sexo femenino. Se presenta un caso de pubertad precoz central y uno de pubertad precoz periférica con patología tumoral como causa del desarrollo puberal. **Caso 1:** niña de 8 años con inicio de pubarquia a los 7 años y 3 meses, y telarquia a los 7 años y 6 meses. Antecedentes familiares de interés: madre menarquia a los 9 años. Exploración física: desarrollo mamario y pubarquia 2 de Tanner. En las pruebas complementarias destaca un estradiol basal de 60 pg/ml, edad ósea de 11 años, ecografía pélvica con útero tubular, de 3,1 ml de volumen. Se realiza RNM encontrando tumoración supraselar de 15 mm sugestiva de astrocitoma pilocítico. **Caso 2:** niña de 9 años de edad remitida por sangrado vaginal. Refieren adrenarquia desde los 8 años y telarquia de tiempo indefinido. Antecedentes personales: intervención a los 15 meses de edad de canal atrioventricular, sin tratamiento en la actualidad. Edad de menarquia de la madre: 13 años. Exploración física: desarrollo mamario en estadio 3 de Tanner, pubarquia y axilarquia en estadio 2. Pruebas complementarias: edad ósea de 11 años, ecografía pélvica: tumoración en fosa ilíaca derecha de 62x54 mm tabicada, y polo

sólido de 21 mm con imágenes refringentes, útero infantil de 44 mm. TAC abdominal: lesión pélvica compleja en la teórica localización de anejo derecho sugerente de teratoma de ovario derecho. Estudio de extensión negativo. **Comentarios:** aunque infrecuente, no debemos olvidar la patología tumoral como causa de pubertad precoz. La progresión rápida, y la aceleración importante de la edad ósea son signos de alarma.

Palabras clave: pubertad precoz, tumores.

Key Words: precocious puberty, tumors.

INTRODUCCIÓN:

Se define la pubertad precoz como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de la edad de 8 años en niñas y antes de los 9 años en varones. La pubertad precoz puede ser de origen central (PPC), cuando se produce por una activación prematura del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (98%), o periférico (2%), que es independiente de gonadotropinas, y en la que hay un aumento primario de esteroides sexuales ^(1,2).

La incidencia en nuestro medio de PPC en niñas es de 11 casos por millón de personas en riesgo/año; y en niños de 1 caso por millón/año ⁽³⁾. La mayoría de los casos de PPC en las niñas suelen ser idiopáticos (75%). Sin embargo, la frecuencia de lesiones intracraneales es mayor en el sexo masculino (33-90%).

En cuanto a la pubertad precoz periférica (PPP), no existen datos sobre su incidencia. El origen puede ser genético o adquirido, secundario a un aumento de esteroides sexuales, bien exógenos o endógenos ⁽⁴⁾.

Correspondencia:

María José Rivero Martín

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Tablas de Daimiel

28860, Fuenlabrada, Madrid

E-mail: mrivero.hflr@salud.madrid.org

E-mail: mjriverom@gmail.com

Hay que señalar que la etiología tumoral es infrecuente en los casos centrales de pubertad precoz central en las niñas; sin embargo, en niños constituye hasta el 50% de los casos. Si bien no hay dudas en cuanto a la realización de un estudio de imagen del sistema nervioso central en los niños con diagnóstico de PPC, su indicación a todas las niñas ha sido tema de controversia, sobre todo en el grupo de edad de 6 a 8 años, ya que la frecuencia de pubertad precoz central neurogénica disminuye a partir de los 7 años ⁽⁵⁾.

Los tumores cerebrales constituyen la segunda causa de tumores en la infancia, con un ligero predominio en el sexo masculino ⁽⁶⁾. En base a su localización pueden ser clasificados como supratentoriales o infratentoriales, estos últimos son más frecuentes entre los 4 y los 10 años ⁽⁷⁾. Los síntomas y signos de los tumores intracraneales en el niño dependen de la edad, de la localización del tumor, y de la presencia o ausencia de hipertensión intracraneal. El tumor del SNC que se relaciona más frecuentemente con PPC es el hamartoma hipotalámico, la aparición de otros tumores es más rara, y en ocasiones, como en el caso del glioma del quiasma óptico en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, se asocian a patología de base ⁽⁸⁾.

Los tumores ováricos son infrecuentes en pediatría (1,5% del total de tumores en niños); aproximadamente, dos tercios de los tumores ováricos en las niñas son benignos. Dentro de los 3 tipos histológicos más frecuentes de neoplasias de ovario: tumores de células germinales, tumores del estroma gonadal y tumores epiteliales, los tumores de células germinales representan entre el 60 y el 90% de los casos ⁽⁹⁾. Los teratomas son los tumores ováricos de células germinales más frecuentes en la mayoría de las series publicadas, pudiendo ser maduros (de carácter benigno) o inmaduros (de carácter benigno o maligno). La presentación clínica de los tumores ováricos como pubertad precoz es muy infrecuente, menor del 1-10%, el tipo histológico más frecuentemente implicado es el derivado del estroma ovárico ⁽¹⁰⁾.

El objetivo de este trabajo es revisar la patología tumoral como causante de pubertad precoz y señalar la importancia de los estudios de imagen en esta patología.

Se presenta un caso de pubertad precoz central y uno de pubertad precoz periférica con patología tumoral como causa del avance del desarrollo sexual.

CASO 1

Niña de 8 años remitida a consulta de endocrinología pediátrica para estudio por inicio de pubar-

quia, acné y cambio del olor corporal a los 7 años y 3 meses. En la anamnesis refiere aparición de telarquia a los 7 años y 6 meses. No existen otros síntomas referidos, no cefalea ni alteraciones de la visión, no presenta alteraciones ni modificaciones del comportamiento en los últimos meses. Entre los antecedentes personales no existen enfermedades de interés; el embarazo cursó con normalidad, y el parto fue a término, con un peso adecuado para la edad gestacional; entre los antecedentes familiares destaca que la madre tuvo la menarquia a los 9 años, la talla materna era de 153 cm y la paterna de 165 cm (talla diana 152,5 cm -1.92 DE) siendo el resto sin interés para el caso.

Exploración física: Edad cronológica 7,6 años. Peso 26,500 Kg (-0,26 DE) Talla: 127,3 cm (0,1 DE) IMC: 16,35 Kg/m² (-0,18 DE); se expresan los datos antropométricos según tablas del estudio español de crecimiento 2008 ⁽¹¹⁾. Se observa telarquia y pubarquia en estadio II de Tanner, con ausencia de axilarquia. Acné leve en frente. Exploración neurológica normal.

Procedimientos diagnósticos: Se hace determinación basal de LH/FSH: 0.6/3.5 UI/L, y estradiol: 60 pg/ml. Tras test de estímulo con LHRH se obtiene un pico de LH de 7 UI/L. La edad ósea es de 11 años, adelantada en 4.5 DE para su edad cronológica. En la ecografía abdomino-pélvica se visualiza un útero tubular, con volumen de 3.1 cc, volumen medio ovárico de 1.6 cc, y pequeños microquistes en ambos ovarios. Se realiza RNM cerebral donde se encuentra una tumoración irregular por encima y delante del tallo hipofisario, que parece depender del quiasma óptico, afectando a región hipotalámica, con mayor crecimiento izquierdo, de aproximadamente 19 x 14 mm, y con realce heterogéneo. La adenohipófisis y neurohipófisis están conservadas. No se encuentran alteraciones en las estructuras vasculares circundantes y el sistema ventricular no muestra alteraciones. La primera posibilidad diagnóstica es un astrocitoma pilocítico (figura 1 y figura 2).

Se realiza estudio de extensión con marcadores tumorales: alfa-fetoproteína: 3 ng/ml (n <5 ng/ml), CEA: 0,2 ng/ml (n < 3 ng/ml); Ag CA 19.9: 9,4 UI/ml (n <30 UI/ml); Ag CA 125: 6,8 UI/L (n < 35 UI/L); Ag CEA 15.3: 11 UI/L (n < 32 UI/ml); beta 2 microglobulina: 1154 ng/ml (700-1800 ng/ml); beta HCG: 0 UI/L (n < 3 UI/L); enolasa neuroespecífica: 16,5 ng/ml (0-17 ng/ml). Prolactina: 10.4 ng/ml (3.3-26.7 ng/ml), IGF-1: 374 ng/mL (59 – 177 ng/ml), IGFBP-3: 7,1 mcg/mL (1,8-7,1 mcg/mL), GH basal: 0.3 ng/mL.

La paciente es derivada al Servicio de Neurocirugía de referencia.

Tratamiento: La valoración por neurocirugía determina que la localización de la lesión no es accesi-

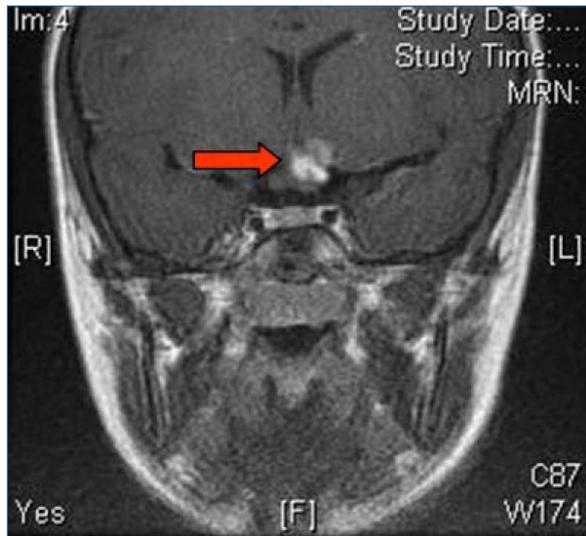


Figura 1. RNM. Astrocitoma.

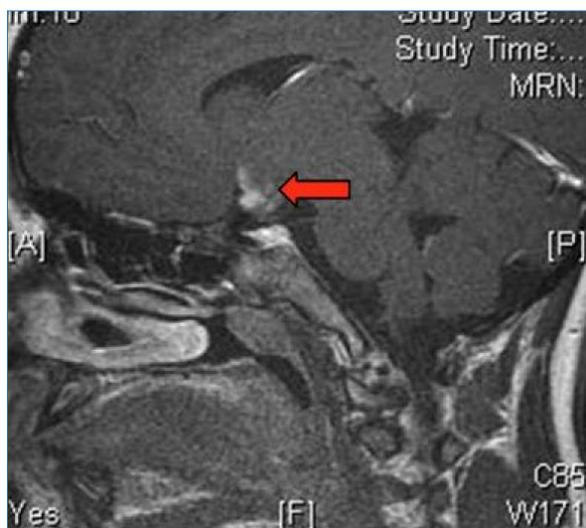


Figura 2. Corte sagital de RNM. Imagen de tumoración supraselar.

ble quirúrgicamente, por lo que se hacen controles evolutivos mediante RNM, permaneciendo sin cambios hasta el último control (dos años tras el diagnóstico). Durante el seguimiento no se considera indicado otro tipo de tratamiento como radioterapia o quimioterapia.

Desde el punto de vista endocrinológico, se inicia tratamiento con análogos de GnRH: triptorelina a dosis de 120 mcg/kg/28 días.

Evolución: Al año del diagnóstico la paciente refiere cefaleas ocasionales, con una frecuencia de un episodio mensual, que se resuelve con analgésicos habituales, y sin otros síntomas acompañantes. No hay progresión de los caracteres sexuales y la telarquia y pubarquia se mantienen estables, sin haber regresión. Los datos antropométricos a los 9,5 años de edad cronológica son los siguientes: Peso

36,700 Kg (0,26 DE), Talla: 141 cm (0,68 DE), IMC: 18,46 Kg/m² (-0,02 DE), velocidad de crecimiento: 5,7 cm/año (-0,1DE) (Figura 3). En el control radiográfico se objetiva una edad ósea de 12 años y en la ecografía pélvica existe un aumento del tamaño uterino con respecto a controles previos, con un volumen de 4,6 cc y ovarios de 3,9 y 2,1 ml, con múltiples folículos de hasta 2 mm. Se realiza test de estímulo de LHRH con respuesta prepuberal: LH, FSH y estradiol basales de 0,4 UI/L, 1 UI/L y 28 pg/ml, con picos máximos de LH y FSH de 0,4 y 1 UI/L respectivamente. El pronóstico de talla según método de Bayle-Pinaud es de 158,5 (+/-5 cm). Ante el avance de la edad ósea, la progresión del desarrollo uterino y ovárico y el pronóstico de talla acorde con su talla diana, se suspende el tratamiento con triptorelina.

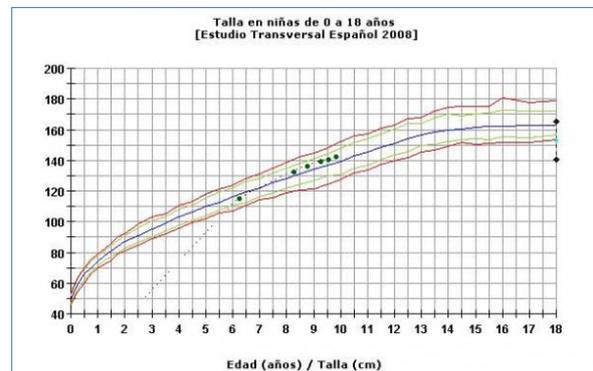


Figura 3. Gráfica de talla del caso 1.

CASO 2

Niña de 9 años y 4 meses remitida a consulta de pediatría por haber presentado un sangrado vaginal puntual 2 meses antes. En la historia clínica refieren pubarquia y axilarquia desde los 8 años y telarquia de tiempo indefinido, no había presentado dolor abdominal ni otros síntomas, excepto aumento de peso en los últimos años sin saber precisar tiempo ni ganancia. Entre los antecedentes personales más reseñables, fue intervenida a los 15 meses de edad por canal atrioventricular, sin precisar tratamiento médico en la actualidad. En los antecedentes familiares no hay historia familiar de precocidad sexual, la edad de menarquia de la madre era 13 años, y tiene un hermano de 15 años con inicio de caracteres sexuales a los 11 años y medio. La talla materna era 160 cm y la paterna 182 cm, con una talla diana de 171 cm (1,18 DE).

Exploración física: Edad 9,3 años. Peso: 46,45 Kg (1,61DE), Talla: 136,5 cm (0,1 DE), IMC: 24,9 (2,11 DE). Desarrollo puberal: telarquia II-III, pubarquia II y axilarquia II. Cicatriz de intervención quirúrgica en tórax. Abdomen blando, no doloroso, sin masas ni megalias palpables.

Procedimientos diagnósticos: Se realiza radiografía de muñeca que muestra una edad ósea de 11 años (>2DS para la edad cronológica). En el estudio hormonal basal se encuentran los siguientes valores: LH/FSH: 0.2/1.9 UI/L y estradiol 49 pg/ml. La ecografía abdomino-pélvica identifica una tumoración en fosa ilíaca derecha, en la localización de ovario derecho de 62x54mm, con un tabique fino sin vascularizar y polo sólido de 21mm con imágenes refringentes. El útero es de 44mm y el ovario izquierdo aparece en localización retrouterina, de 9mm (Figura 4). Se realiza TAC abdominal confirmándose la presencia de una lesión pélvica compleja de 5,6 x 5 cm, en la teórica localización del anejo derecho que presenta tres componentes (líquido, grasa y calcio) sugerente de teratoma de ovario derecho (Figura 5). Se realiza estudio de extensión con TAC abdominotorácico y gammagrafía articular con rastreo óseo negativo.



Figura 4. Ecografía pélvica. Tumoración en fosa ilíaca derecha.



Figura 5. Teratoma ovárico.

Estudio de extensión de marcadores tumorales: alfa-fetoproteína 12 ng/ml (n: <5 ng/ml), Ag CA 19.9 40 UI/ml (n <30 UI/ml).

Tratamiento: Se deriva a Servicio de referencia de Oncología y Cirugía Pediátrica siendo extirpada la lesión mediante ooforectomía derecha. El estudio histológico confirma el diagnóstico de teratoma maduro.

Evolución: Se realizan controles de seguimiento en la consulta de hemato-oncología del hospital de referencia. En la ecografía pélvica a los 10 meses de la intervención quirúrgica el útero tiene un volumen estimado de 8,6 cc y el ovario izquierdo es de características normales. Debido a los antecedentes personales de la paciente (cirugía de canal atrioventricular), la madre rechaza seguimiento excepto por el servicio de hemato-oncología, por lo que no se dispone de datos antropométricos evolutivos de la paciente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Aunque la mayor parte de los casos de pubertad precoz de origen central en las niñas son idiopáticos, entre las causas intracraneales se incluyen las neoplasias primarias, alteraciones congénitas y enfermedades adquiridas. Algunos grupos de trabajo han definido la edad de 6 años, como el punto de corte para definir un algoritmo diagnóstico en cuanto a la realización de pruebas de neuroimagen en niñas con PPC⁽¹²⁾. En dicho árbol de decisión se selecciona a las pacientes a las que se realiza RNM en base a criterios de riesgo, que establecen en edad menos de 6 años (alto riesgo) y niveles de estradiol por encima del percentil 45 (riesgo moderado). Hay que señalar que la primera paciente inició la pubertad a la edad de 7 años y medio, lejos de ese punto de corte de 6 años. La edad de esta niña, coincide con el 60% de los casos de PPC diagnosticados por encima de los 6 años de edad en relación con los datos obtenidos por el grupo español de pubertad precoz⁽³⁾.

Las pruebas complementarias en el diagnóstico de pubertad precoz incluyen la realización de edad ósea, ecografía pélvica y la determinación de gonadotrofinas tras el test de estímulo de LHRH. Estos estudios no ayudan a distinguir los casos de PPC idiopática de aquellos en los que el origen de la pubertad está en una lesión intracraneal⁽¹³⁾. En PP, la edad ósea se presenta adelantada para la edad cronológica, generalmente acorde con el grado de desarrollo puberal. En el caso de nuestra primera paciente hay que destacar la edad ósea tan adelantada que presentaba (alrededor de por encima de 4 desviaciones estándar para su edad cronológica) acompañando a un desarrollo puberal en Tanner II.

A pesar de los niveles basales elevados de estradiol (60 pg/ml ;> percentil 45), la ecografía pélvica mos-

traba un útero y ovarios prepuberales, confirmando que si bien complementa al resto de pruebas diagnósticas, no sustituye al test de estímulo con LHRH en el diagnóstico de pubertad precoz ⁽¹⁴⁾.

Los astrocitomas del quiasma óptico son tumores de la primera infancia, y el pico de incidencia se encuentra entre los 2 y 6 años, algo más temprano que la edad de la primera paciente. La mayoría de estos astrocitomas son del tipo histológico pilocítico ⁽¹⁵⁾. La imagen en RNM es de un tumor bien delimitado, de aspecto sólido o quístico, y con un realce intenso pero heterogéneo (Figuras 1 y 2), lo que ayuda a diferenciarlo de otros tumores supraselares ⁽⁷⁾. No disponemos de biopsia que asegure el diagnóstico histológico, pero la clasificación radiológica en tumores cerebrales de pacientes pediátricos muestra hasta un 90% de concordancia en algunas series ⁽¹⁶⁾.

El astrocitoma pilocítico es un glioma de bajo grado de diferenciación, y su historia natural es muy variable e impredecible. El principal factor pronóstico es la reseccabilidad de tumor ⁽¹⁷⁾, siendo por tanto la cirugía el tratamiento de elección en este tipo de tumores; sin embargo, cuando nos encontramos con lesiones irresecables, como es el caso de la paciente 1, el tratamiento con otras terapias alternativas como la quimioterapia y radioterapia no está claro, ya que los estudios existentes no parecen ofrecer buenos resultados: las tasas de recurrencia son similares a pacientes no tratados. Hoy por hoy no existen ensayos clínicos adecuadamente diseñados para determinar cuál es el mejor abordaje en estos casos irresecables quirúrgicamente ⁽¹⁸⁾. Dada la localización del tumor en el caso 1 (quiasma óptico) y los posibles efectos secundarios de la radioterapia a dicho nivel, la decisión terapéutica fue observación y vigilancia del crecimiento tumoral, manteniéndose sin cambios hasta la fecha.

En el segundo caso nos encontramos con una niña de 9 años en un estadio III de Tanner, y con aparición de menarquia; en el estudio diagnóstico no se realizó la determinación de test de LHRH porque pudo realizarse la ecografía pélvica el mismo día de la consulta y se derivó al Servicio de Hematología de referencia; la edad ósea de esta paciente, aunque adelantada con respecto a su edad cronológica, no presentaba un avance tan llamativo como el caso anterior. Sin embargo, la ecografía pélvica sí muestra un útero puberal de 44 mm y unos niveles de estradiol basal elevados: 49 pg/ml.

Los tumores ováricos son infrecuentes en niñas, y se estima que pueden representar entre el 1,5% y el 5% de los tumores pediátricos ⁽¹⁰⁾. La forma de presentación más frecuente de estos tumores es el dolor abdominal y sólo un 5-10% de los tumores ováricos se presentan como pubertad precoz ^(19,20).

En nuestro caso, la edad de la paciente coincide con la edad media (9,5 años) de diagnóstico de estos tumores ⁽²¹⁾, así como con el tipo histológico más frecuente: el teratoma maduro. Los hallazgos ecográficos y radiográficos típicos coinciden con los de la segunda paciente, encontrando diferentes tipos de tejidos: grasa, calcio, pelo, etc. La localización intraabdominal del ovario, y el crecimiento lento de la mayoría de estos tumores, condiciona que la clínica pueda estar ausente hasta que el tumor alcanza un tamaño determinado, retrasándose el diagnóstico en muchos de los casos. Hay que añadir en esta niña, la poca importancia que le había dado la familia a la aparición de los caracteres sexuales, de hecho, el inicio de telarquía no está definido. El pronóstico de los teratomas ováricos es en general bueno, y cuando se lleva a cabo una resección completa la curación ocurre en casi la totalidad de los casos; la degeneración maligna de teratoma maduro a inmaduro ocurre en 1-2% de los casos ⁽²²⁾, las ecografías de control realizadas a esta niña no presentan alteraciones y el crecimiento uterino y del ovario izquierdo indican progresión del desarrollo puberal. En el caso de la PPP, el tratamiento con análogos de GnRH no frena la progresión del desarrollo sexual y por tanto, no está indicado.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, creemos recomendable realizar una prueba de neuroimagen no sólo en los varones con diagnóstico de PPC, sino también en las niñas, al menos en espera de estudios que puedan determinar a qué pacientes debe realizarse con una adecuada sensibilidad y especificidad, y aplicables a nuestro medio. La ecografía pélvica apoya el diagnóstico en la pubertad precoz.

Aunque es infrecuente, no debemos olvidarnos de la patología tumoral como causa de pubertad precoz. Dos signos de alarma a tener en cuenta son la rápida progresión de la clínica de pubertad, junto con la aceleración importante de la edad ósea.

Referencias Bibliográficas

1. Soriano-Guillén, L.; Argente, J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74:336.e1-e13.
2. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-2377.
3. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, Argente J. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 ;95:4305-13.
4. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz

- periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76:229.e1-229.e10.
5. Grunt JA, Midyett LK, Simon SD, Lowe L. When should cranial magnetic resonance imaging be used in girls with early sexual development? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17: 775-80.
 6. Villarejo F y Martínez Lage JF. Tumores cerebrales en niños. *Pediatr Integral* 2008; 12:577-583.
 7. Paldino MJ, Faerber EN, Poussaint TY. Imaging tumors of the pediatric central nervous system. *Radiol Clin North Am*. 2011 Jul;49:589-616.
 8. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011; 2011: 184502.
 9. Shah RU, Lawrence C, Fickenscher KA, Shao L, Lowe LH. Imaging of Pediatric Pelvic Neoplasms. *Radiol Clin North Am*. 2011 Jul; 49:729-48.
 10. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *RadioGraphics* 2001; 21:475-490.
 11. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:552-69.
 12. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Breart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002;109: 61-7.
 13. Ng S.M, , Kumar Y, Cody D, Smith C, Didi M, Donaldson M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 414-418.
 14. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr*. 2011 ;159: 490-5.
 15. Burkhard C, Di Patre PL, Schüller D, Schüller G, Yaşargil MG, Yonekawa Y, et al. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg*. 2003;98:1170-4.
 16. Dellaretti M, Touzet G, Reyns N, Dubois F, Gusmão S, Barbosa-Pereira JL, et al. Correlation among magnetic resonance imaging findings, prognostic factors for survival, and histological diagnosis of intrinsic brainstem lesions in children. *J Neurosurg Pediatrics* 2011; 8:539-543.
 17. Fernandez C, Figarella-Branger D, Girard N, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Paz Paredes A, Lena G. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors—a retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery* 2003; 53:544-555.
 18. Mansur DB, Rubin JB, Kidd EA, King AA, Hollander AS, Smyth MD et al. Radiation therapy for pilocytic astrocytomas of childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79:829-34.
 19. Gonzalo E, Merino I, Fdez-Teijeiro A, Astigarraga I, Navajas A. Tumores ováricos en la infancia: A propósito de una revisión casuística. *An Esp Pediatría*. 1998; 49: 491-4.
 20. Schultz KA, Sencer SF, Messinger Y, Neglia JP, Steiner ME. Pediatric ovarian tumors: a review of 67 cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Feb; 44:167-73.
 21. Chu SM, Ming YC, Chao HC, Lai JY, Chen JC, Yung CP, Luo CC. Ovarian tumors in the pediatric age group: 37 cases treated over an 8-year period. *Chang Gung Med J*. 2010 ;33(2):152-6.
 22. Yang C, Wang S, Li CC, Zhang J, Kong XR, Ouyang J. Ovarian germ cell tumors in children: a 20-year retrospective study in a single institution. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011; 32:289-92.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

Otras contribuciones: Financiación de Congresos.