



## Sumario

Diciembre 2019, VOLUMEN 10 (2)

### Editorial

Homenaje a Jesús Argente .....	4
--------------------------------	---

### Originales

Talla final y características clínicas, bioquímicas y moleculares de portadores de una mutación en el gen de la 21 hidroxilasa .....	5
Prevención de hipoglucemia mediante terapia integrada con suspensión predictiva antes de hipoglucemia .....	13
Diabetes mellitus tipo 1: veinte años después .....	26
Frecuencia de acantosis en asociación a los valores antropométricos y cifras tensionales en una muestra de escolares del sureste de México .....	33
Tratamiento con GH en pacientes con alteraciones del gen SHOX: nuestra experiencia .....	41
Estudio extremeño de la eficacia de la hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional con talla baja .....	48
Relación entre calidad de vida y control metabólico, tipos de tratamiento con insulina y monitorización de glucemia en diabetes mellitus tipo 1 .....	60

### Casos clínicos

MODY por mutación del gen de glucoquinasa .....	69
Síndrome de Wolfram .....	73

### Premios

Premio Andrea Prader 2019. Una trayectoria ejemplar: del humanismo al crecimiento .....	81
---	----



## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidencia

Beatriz García Cuartero

### Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

### Tesorería

Francisco Javier Arroyo Díez

### Vocales

Dra. María Alija Merillas

Dr. Roque Cardona Hernández

Dra. Concepción Fernández Ramos

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Lidia Castro-Feijóo

### Directores asociados

Laura Audí Parera

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández-Ramos

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

Revista Española  
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de  
acceso libre en:

[www.seep.es/revista](http://www.seep.es/revista)



Sociedad  
Española de  
Endocrinología  
Pediátrica

**PULSO**  
ediciones

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

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

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

Calle 90 n<sup>o</sup> 16-18, 5<sup>ª</sup> planta.  
Bogotá D.C. (Colombia)  
Telf.: +571 7428800

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

**Secretaría editorial**  
[seep@seep.es](mailto:seep@seep.es)

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

**© SEEP**

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

# sumario



Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

Volumen 10  
Edición 2

## EDITORIAL

- Homenaje a Jesús Argente ..... 4  
Beatriz García Cuartero

## ORIGINALES

- Talla final y características clínicas, bioquímicas y moleculares de portadores de una mutación en el gen de la 21 hidroxilasa ..... 5  
Verónica Sánchez Escudero, María José Alcázar Villar, Carolina Bezanilla López, Amparo González Vergaz, Beatriz García Cuartero, María José Rivero Martín, Begoña Ezquieta Zubizaray
- Prevención de hipoglucemia mediante terapia integrada con suspensión predictiva antes de hipoglucemia ..... 13  
Jesús González de Buitrago Amigo, Francisco Javier Arroyo Díez, Inmaculada Rojo Durán, Mercedes Fernández Llamas, Piedad González Vacas, Estela Gil Poch
- Diabetes mellitus tipo 1: veinte años después ..... 26  
Amparo González Vergaz, Beatriz García Cuartero, Concepción García Lacalle, Laura Sánchez Salado, Verónica Sánchez Escudero, Marta Fernández Rodríguez
- Frecuencia de acantosis en asociación a los valores antropométricos y cifras tensionales en una muestra de escolares del sureste de México ..... 33  
Esteban Aguilar Vargas, José Patricio Novelo Pérez, Hugo Antonio Laviada Molina, Yaseth Cobá Canto, Nina Isabel Méndez Domínguez, Reinhard Janssen Aguilar
- Tratamiento con GH en pacientes con alteraciones del gen SHOX: nuestra experiencia ..... 41  
María Aiguabella Font, Arancha Escribano Muñoz, José María Martos Tello, Mª José Romero Egea
- Estudio extremeño de la eficacia de la hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional con talla baja ..... 48  
Laura Galán Bueno, Francisco Javier Arroyo Díez, Valentín Moreno Carbonell, Manuela Núñez Estévez, Jesús González De Buitrago Amigo, Paula Díaz Fernández, Enrique Galán Gómez
- Relación entre calidad de vida y control metabólico, tipos de tratamiento con insulina y monitorización de glucemia en diabetes mellitus tipo 1 ..... 60  
Nerea Lacámarra Ormaechea, Marina Balseiro Campoamor, Aranzazu Ruiz Serrano, Ana Royuela, Itziar Martínez Badas

## CASOS CLÍNICOS

- MODY por mutación del gen de glucoquinasa ..... 69  
Ana Gariza Solano, Carlos Del Aguilá Villar, Miguel De Los Santos La Torre, Juan Falen Boggio, María Rojas Gabulli, Oswaldo Núñez Almache, Eliana Chávez Tejada, Óscar Espinoza Robles, Paola Pinto Ibarcena, Martha Calagua Quispe
- Síndrome de Wolfram ..... 73  
Pilar Silva, Liliana Cedres, Alejandra Vomero, Alejandra Tapie, Soledad Rodríguez, Víctor Raggio, Sandra Feder, Loreley García

## PREMIOS

- Premio Andrea Prader 2019. Una trayectoria ejemplar: del humanismo al crecimiento ..... 81  
Leandro Soriano Guillén, Alfonso Lechuga-Sancho

# Homenaje a Jesús Argente

## Tribute to Jesús Argente

Beatriz García Cuartero

*En representación de la Junta Directiva. Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP).*

En el pasado congreso de la *European Society of Pediatric Endocrinology* (ESPE) celebrado el 20 de septiembre en Viena, tuvo lugar como todos los años la ceremonia de entrega del Premio “Andrea Prader”. Este premio es el de mayor prestigio otorgado por nuestra sociedad europea a aquellos miembros con méritos reconocidos tanto en el ámbito de la docencia, la investigación y el liderazgo, así como a su contribución al conocimiento y desarrollo en el campo de la endocrinología pediátrica a lo largo de toda la carrera profesional. En suma, a toda una vida dedicada a la endocrinología del niño y del adolescente.

En esta ocasión esta ceremonia fue muy diferente y emocionante, ya que el nominado fue un español, el Profesor Jesús Argente Oliver, Catedrático y Director del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, y Jefe de Grupo del CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN).

Como todos sabemos, el Profesor Argente ha liderado infinidad de proyectos de investigación desde una visión traslacional aunando la investigación básica, genética y clínica. Fruto de ellos son sus innumerables trabajos de investigación, centrados fundamentalmente en el crecimiento, así como la pubertad y la obesidad, muchos de ellos en colaboración con otros investigadores tanto nacionales como internacionales, que quedan reflejados en numerosas publicaciones, libros, tesis doctorales, y que demuestran su gran capacidad de trabajo.

Esta impresionante trayectoria le hacen mérito de este importante galardón. En tres ocasiones ha recibido el Premio “Henning Andersen” de la *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE).

Ya en España, el Profesor Argente es miembro de la Real Academia Nacional de Medicina de España desde noviembre de 2018, y ha sido nominado también al Premio Jaime I de Medicina Clínica, además de haber recibido numerosos premios de nuestra Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica a lo largo de estos años.

Toda esta trayectoria ha permitido hacer de nuestra sociedad SEEP una de las más sólidas dentro de la Pediatría y también mirar con optimismo y con gran esperanza hacia el reconocimiento de la endocrinología como especialización pediátrica.

Por todo ello, desde la Junta Directiva de nuestra Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), y junto con el Comité Editorial de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica, órgano dependiente de la SEEP, hemos querido hacer pública nuestra felicitación al Profesor Jesús Argente Oliver por dichos galardones. Es para toda nuestra sociedad un gran honor, orgullo y ejemplo, que uno de sus miembros reciba estos prestigiosos premios, merecidos por sus grandes aportaciones a la endocrinología pediátrica.

Ojalá que la difusión de esta trayectoria ejemplar sea para nuestros jóvenes pediatras e investigadores un importante estímulo para que, en un futuro próximo, nuestra sociedad pueda escribir en sus memorias otro episodio como este.

Muchas felicidades Profesor.

**Beatriz García Cuartero**

*Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) en representación de la Junta Directiva.*

---

### Correspondencia:

Beatriz García Cuartero  
En representación de la Junta Directiva  
Presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología  
Pediátrica (SEEP)

---

# Talla final y características clínicas, bioquímicas y moleculares de portadores de una mutación en el gen de la 21 hidroxilasa

Final height and clinical, biochemical and molecular characteristics of carriers of a mutation in 21 hydroxylase gene

Verónica Sánchez Escudero<sup>1</sup>, María José Alcázar Villar<sup>2</sup>, Carolina Bezanilla López<sup>3</sup>, Amparo González Vergaz<sup>1</sup>, Beatriz García Cuartero<sup>1</sup>, María José Rivero Martín<sup>4</sup>, Begoña Ezquieta Zubicaray<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup> Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

<sup>3</sup> Pediatría. Hospital Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

<sup>4</sup> Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

<sup>5</sup> Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

## Resumen

**Introducción:** La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad autosómica recesiva: está por aclarar la posible repercusión clínico-analítica que tiene el estado de portador. **Material y métodos:** 44 pacientes fueron diagnosticados en la consulta de Endocrinología Infantil de 3 hospitales (1996-2017). La talla fue determinada según tablas del Estudio Español de Crecimiento 2008. 17-hidroxi-progesterona basal y tras 250 mcg de ACTH fueron analizados por ELISA. El estudio molecular del gen *CYP21A2* se realizó mediante PCR-ASO y MLPA y el análisis estadístico con el programa SPSS21.0. **Resultados:** de 44 pacientes (72,7% mujeres), 12 llegaron a talla adulta. La edad media al diagnóstico fue 7,2 años (0-16 años). El motivo de consulta más frecuente fue la pubarquia precoz (29,5%) seguido de antecedentes familiares (22,7%). Cuatro mujeres desarrollaron pubertad precoz (9,0%), precisando en tres tratamiento frenador. El 44,1% presentaba aceleración de la maduración ósea. El nivel medio de 17-hidroxi-progesterona basal y tras ACTH fue 2,26 ng/ml ( $\pm$  2,0) y 9,40 ng/ml ( $\pm$  4,2), respectivamente.

En el estudio molecular, la mutación más prevalente fue p.Val282Leu (70,4%). Un 25,0% presentó una mutación severa, sin existir diferencias clínico-bioquímicas significativas entre el grupo portador de leve versus severa. La talla final fue -1,05 DS y -0,26 DS al corregirlo por su talla genética (-0,20 DS en portadores de mutación leve versus -0,57 DS en severa, no significativo). **Conclusión:** la talla final de pacientes portadores de una mutación en *CYP21A2* es similar a su talla genética. Comparten síntomas con las formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita, con posible influencia del genotipo, precisando un seguimiento además de consejo genético.

*Palabras clave:* *Hiperplasia suprarrenal congénita, CYP21A2, estado de portador, talla adulta, pubarquia precoz, hiperandrogenismo*

## Abstract

**Introduction:** Congenital adrenal hyperplasia is an autosomal recessive disease: the possible clinical-analytical repercussion of being carrier remains unclear. **Materials and methods:** 44 patients were diagnosed in Pediatric Endocrinology centers of 3 hospitals between 1994-2017. Height was determined according to "Estudio Español de Crecimiento 2008" charts. Basal and ACTH-stimulated (250 mcg) 17-hydroxy-progesterone levels were measured by ELISA. Molecular analysis of *CYP21A2* gene was performed by PCR-ASO and MLPA and statistical

---

### Correspondencia:

Verónica Sánchez Escudero  
Pediatría  
Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid  
E-mail: vero\_sescudero@hotmail.com  
E-mail: vsescudero@salud.madrid.org

analysis using SPSS21.0 program. **Results:** 12 of 44 patients (72.7% women) reached adult height. The average age at diagnosis was 7.2 years (0-16). The most frequent reason for consultation was premature pubarche (29.5%), followed by family history (22.7%). Four women developed precocious puberty (9.0%) and three required treatment. 44.1% showed bone maturation acceleration. Mean basal and ACTH-stimulated 17-hydroxy-progesterone plasma levels were 2.26 ng/ml ( $\pm 2.0$ ) and 9.40 ng/ml ( $\pm 4.2$ ), respectively. From the molecular study, the most prevalent mutation was p.Val282Leu (70.4%). 25% had a severe mutation, without significant clinical-biochemical differences between groups with mild or severe mutation. The final height of 12 patients was -1.05 SD and -0.26 SD adjusted by their target height (-0.20 SD for mild mutation carriers versus -0.57 SD for severe mutation carriers, not statistically significant). **Conclusions:** the final height of *CYP21A2* mutation carriers is similar to their potential genetic height. They share symptoms with non-classic forms of congenital adrenal hyperplasia, with a possible influence of the genotype, therefore requiring follow-up in addition to genetic counseling.

Key words: *Congenital adrenal hyperplasia, CYP21A2, carrier status, adult height, premature pubarche, hyperandrogenism*

## Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva en la cual más del 95% de los casos son debidos a una alteración en la actividad de la enzima 21  $\alpha$ -hidroxilasa, codificada por el gen *CYP21A2*. Las formas clásicas tienen una incidencia de 1:10000-1:15000 mientras que la incidencia de las no clásicas es mucho mayor<sup>1,2,3</sup>. La prevalencia de heterocigotos en la población general es bastante común y varía según el grupo étnico: desde 1:10 a 1:60 siguiendo la ley de Hardy-Weinberg, siendo la población de judíos Askenazi la de mayor prevalencia reportada<sup>4</sup>.

El estado de portador conlleva en la mayoría de los casos una disfunción adrenocortical demostrada por el aumento de los niveles de 17-hidroxi-progesterona (17-OH-progesterona) por encima del percentil 95 tras estimulación con ACTH<sup>5</sup>. Sin embargo, los estudios previos son contradictorios en la posible repercusión fenotípica que esto puede tener en los individuos, dado que hay portadores con hiperandrogenismo clínico evidente manifestado como pubarquía precoz, alteraciones menstruales o hirsutismo, así como portadores totalmente asintomáticos. No hay estudios además que valoren la talla adulta.

Por otro lado, no hay guías específicas con indicaciones concretas sobre el manejo de la población

portadora de una mutación de 21  $\alpha$ -hidroxilasa, dado que como se ha mencionado anteriormente, se debate sobre la posible repercusión clínica de la alteración. Sin embargo, sí está clara la necesidad de consejo genético en estos pacientes, principalmente en aquellos que portan variantes causantes de las formas severas de la enfermedad<sup>6</sup>.

Nuestro objetivo consiste, por tanto, en describir y analizar las características clínicas (entre ellas la talla final), bioquímicas y moleculares de pacientes en edad pediátrica portadores de mutación en uno de los alelos (heterocigotos simples) del gen *CYP21A2*. Además se analiza la posible correlación genotipo-fenotipo.

## Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo y longitudinal llevado a cabo en 44 pacientes en seguimiento en consultas de Endocrinología pediátrica de 3 hospitales de la Comunidad de Madrid entre 1996 y 2017. En todos ellos se evaluaron las características clínicas y bioquímicas y se confirmó el estado de portador del déficit de 21  $\alpha$ -hidroxilasa (*CYP21A2*) por estudio molecular.

Se recogieron datos antropométricos, todos expresados en desviaciones estándar (DE) según las gráficas del Estudio Español de Crecimiento de 2008 para peso y talla y las gráficas de Hernández *et al.* 1988 para el IMC<sup>7,8</sup>. La talla final corregida en DE fue definida por: DE talla final - DE talla media parental. Se consideró talla final cuando la velocidad de crecimiento fue inferior a 1 cm al año o existía una osificación completa de las epífisis. El desarrollo puberal fue determinado según los estadíos de Tanner por sexo y el grado de hirsutismo según la escala de Ferriman-Gallwey (>8).

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

Los niveles de 17-OH-progesterona fueron analizados por ELISA en procesador Zenit up (A. Menarini Diagnostics). Se determinaron las concentraciones basales en todos los pacientes. Sin embargo, los niveles a los 60 minutos tras estímulo con 250 mcg de ACTH sólo se recogieron en 36 de ellos, los 8 restantes eran casos en estudio por antecedente familiar de HSC y se solicitó directamente el estudio molecular.

El cribado neonatal de la HSC se realizó a todos los recién nacidos en el Hospital Universitario Gregorio Marañón, de referencia para dicha prueba, mediante obtención de muestra de sangre en papel de filtro a las 48 horas de vida recogida en el hospital de nacimiento.

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

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS21.0. Los parámetros estudiados se describen como media y desviación estándar. En el análisis comparativo se realizaron test no paramétricos para variables ordinales y para aquellas que no cumplían una distribución normal. Para estudiar la correlación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente *r* de Pearson. Se consideró significativo valores de *p* inferiores a 0,05.

## Resultados

Fueron incluidos 44 pacientes con confirmación de estado de portador de déficit de 21  $\alpha$ -hidroxilasa con una distribución por sexo de 72,7% mujeres y 27,3% varones. Entre ellos se incluyeron tres parejas y un trío de hermanos.

Entre los antecedentes perinatales, la edad gestacional media fue de 37,8 semanas siendo un 13,6% recién nacidos pretérminos (un gran prematuro) y dos embarazos gemelares. La antropometría al na-

cimiento fue normal, con una media de peso de -0,59 DS ( $\pm 1,02$ ) y la longitud de -0,45 DS ( $\pm 0,91$ ), excepto en dos pacientes que fueron pequeños para edad gestacional (PEG) con crecimiento recuperador en los primeros meses. Cuatro recién nacidos precisaron ingreso en UCI neonatal por diversos motivos (prematuridad, ictericia y distrés respiratorio).

La edad media al diagnóstico fue de 7,2 años (rango de 0-16 años), con un 69,7% de prepúberales en dicho momento. Destacan cuatro pacientes en los que el estudio se inició antes del año de vida: dos por antecedente materno de HSC y dos por hipertrofia de clítoris.

Los motivos más frecuentes por los cuales fueron derivados a la consulta fueron la pubarquia precoz (29,5%) seguido de los antecedentes familiares de HSC (22,7%), el hirsutismo (6,8%), el aumento de olor apocrino (6,8%) y la telarquia precoz (6,8%). Otras causas fueron la clitoromegalia (2), hipertrichosis (2), acné (1), obesidad (2), talla baja (2) e hipercolesterolemia (1).

La frecuencia de los síntomas presentados en la primera consulta o durante el seguimiento queda reflejada en la Tabla 1. El más frecuente fue la pubarquia precoz, que desarrollaron el 54,3% de los pacientes pero también aparecieron axilarquia precoz (13,9%) y telarquia precoz (11,6%). El hirsutismo estaba presente en el 42,8% de los individuos puberales o postpuberales. La edad media de la menarquia fue 11,7 años ( $\pm 1,3$ ) aunque cuatro mujeres (9,0 %) desarrollaron pubertad precoz en un rango que va de los 6 años y medio a los 7 años 10 meses. Ninguna de ellas tenía antecedente de PEG. En tres de los casos se pautó tratamiento frenador con análogos de GnRh. Si excluimos aquellas que recibieron dicho tratamiento la edad media de la menarquia asciende a los 12,0 años (rango: 10,5-14,6 años). De las 10 pacientes cuya menarquia había acontecido hacía más de dos años, 4 presentaban alteraciones menstruales, recibiendo 3 de ellas tratamiento con anticonceptivos orales.

En la primera consulta, 5 pacientes del total presentaban obesidad y 2 sobrepeso, mientras que en el

Tabla 1. Frecuencia de síntomas en la primera consulta o en el seguimiento.

Síntoma	Frecuencia (%)
Pubarquia precoz	54,3%
Aceleración de maduración ósea	44,1%
Hirsutismo	42,8%
Axilarquia precoz	13,9%
Hipertrofia de clítoris	6,8%
Pubertad precoz	9%

Tabla 2. Frecuencia de variantes encontradas en el estudio molecular.

Variante (RefSeq NM_000500.6)	Número absoluto (frecuencia)	Efecto funcional
c.92C>T (p.Pro31Leu)	1	Leve
c.293-13C>G (655G)	4	Severo
c.332_339del (del8pb)	1	Severo
c.518T>A (p.Ile173Asn)	1	Severo
Del/conv del gen funcional (c.293-13A/C>G; c.332_339del)	1	Severo
c.844G>T (p.Val282Leu)	31 (70,4%)	Leve
c.955C>T (p.Gln319*)	2	Severo
c.1069C>T (p.Arg357Trp)	2	Severo
c.1360C>T (p.Pro454Ser)	1	Leve

momento de la última visita había 3 pacientes obesos y 2 con sobrepeso.

En cuanto a la maduración ósea se objetivó una aceleración en un 44,1% de los casos, con una media de edad ósea respecto a la cronológica de +0,9 años ( $\pm 1,1$ ). El caso más extremo se presentó en una niña con pubertad precoz asociada cuya edad ósea sobrepasaba en casi 3 años la edad cronológica.

De los 44 pacientes reclutados, 12 llegaron a talla final (10 mujeres / 2 varones) siendo la media de -1,05 DS ( $\pm 1,0$ ): media de 157,5 cm para el sexo femenino y 175,4 cm para el masculino. Sin embargo, al realizar la corrección por la talla genética la media global fue de -0,26 DS ( $\pm 1,1$ ).

En 7 pacientes se inició tratamiento con hidroaltesona, la mayoría durante un período corto de tiempo, pendiente de los resultados del estudio genético. En otro de los casos la indicación de tratamiento fue la amenorrea primaria que se resolvió tras iniciar dicha terapia.

Se estudiaron los valores de 17-OH-progesterona basal en todos los pacientes a excepción de 2 recién nacidos en los que se solicitó directamente el estudio genético por antecedente materno de hiperplasia suprarrenal congénita. Los valores medios basales fueron de 2,26 ng/ml ( $\pm 2,0$ ). Se completó el estudio con el test de estimulación con 250 mcg de ACTH intravenoso en 36 de ellos, con una media de 17-OH-progesterona a los 60 minutos de 9,40 ng/ml ( $\pm 4,2$ ). En 14 casos esta respuesta fue superior a 10 ng/ml.

La confirmación del estado de portador por estudio molecular fue realizada en todos los pacientes,

siendo la mutación más prevalente p.Val282Leu (70,4%). Las variantes encontradas quedan reflejadas en la [tabla 2](#). Un 75,0% eran variantes consideradas como leves mientras que el 25,0% restante eran variantes severas.

Se llevó a cabo un análisis comparativo para determinar posibles diferencias en las características clínico-bioquímicas de los pacientes según el genotipo (portador de variante leve versus severa) sin encontrarse significación estadística en las distintas variables analizadas ([Tabla 3](#)).

No se objetivó correlación estadísticamente significativa entre los niveles de 17-OH-progesterona basal y tras ACTH con la talla final ni la talla final corregida (DS), la aceleración de la edad ósea ni la edad de la menarquia.

## Discusión

La frecuencia de heterocigotos portadores de la deficiencia 21  $\alpha$ -hidroxilasa es muy alta en la población general, estimándose en 1:55 a partir de estudios de cribado neonatal para las variantes severas, aunque publicaciones posteriores sugieren aún una mayor prevalencia<sup>5,9</sup>. Si este estado de portador tiene o no repercusión clínica es algo contradictorio a día de hoy según los resultados de la literatura previa. En nuestra cohorte de 44 pacientes aparece una prevalencia bastante alta de sintomatología secundaria a hiperandrogenismo, que podría ser comparada en muchos de los casos con las formas no clásicas de la HSC. En un estudio publicado por nuestro grupo en 2017 se recogieron, entre otras, las características clínicas de pacientes con la forma no clásica de la enfermedad, de forma que hemos objetivado una superposición fenotípica cuan-

**Tabla 3.** Análisis comparativo de variables clínico-bioquímicas en portadores de variantes leves versus variantes severas.

Variable	Nº casos leve/severa	Variante leve	Variante severa	Significación
Edad de 1 <sup>a</sup> consulta (años)	33/11	7,3 ( $\pm 4,2$ )	6,9 ( $\pm 3,4$ )	P=0,15
Aceleración edad ósea (años)	31/11	0,8 ( $\pm 1,1$ )	1,2 ( $\pm 1,2$ )	P=0,39
Edad menarquia (años)	11/3	12,0 ( $\pm 1,1$ )	10,1 ( $\pm 1,5$ )	P=0,15
Pubertad precoz (%)	1/3	3,4%	37,5%	P=0,08
Talla final (DS)	10/2	-0,9 ( $\pm 1,1$ )	-1,8 (0,6)	P=0,45
Talla final corregida (DS)	10/2	-0,2 ( $\pm 1,2$ )	-0,5 (1,1)	P=0,65
Talla diana (DS)	30/10	-0,9 ( $\pm 0,8$ )	-1,0 ( $\pm 0,34$ )	P=0,07
170Hp basal (ng/ml)	31/11	2,2 ( $\pm 1,9$ )	2,2 ( $\pm 2,1$ )	P=0,34
170Hp tras ACTH (ng/ml)	29/7	9,4 ( $\pm 4,4$ )	9,3 ( $\pm 3,2$ )	P=0,35

do se comparan ambas poblaciones, siendo la pubarquia precoz en prepuberales o el hirsutismo en postpuberales los hallazgos más importantes<sup>10</sup>. Hay estudios previos en concordancia con estos resultados<sup>11,12,13</sup>. Destaca el presentado por *Paris F et al*<sup>11</sup> realizado en 36 niñas francesas con pubarquia precoz en el que encuentran un 22% de pacientes heterocigotas para una variante patogénica en *CYP21A2*, porcentaje mayor a lo esperado para la población general. Sin embargo, existen otros trabajos con datos contrarios en los que, a pesar de las alteraciones bioquímicas no encuentran diferencias en la sintomatología respecto a los controles<sup>14</sup>.

Asimismo, en nuestro estudio cabe destacar un 9% de pacientes, todas mujeres, con pubertad precoz central sin que ninguna de ellas tuviese antecedente de PEG, obesidad o familiar con pubertad precoz. La edad media global de la menarquia fue de 11,7 años ( $\pm 1,3$ ), algo más temprana que lo reportado recientemente para población española<sup>15</sup>. ¿Es el hiperandrogenismo un desencadenante de la pubertad precoz en estos pacientes? Un grupo italiano analizó los niveles basales y tras ACTH de 17-OH-progesterona en una cohorte de niños con pubertad precoz comparándolos con otro grupo con desarrollo puberal normal y objetivaron diferencias significativas entre ambos: existían niveles superiores de andrógenos en el primer grupo y eran comparables a los descritos en individuos portadores de la alteración *CYP21A2*<sup>16</sup>. Sí que es conocida la repercusión que tiene un estado mantenido de hiperandrogenismo en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadotropo pero se precisan más estudios en población infantil para determinar si la heterocigosis del déficit de 21  $\alpha$ -hidroxilasa es un factor de riesgo para desarrollar una pubertad precoz central.

A pesar de que un porcentaje importante de pacientes mostraba una aceleración en la maduración ósea, la media de talla final corregida por la talla genética es de -0,26 DS, similar a su diana. Sin embargo, si lo comparamos con la población general presentan una talla inferior a la media poblacional (-1,05 DS). No hay estudios previos que valoren la talla adulta en estos pacientes, ni si el hiperandrogenismo puede tener repercusión clínica en este aspecto, limitando su talla final o provocando una maduración temprana durante la infancia.

Como se ha comentado anteriormente, sabemos que el estado de portador conlleva en la mayoría de los casos una disfunción adrenocortical con aumento de los valores de 17-OH-progesterona, pero también disminución de 11-deoxicorticosterona y aldosterona<sup>17</sup>. Existen múltiples estudios en la literatura que demuestran una elevación de los niveles de 17-OH-progesterona por encima del percentil 95 tras estimulación con ACTH, incluso, alcanzando cifras en algunos de los casos propias de las formas tardías de HSC como se muestra en nuestra cohorte. Por el contrario, no parecen existir diferencias en los niveles basales entre los heterocigotos y los no portadores sanos<sup>5, 14, 18, 19</sup>. En nuestros resultados, los valores medios basales y tras ACTH fueron de 2,26 ng/ml ( $\pm 2,0$ ) y 9,40 ng/ml ( $\pm 4,2$ ) respectivamente, similar a lo publicado por *Alonso y Ezquieta*<sup>20</sup> para población de la misma área geográfica (media de 2,2 ng/ml y 7,3 ng/ml respectivamente). El solapamiento, por tanto, de los valores hormonales entre heterocigotos e individuos no afectos así como heterocigotos e individuos con formas tardías hace difícil establecer un punto de corte para este grupo.

Se han propuesto varios cálculos de cocientes sus-trato-producto con el objetivo de poder diferenciar

estos individuos de la población no portadora. Uno de ellos es el cociente 17-OH-progesterona/11-deoxicortisol tras ACTH medido por RIA, que mostró una sensibilidad y especificidad del 100%<sup>17</sup>. El grupo de *Kulle et al*<sup>21</sup> propuso la ecuación ((17-OH-progesterona + 21deoxicortisol)/cortisol x1000) tras estimulación con ACTH (analizado por espectrometría de masas), determinando un punto de corte de 8,4 aunque con una sensibilidad y especificidad más moderada<sup>21</sup>. Sin embargo, ninguno de ellos puede sustituir a día de hoy a los estudios de genética molecular cuando existe acceso a ellos, dado que éstos resultan imprescindibles para el diagnóstico de confirmación y el consejo genético<sup>22</sup>.

En nuestro trabajo, el estudio molecular fue realizado en todos los pacientes, siendo la variante p.Val282Leu la más frecuentemente encontrada, similar a lo reportado en la literatura previa en población europea cuando se analizan grupos de individuos con hiperandrogenismo clínico, con porcentajes que van desde 53 al 76%<sup>11,23,24</sup>. No hemos encontrado diferencias significativas en los parámetros tanto clínicos como bioquímicos analizados entre portadores de variante leve versus severa. Aun así, destaca una talla final corregida por la talla genética inferior para el segundo grupo pero sin ser estadísticamente significativa y, dada la escasa muestra de variantes severas, no es posible sacar conclusiones.

El déficit de 21 α-hidroxilasa presenta gran heterogeneidad fenotípica pero sí está descrita una buena correlación genotipo-fenotipo, siendo aproximadamente de un 90%<sup>23,25</sup>. Sin embargo, esto varía en función del tipo de variante encontrada y su asociación con otras alteraciones, hallazgos que se van conociendo en los últimos años gracias al avance en los estudios de genética molecular. Por ejemplo, la variante p.Val282Leu debe ser considerada como leve siempre que se haya descartado en este alelo la presencia de otra mutación severa incluida la variante intrónica c.292+5G>A<sup>26</sup>. Este procedimiento ha sido realizado en nuestros pacientes siendo descartada dicha asociación. Especial relevancia tiene también el polimorfismo p.Asn49Ser que se ha encontrado como posible factor implicado en el hiperandrogenismo en individuos sin alteraciones en *CYP21A2*<sup>27</sup>. Asimismo, se han descrito variantes localizadas en la región 3'UTR de dicho gen que modifican sitios de unión a micro-RNAs y que pueden contribuir a un fenotipo similar a las formas tardías de la HSC cuando se asocian a una de las variantes patogénicas clasificada como leve presente en heterocigosis<sup>28</sup>.

La existencia de otros genes modificadores de la síntesis y/o acción de las hormonas esteroideas, polimorfismos de la enzima p450 oxidoreductasa o variantes en los factores de splicing del RNA pueden determinar cambios en la actividad enzimática

de 21 α-hidroxilasa que se suman a la alteración producida ya por la variante que afecta a *CYP21A2*<sup>23,29,30</sup>. Se han descrito incluso polimorfismos con un posible factor protector como es el TN-FR2-R196 que podría influir, por ejemplo, en las formas crípticas de la HSC<sup>31</sup>. Esto explicaría, en parte, la variabilidad fenotípica encontrada en los individuos afectos o en familiares analizados en los diferentes estudios: desde homocigotos o heterocigotos compuestos de variantes patogénicas de *CYP21A2* sin sintomatología a heterocigotos simples con hallazgos clínico-analíticos de hiperandrogenismo<sup>5, 22, 32,33</sup>.

Todo este trasfondo genético hace más difícil la categorización de los pacientes en fenotipos clásicos o no clásicos de la HSC así como portadores de la enfermedad versus sanos no afectos.

Como limitaciones de nuestro estudio mencionar el número de pacientes, que podría influir en el análisis comparativo del genotipo y, sobre todo, resultando una muestra pequeña los que llegan a talla adulta. Por otro lado, no existe grupo control con el que comparar nuestros resultados. Además, las variantes génicas estudiadas son las más frecuentes pero no se puede descartar que alguno de los pacientes no sea portador de otra variante rara, influyendo esto en el fenotipo.

Como conclusión, nuestra cohorte de pacientes portadores del déficit 21 α-hidroxilasa presenta hallazgos clínico-bioquímicos de hiperandrogenismo, sin afectación de la talla adulta en relación con su talla genética. Por todo lo mencionado anteriormente, los pacientes heterocigotos sintomáticos deberían ser susceptibles de un seguimiento endocrinológico y consejo genético. Los avances en genética molecular permitirán una mejor caracterización de éstos e ir avanzando en el conocimiento de las correlaciones genotipo-fenotipo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no haber conflicto de intereses en relación a este artículo.

## Referencias Bibliográficas

1. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-788.
2. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 181-192.
3. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125-2136.

4. Sofaer JA. Principles and practice of medical genetics. 2º ed. New York: Churchill Livingstone 1990; 121-132.
5. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1570-1578.
6. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-4088.
7. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Fernández A, López-Siguero JP, Sánchez 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; 68:552-569
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 F. Orbegozo. Ediciones Garsi, Madrid, 1988
9. Baumgartner-Parzer SM, Nowotny G, Heinze G, Waldhausl W, Vierharpper H. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle european population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 775-778.
10. Sánchez-Escudero V, González A, García B, Bezanilla C, Sentchordi L, Ceñal MJ, et al. Talla final en población pediátrica con la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8(3):20-28. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Nov.427>.
11. Paris F, Tardy V, Chalacon A, Picot MC, Morel Y, Sultan C. Premature pubarche in Mediterranean girls: high prevalence of heterozygous CYP21A2 mutation carriers. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 319-324.
12. Binay C, Simsek E, Cilingir O, Yuksel Z, Kutlay O, Artan S. Prevalence of non classic congenital adrenal hyperplasia in Turkish children presenting with premature pubarche, hirsutism, or oligomenorrhea. *Int J Endocrinol* 2014; Article ID 768506, 7 pages.
13. Neocleous V, Shamma C, Phedonos AP, Karraoli E, Kyriakou A, Toumba M et al. Genetic defects in the CYP21A2 gene in heterozygous girls with premature adrenarche and adolescents females with hyperandrogenemia. *Georg Med News* 2012; 9: 40-47.
14. Knochenhauer ES, Cortet-Rudelli C, Cunningham RD, Conway-Myers BA, Dewailly D, Azziz R. Carriers of 21-hydroxylase deficiency are not at increased risk for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (2): 479-485.
15. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, Gussinyé M, Ferrández A, Clemente M, et al. Crecimiento puberal de 1.453 niños sanos según la edad de inicio de la pubertad. Estudio longitudinal de Barcelona. *An Pediatr (Barc)* 2018; 89 (3): 144-152.
16. Cisternino M, Dondi E, Martinetti M, Lorini R, Salvaneschi L, Cuccia M, et al. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21B gene point mutations in true precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1998; 48 (5): 555-560.
17. Peter M, Sippell G, Lorenzen F, Willig P, Westphal E, Grosse-Wild H. Improved test to identify heterozygotes for congenital adrenal hyperplasia without index case examination. *Lancet* 1990; 335: 1296-1299.
18. Glintborg D, Hermann P, Brusgaard K, Hangaard J, Hagen C, Andersen M. Significantly higher adrenocorticotropin-stimulated cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in 337 consecutive, premenopausal, Caucasian, hirsute patients compared with healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (3): 1347-1353.
19. Napolitano E, Manieri C, Restivo F, Composto E, Lanfranco F, Repici M et al. Correlation between genotype and hormonal levels in heterozygous mutation carriers and non-carriers of 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 498-501.
20. Alonso M, Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Suppl 1): 61-63. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Apr.98>.
21. Kulle AE, Riepe FG, Hedderich J, Sipell WG, Schmitz J, Niermeyer L, et al. LC-MS/MS based determination of basal and ACTH-stimulated plasma concentrations of 11 steroid hormones: implications for detecting heterozygote CYP21A2 mutation carriers. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 517-524.

22. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumanic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(7): 2611-2616.
23. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46 (2): 435-458.
24. Skordis N, Shammas C, Hedonos A, Kyriakou A, Toumba M, Neocleous V, et al. Genetic defects of the CYP21A2 gene in girls with premature adrenarche. *J Endocrinol Invest* 2015; 38 (5):535-539 .
25. Concolino P, Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: a comprehensive focus on 233 pathogenic variants of CYP21A2 Gene. *Mol Diagn Ther* 2018; 22 (3): 261-280
26. Ezquieta B. Insuficiencia suprarrenal de origen genético. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1: 19-32. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2010.Nov.9>.
27. Neocleous V, Shammas C, Phedonos AA, Phylactou LA, Skordis N. Phenotypic variability of hyperandrogenemia in females heterozygous for CYP21A2 mutations. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 72-79.
28. Neocleous V, Fanis P, Toumba M, Phedonos AA, Picos M, Andreou E, et al. Variations in the 3'UTR of the CYP21A2 gene in heterozygous females with hyperandrogenaemia. *Int J Endocrinol* 2017; 8984365. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/8984365>. Epub 2017 Apr 12.
29. Moura-Massari VO, Cunha FS, Gomes LG, Buggan Diniz Gomes D, Marcondes JA, Madureira G, et al. The presence of clitoromegaly in the nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency could be partially modulated by the CAG polymorphic tract of the androgen receptor gene. *PLoS One* 2016; 11(2):e0148548.
30. Witchel SF, Bramidipati DK, Hoffman EP. Phenotypic heterogeneity associated with the splicing mutation in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4081-4088.
31. Ezquieta B, Oyarzabal M, Barrio R, Luzuriaga C, Hermoso F, Lechuga JL et al. Monogenic and polygenic models detected in steroid 21-hydroxylase deficiency-related paediatric hyperandrogenism. *Horm Res* 2009; 71:28-37
32. Anastasovska V, Kocova M. Detected heterozygotes during the molecular analysis of the common CYP21A2 point mutations in macedonian patients with congenital adrenal hyperplasia and their relatives. *Prilozi* 2010;31(2):71-82.
33. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen Wuyan et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genet Med* 2017; 19 (11): 1276-1279.

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

Prevention of hypoglycemia with sensor-augmented insulin pump therapy and predictive suspension before hypoglycemia

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

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

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

## Resumen

**Introducción y objetivos:** La hipoglucemia constituye una de las principales limitaciones para conseguir los objetivos metabólicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). El sistema integrado MiniMed 640G® con suspensión automática antes de hipoglucemia (SmartGuard®) ofrece una protección frente a la misma. El objetivo principal del estudio fue analizar la repercusión de SmartGuard sobre los eventos hipoglucémicos en pacientes en edad pediátrica con DM1. **Pacientes y métodos:** Estudio analítico, longitudinal y prospectivo, multicéntrico, en pacientes en edad pediátrica con DM1, efectuado en tres fases consecutivas: monitorización continua de glucosa (MCG) ciega dos semanas, MCG a tiempo real (MCG-TR) dos meses y MCG-TR+SmartGuard dos meses mas. Tras cada fase se analizaron para su posterior comparación entre sí: porcentaje de tiempo y área bajo la curva (AUC) en hipoglucemia ( $<70$  mg/dl) e hiperglucemia ( $>180$  mg/dl), HbA1c, mediciones diarias de glucemia capilar, complicaciones, percepción de

hipoglucemias y calidad de vida. **Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes de  $12,16 \pm 3,34$  años con DM1 de  $7,61 \pm 4,09$  años de evolución. La MCG-TR se asoció a menor porcentaje de tiempo diario en hipoglucemia ( $7,13 \pm 5,23$  vs  $3,99 \pm 2,35$ ;  $p=0,009$ ) y  $AUC < 70$  mg/dl ( $0,9 \pm 0,82$  vs  $0,5 \pm 0,48$ ;  $p=0,009$ ). Asimismo, el uso de SmartGuard disminuyó significativamente ambas variables (tiempo en hipoglucemia  $2,8 \pm 2,13\%$  y  $AUC < 70$  mg/dl  $0,3 \pm 0,35$ ) respecto al empleo aislado de la MCG-TR ( $p=0,031$  y  $p=0,022$  respectivamente). No se objetivó modificación significativa de la HbA1c pero sí de la necesidad de medición capilar ( $p<0,001$ ). **Conclusiones:** Tanto la MCG-TR como su implementación con SmartGuard permiten reducir el riesgo de hipoglucemia en población pediátrica con DM1 adecuadamente instruida, disminuyendo la necesidad de medición capilar, sin incremento de la HbA1c.

**Palabras clave:** Diabetes tipo 1, sistema integrado, suspensión predictiva antes de hipoglucemia, edad pediátrica

## Abstract

**Background and aims:** Hypoglycemia is one of the main limitations for the achievement of adequate metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). The MiniMed640G®, sensor-augmented insulin pump system implemented with au-

### Correspondencia:

Jesús González de Buitrago Amigo  
Pediatria  
Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres  
Avda. Pablo Naranjo, s/n, 10003, Cáceres, Tel: 647090767  
E-mail: jesusglezbuitrago@hotmail.com

tomatic suspension before hypoglycemia (SmartGuard®), provides further protection against it. The main objective of this study was to analyse the impact of SmartGuard technology on hypoglycemic events in pediatric age patients with DM1. **Patients and methods:** Analytical, longitudinal, prospective and multicentric study, in pediatric age patients with DM1, carried out in three consecutive phases: blind continuous glucose monitoring (CGM) during two weeks, real time-CGM (RT-CGM) during two months and RT-GCM+SmartGuard during two months. After each phase, the following analyses were assessed for subsequent comparison: percentage of time and area under the curve (AUC) in hypoglycemia ( $<70$  mg/dL) and hyperglycemia ( $>180$  mg/dL), HbA1c, daily capillary blood glucose measurements, complications, perception of hypoglycemia and quality of life. **Results:** 32 patients of  $12.1 \pm 3.34$  years (range: 5.06-17.96) with DM1 of  $7.61 \pm 4.09$  years of evolution were studied. RT-GCM was associated with a reduction in hypoglycemia daily time ( $7.13 \pm 5.23$  vs  $3.99 \pm 2.35\%$ ;  $p=0.009$ ) and  $AUC < 70$  mg/dL ( $0.9 \pm 0.82$  vs  $0.5 \pm 0.48$ ;  $p=0.009$ ). Moreover, the use of SmartGuard decreased significantly both variables (time in hypoglycemia  $2.8 \pm 2.13\%$  and  $AUC < 70$  mg/dL  $0.3 \pm 0.35$ ) compared to the isolated use of RT-CGM ( $p=0.031$  and  $p=0.022$  respectively). No significant increase of HbA1c was detected, but the need for capillary measurement decreased throughout the study ( $p<0.001$ ). **Conclusions:** Both RT-CGM and its implementation with SmartGuard make it possible to reduce the risk of hypoglycemia in pediatric population with DM1 adequately instructed in its use, reducing the need for capillary measurement, without an increase of HbA1c.

**Key Words:** *Type 1 diabetes, sensor-augmented pump therapy, predictive low glucose insulin suspension, pediatric age*

## Introducción

La terapia intensiva es el tratamiento de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo (DM1), también en edad pediátrica, al haber demostrado mejorar el control metabólico, disminuyendo el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas<sup>(1,2)</sup>. Sin embargo, la intensificación del tratamiento conlleva un notable incremento del número de eventos hipoglucémicos, incluyendo hipoglucemias graves. Los resultados del DCCT<sup>(1)</sup> ya demostraron que el tratamiento intensivo aumentaba 3,3 veces el riesgo de hipoglucemia grave frente al tratamiento convencional. El temor a la hipoglucemia grave genera gran ansiedad en pacientes con DM1 y en sus familiares y cuidadores<sup>(3,4)</sup>, compromete su calidad de vida y representa un factor limitante para la consecución de los objetivos marcados<sup>(5,6)</sup>. Diversos estudios han reportado la elevada frecuencia de hipoglucemia nocturna<sup>(7-9)</sup>, pudiendo llegar a amenazar la vida<sup>(10-13)</sup> y existiendo un riesgo inversamente proporcional entre hipoglucemia grave y edad<sup>(14)</sup>.

En la práctica habitual, los pacientes en tratamiento intensivo presentan hipoglucemias con frecuencia<sup>(15)</sup>, si bien los episodios leves y asintomáticos son a menudo infraestimados. La hipoglucemia previa constituye uno de los principales predictores de nuevos eventos hipoglucémicos<sup>(16)</sup> en las horas siguientes. Asimismo, las hipoglucemias inadvertidas, caracterizadas por pérdida de los síntomas autónomos de alarma antes de la aparición de neuroglucopenia debido a una disminución de la respuesta contrarreguladora, tienen repercusión a corto y largo plazo sobre los sistemas cardiovascular y nerviosos<sup>(17,18)</sup>, e incrementan aproximadamente 7 veces el riesgo de sufrir una hipoglucemia grave<sup>(19,20)</sup>. Los pacientes pediátricos, principalmente los niños de menor edad, constituyen una población especialmente vulnerable debido al especial desarrollo del sistema nervioso<sup>(21-24)</sup> y a su incapacidad para referir adecuadamente los síntomas o actuar de forma autónoma. Por todo ello, el diseño de estrategias para la prevención de la hipoglucemia es un aspecto esencial de la terapia en pacientes con DM1.

Puesto que la sustitución biológica de la función endocrina del páncreas es un horizonte aun lejano, las nuevas tecnologías han supuesto un avance capital en el tratamiento de la DM1<sup>(25)</sup>. La dificultad para alcanzar los objetivos glucémicos y el riesgo de hipoglucemias han motivado en las últimas décadas un fuerte impulso de las mismas con objeto de poner a disposición de los pacientes el ansiado páncreas artificial o sistema de asa cerrada. Sus componentes fundamentales son una bomba de insulina, un sensor continuo de glucosa intersticial y un algoritmo matemático de control que determina constantemente la dosis de insulina a infundir en función de los valores de glucosa proporcionados por el sensor. Precisamente, en el desarrollo escalonado del páncreas artificial<sup>(26)</sup>, las primeras fases han tenido como objetivo principal minimizar las hipoglucemias. De este modo, en la última década, hemos asistido a la aparición de diferentes sistemas que progresivamente se aproximan a la consecución del asa cerrada. El primero de ellos fue el sistema MiniMedParadigm Veo® (Medtronic, Northridge, CA), introducido en Europa en 2010, que interrumpe automáticamente la administración de insulina cuando el sensor detecta una cifra umbral previamente establecida y cuya efectividad ha quedado demostrada en diversos estudios<sup>(27-31)</sup>. Sin embargo, con dicho sistema el paciente puede encontrarse ya en hipoglucemia cuando la suspensión ocurre, existiendo un retraso de aproximadamente una hora hasta que se atenúa el efecto de la insulina ya administrada y la cifra de glucosa pueda incrementarse por encima del umbral<sup>(32,33)</sup>. El siste-

ma MiniMed 640G-SmartGuard® (Medtronic), disponible en el mercado europeo desde 2015, supuso un nuevo avance en la carrera hacia el páncreas artificial al incorporar la suspensión predictiva de insulina antes de hipoglucemia. En fechas próximas a la redacción de este artículo, la introducción en nuestro país del sistema MiniMed 670G constituye un paso más allá al reemplazar el patrón preconfigurado de insulina basal por una infusión en cantidad variable en función de los datos de glucosa intersticial proporcionados por el sensor.

El sistema integrado MiniMed 640G-SmartGuard, objeto de nuestro estudio, suspende automáticamente la infusión de insulina cuando se prevé un descenso de la glucosa intersticial en los siguientes 30 minutos hasta alcanzar 20 mg/dl por encima del umbral preestablecido, siempre y cuando el valor de glucosa en el momento de la suspensión se encuentre 70 mg/dl o menos por encima de dicho umbral. La infusión de insulina permanecerá suspendida durante un mínimo de 30 minutos hasta un máximo de 2 horas. Durante este tiempo, el aporte de insulina se reanudará de forma automática cuando la cifra de glucosa intersticial sea al menos 20 mg/dl superior a la cifra umbral y se prevea que en los siguientes 30 minutos se situará al menos 40 mg/dl por encima. El paciente podrá reiniciar voluntariamente en cualquier momento la infusión si lo estima oportuno. En caso de alcanzarse el umbral de hipoglucemia, el paciente recibe una alerta activada por defecto.

El principal objetivo del estudio que presentamos fue valorar la efectividad del sistema integrado Mi-

niMed 640G-SmartGuard sobre la prevención de hipoglucemia en pacientes con DM1 en edad pediátrica.

## Pacientes y métodos

Entre octubre de 2016 y febrero de 2018, se llevó a cabo un estudio analítico, longitudinal y prospectivo, con pacientes con DM1 en seguimiento en las Unidades de Diabetes Infanto-Juvenil de los Complejos Hospitalarios Universitarios de Cáceres y Badajoz. En ambos centros, se obtuvo la aprobación del estudio por parte de los respectivos Comités Éticos de Investigación Clínica y Direcciones Médicas.

Los criterios de inclusión para formar parte del estudio fueron: pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de DM1, tiempo de evolución de la enfermedad superior a un año y tratamiento previo con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) durante un mínimo de tres meses. El único criterio de exclusión fue el incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión. Se recogió por escrito el consentimiento informado de pacientes y/o sus cuidadores que, cumpliendo los criterios de inclusión y debidamente informados por los investigadores, participaron en el estudio, reclutándose un total de 32 pacientes.

El diseño del estudio contemplaba tres fases consecutivas (Figura 1). En la fase inicial (fase 0), se realizó una monitorización de glucosa intersticial (MCG) ciega con el sensor Enhanced Enlite® y el

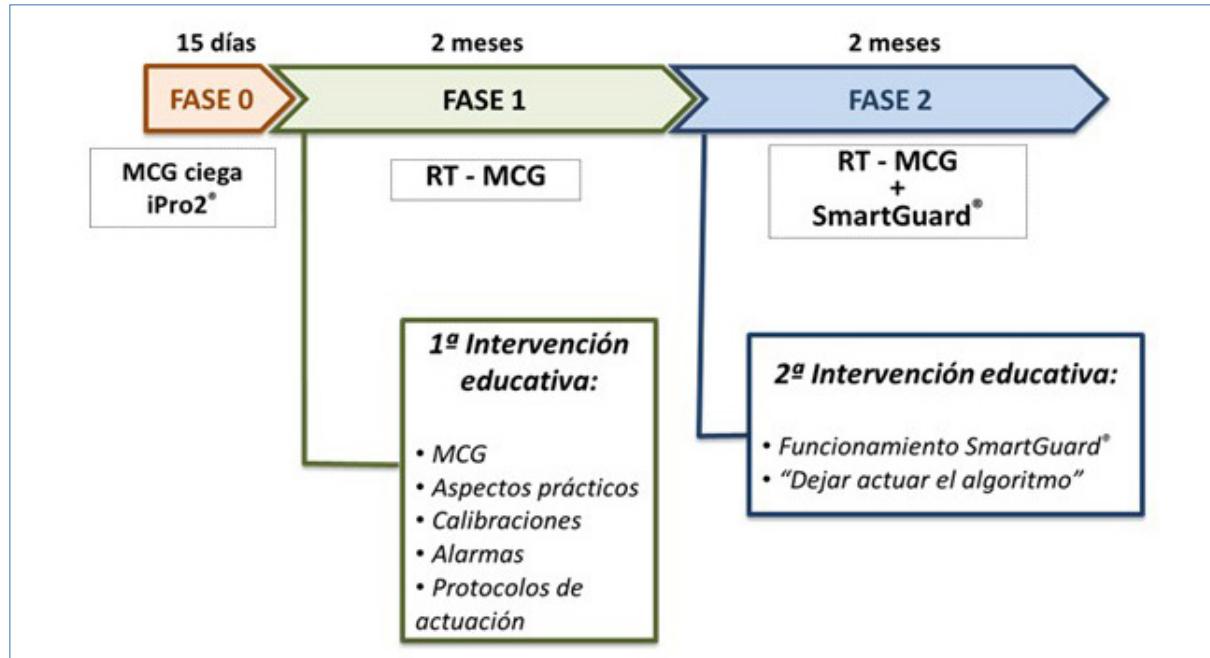


Figura 1. Diseño del estudio.

transmisor iPro2® (Medtronic) durante dos semanas, efectuándose tras las mismas la descarga retrospectiva de los datos registrados mediante el software CareLink iPro®. A continuación, los participantes entraban en la fase 1 del estudio, de dos meses de duración y consistente en la monitorización de glucosa a tiempo real (MCG-TR) con el sensor Enhanced Enlite® y el transmisor Guardian2® (Medtronic). Antes de iniciar esta fase, los pacientes y/o sus cuidadores participaron en una sesión educativa en la que, además de ser entrenados en aspectos prácticos (inserción del sensor, colocación y cuidado del transmisor, momentos óptimos de calibración), se impartieron conocimientos acerca de los fundamentos de la MCG-TR, interpretación de datos y tendencias, lectura de gráficos y toma de decisiones. Asimismo, se ofreció en este momento la posibilidad de programar alarmas de hipoglucemia e hiperglucemia, individualizándose en cada paciente, de común acuerdo con la familia, los valores umbrales (con intervalos diurno y nocturno) y brindándose la posibilidad de modificar dichos límites en función de la experiencia ulterior. El umbral de hipoglucemia, en aquellos casos en los que se programó esta alarma, se situó entre 70 y 80 mg/dl durante el día y entre 70 y 90 mg/dl durante las horas de sueño. Las familias fueron aleccionadas en el empleo de la MCG-TR como complemento de la glucemia capilar, de forma que se recomendó la medición capilar antes de la administración de un bolo de insulina, para confirmar las hipoglucemias y su recuperación y en caso de duda acerca de la fiabilidad de datos ofrecidos por el sensor. Finalizados los dos meses de la fase 1, el comienzo de la última fase del estudio (fase 2) incorporaba la programación de la parada predictiva antes de hipoglucemia así como una nueva intervención educativa acerca del funcionamiento de la tecnología SmartGuard® (suspensión predictiva antes de hipoglucemia), aconsejándose dejar actuar al algoritmo de la misma. El umbral de suspensión se estableció, nuevamente individualizado en cada caso y con posibilidad de diferenciar horas de sueño y vigilia, entre 50 y 70 mg/dl. Se recomendó con especial énfasis la reanudación de la infusión basal de insulina en aquellas situaciones en las que, previendo una hipoglucemia pese a la activación de la parada predictiva, el paciente decidiera realizar una ingesta. Las dos sesiones educativas (al inicio de las fases 1 y 2) fueron impartidas por pediatras diabetólogos y educadores de los respectivos centros. La fase 2 se dio por concluida tras dos meses de uso del sistema integrado implementado con parada antes de hipoglucemia.

Al finalizar cada una de las fases del estudio, se procedió a la descarga de datos de la bomba y el glucómetro (ContourNext Link 2.4®, Ascensia Diabetes Care, Parsippany, NJ, EEUU) correspondientes a los últimos 15 días de cada fase mediante el software

Carelink Pro®, obteniéndose datos de tiempo en hipoglucemia ( $<70$  mg/dl) e hiperglucemia ( $>180$  mg/dl), AUC $<70$  y  $>180$  mg/dl, número de glucemias capilares diarias, necesidades diarias de insulina y número/tiempo diario de suspensión antes y en hipoglucemia tras la activación de SmartGuard. Asimismo, tras cada fase, se realizó una determinación de hemoglobina glicosilada (Multi-test A1CNow®+, PTS Diagnostics, Indianapolis, EEUU), se registraron las complicaciones surgidas y se llenaron sendos cuestionarios para evaluar calidad de vida y percepción de hipoglucemias. La percepción de hipoglucemias fue valorada mediante el test de Clarke en su versión en castellano<sup>(34)</sup> contestado conjuntamente por padres y pacientes cuya edad lo permitiera (una puntuación  $\geq 4$  indica hipoglucemias inadvertidas). Para la valoración de la calidad de vida de los pacientes, el cuestionario empleado fue el Kidscreen-27 para padres y pacientes de 8-18 años en su versión validada en castellano<sup>(35)</sup> que evalúa a través de 27 ítems los siguientes aspectos de calidad de vida relacionada con la salud: actividad física y salud, estado de ánimo y sentimientos, vida familiar y tiempo libre, amigos y colegio. Mediante este cuestionario, los pacientes entre 8-18 años eran preguntados en base a su experiencia en la última semana; asimismo, los padres de los participantes debían contestar intentando reflejar la perspectiva del chico/a. Finalizado el estudio, se procedió a la comparación de datos entre las tres fases.

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS statistical package versión 21.0 para Windows (IBM SPSS Statistics. Armonk, NY). Debido a que las variables estudiadas no seguían una distribución normal, las pruebas estadísticas empleadas fueron no paramétricas. Los test de Wilcoxon y de Friedman se utilizaron para la comparación de las variables cuantitativas en dos o tres tiempos diferentes. Se empleó el test de McNemar para comparar las variables cualitativas en dos períodos distintos. El umbral de significación  $p < 0,05$  fue considerado para todas las pruebas estadísticas realizadas.

## Resultados

Se reclutaron un total de 32 pacientes (20 mujeres y 12 varones) con una edad media al inicio del estudio de  $12,16 \pm 3,34$  años (rango: 5,06-17,96) y un tiempo medio de evolución de la misma de  $7,61 \pm 4,09$  años (rango: 1,45-14,50). La experiencia previa en tratamiento con ISCI era de  $3,95 \pm 2,96$  años (rango: 0,27-9,76). El resto de características basales de la muestra quedan recogidas en la **Tabla 1**. Durante el tiempo de estudio, los pacientes emplearon la MCG de forma continua objetivándose en la descarga de los dispositivos un tiempo medio de registro de datos superior al 87% en cualquiera de las fases.

Tabla 1. Características basales de la muestra de pacientes.

n = 32 pacientes (20 mujeres y 12 varones)	Media +/- DE	Rango
Edad (años)	12,16 ± 3,34	(5,06 – 17,96)
Evolución DM (años)	7,61 ± 4,09	(1,45 – 14,50)
Experiencia con ISCI (años)	3,95 ± 2,96	(0,27 – 9,76)
IMC (DE)	-0,08 ± 0,62	(-1,12 – 1,14)
Necesidades insulina (UI/kg/día)	0,83 ± 0,13	(0,56 – 1,15)
HbA1c (%)	6,647 ± 0,60	(5,7 – 8,2)
Nº glucemias capilares/día	9,49 ± 1,98	(5,6 – 12,8)

El análisis comparativo entre las dos semanas de la fase 0 (MCG ciega) y las dos últimas semanas de fase 1 (MCG-TR ± alarmas umbrales de hipo e hiperglucemia) reveló un descenso significativo en el porcentaje de tiempo diario en hipoglucemia que pasó de  $7,13 \pm 5,23$  a  $3,99 \pm 2,35$  ( $p=0,009$ ). Asimismo, el área bajo la curva  $<70$  mg/dl (AUC $<70$ ) disminuyó de forma significativa:  $0,9 \pm 0,82$  vs  $0,5 \pm 0,48$  ( $p=0,009$ ). Al comparar los resultados al finalizar la fase 1 con los obtenidos al final de la fase 2 (suspensión antes de hipoglucemia activada) se objetivó una nueva disminución estadísticamente significativa en los valores de ambas variables: el porcentaje de tiempo en hipoglucemia se redujo a  $2,8 \pm 2,13$  ( $p=0,031$ ) y el AUC $<70$  mg/dl a  $0,3 \pm 0,35$  ( $p=0,022$ ) respecto al empleo aislado de la MCG-TR (Figura 2). Se registró una media diaria de  $3,18 \pm 1,31$  ( $0,80$ - $6,60$ ) paradas y un tiempo medio

de suspensión diario de  $2,67 \pm 1,15$  ( $0,63$ - $5,40$ ) horas antes de hipoglucemia. En cuanto a las paradas en hipoglucemia, se observó una media de  $0,15 \pm 0,23$  ( $0,0$ - $0,9$ ) eventos de suspensión diarios con un tiempo medio de parada de infusión de  $0,12 \pm 0,20$  ( $0,0$ - $0,75$ ) horas/día (Tabla 2). No se registraron hipoglucemias graves.

La disminución de eventos hipoglucémicos no se acompañó de un incremento significativo del porcentaje de tiempo en hiperglucemia: 26,4% en fase 0,28% en fase 1 y 28,4% en fase 2 ( $p>0,05$ ). En cuanto al área bajo la curva  $>180$  mg/dl (AUC $>180$ ), no observamos diferencias tras los dos meses de MCG-TR. No obstante, la implementación del sistema integrado con la parada predictiva antes de hipoglucemia sí se asoció a un incremento significativo del AUC $>180$  en comparación con la MCG-TR

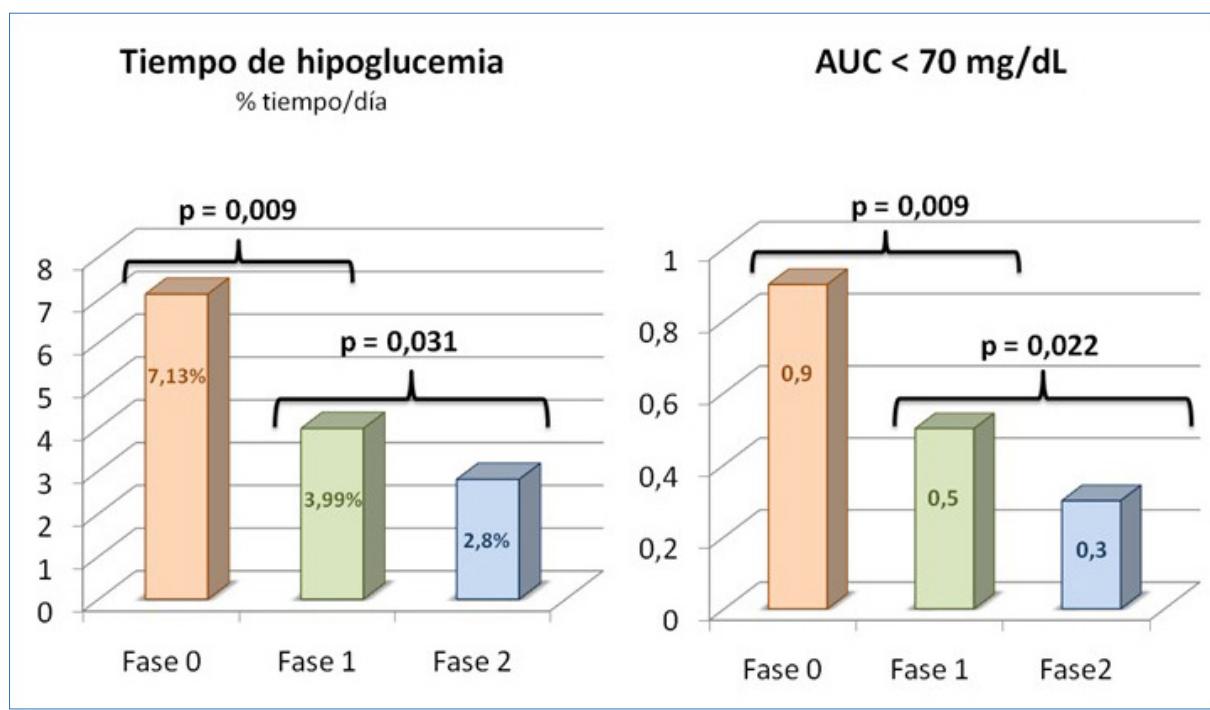
Figura 2. Porcentaje de tiempo diario y AUC en hipoglucemia ( $<70$  mg/dL).

Tabla 2. Funcionamiento de SmartGuard® en fase 2.

	Media +/- DE	Rango
Nº de paradas antes de hipoglucemia (eventos/día)	3,18 ± 1,31	0,80 – 6,60
Tipo de suspensión antes de hipoglucemia (h/día)	2,67 ± 1,15	0,63 – 5,40
Nº de paradas en hipoglucemia (eventos/día)	0,15 ± 0,23	0,00 – 9,00
Tiempo de suspensión antes de hipoglucemia (h/día)	0,12 ± 0,20	0,00 – 0,75

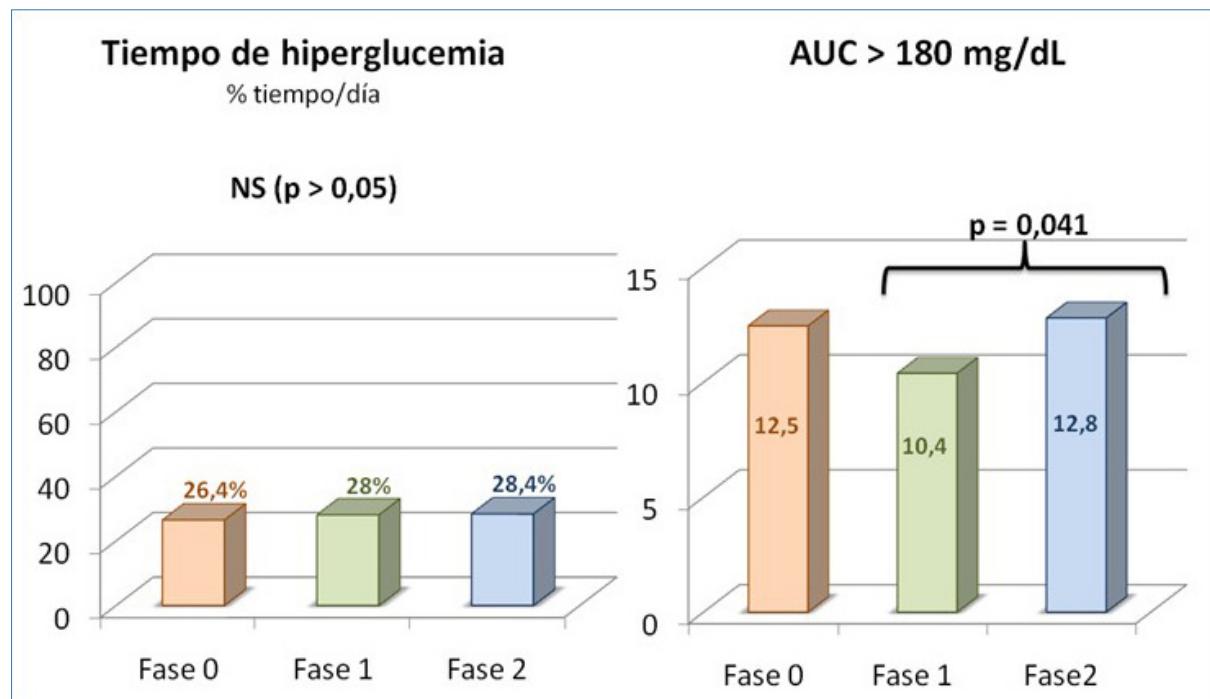


Figura 3. Porcentaje de tiempo diario y AUC en hiperglucemia (>180 mg/dL).

aislada (10,4 vs 12,8;  $p=0,041$ ) (Figura 3). No se registraron descompensaciones cetoacidóticas. Observamos una tendencia a incrementarse el tiempo en normoglucemia a lo largo de las sucesivas fases del estudio, aunque dicha tendencia no alcanza la significación estadística (Figura 4).

Los valores de HbA1c no experimentan diferencias significativas a lo largo del estudio (Figura 5). No obstante, sí observamos una disminución significativa en el número de glucemias capilares diarias que efectuaron los pacientes a lo largo del estudio tanto al comparar los datos del inicio (fase 0) con los del final de fase 1, como al comparar estos últimos con los del final de la fase 2 (Figura 6).

La valoración de la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario Kidscreen-27 no mostró

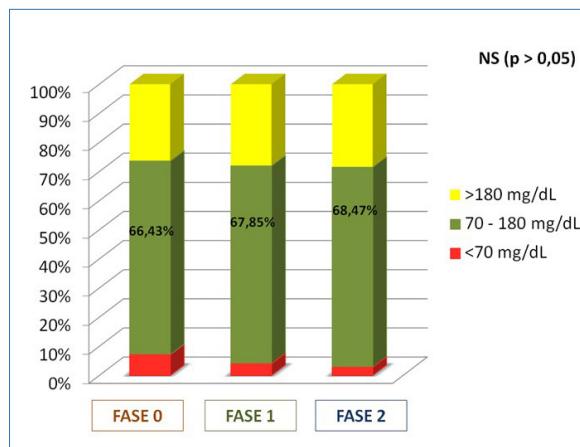


Figura 4. Porcentaje de tiempo diario en objetivos (70-180 mg/dL), hipoglucemia (<70 mg/dL) e hiperglucemia (>180 mg/dL).

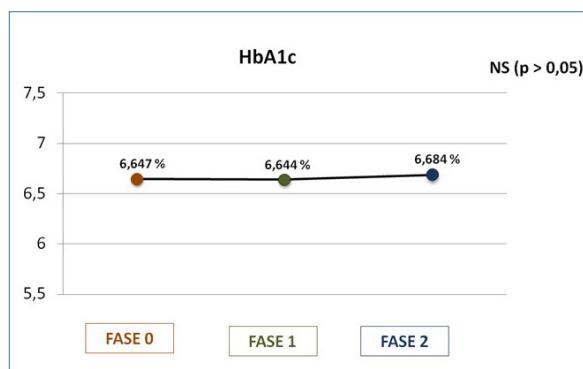


Figura 5. Evolución de la cifra de HbA1c a lo largo del estudio.

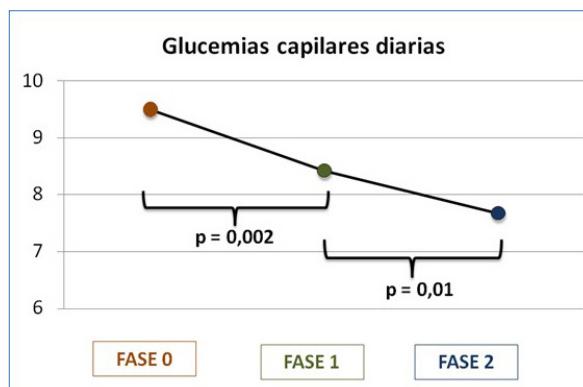


Figura 6. Número de glucemias capilares diarias.

diferencias significativas durante el tiempo de estudio al evaluar las respuestas dadas por los pacientes de  $\geq 8$  años ni tampoco por sus progenitores al ser encuestados acerca de su percepción sobre la calidad de vida de sus hijos. La evaluación del riesgo de hipoglucemias inadvertidas mediante el test de Clarke no halló tampoco diferencias significativas al comparar los datos previos con los del uso del sistema integrado. De los 7 pacientes que al comenzar el estudio presentaban riesgo de hipoglucemias inadvertidas (puntuación  $\geq 4$ ), 2 participantes pasan a percibir las hipoglucemias adecuadamente (puntuación  $<4$ ). Sin embargo, 2 pacientes que inicialmente parecían percibir correctamente las hipoglucemias obtuvieron una puntuación patológica al finalizar el estudio (Tabla 3). Al revisar individualmente los datos de estos pacientes que habían modificado el resultado obtenido en el test de Clarke, se comprobó que todos ellos habían experimentado una disminución de los eventos hipoglucémicos al final del estudio. Es preciso señalar que, debido a un error en la aplicación del protocolo de estudio, solo se evaluó la calidad de vida y la percepción de hipoglucemias con estos cuestionarios en los 22 pacientes de uno de los centros y que en el caso del cuestionario Kidscreen-27 para pacientes, solo fue contestado por 19 (aquellos con edad  $\geq 8$  años).

Tabla 3. Valoración de la percepción de hipoglucemia mediante test de Clarke.

		FINAL	
		<4	$\geq 4$
INICIO	<4	13	2
	$\geq 4$	2	5

NS ( $p > 0,05$ )

Puntuación  $\geq 4$ : hipoglucemias inadvertidas.

Los inconvenientes/problemas surgidos con la MCG quedan recogidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Acontecimientos adversos surgidos.

- Sensor no útil desde inserción (no datos, filamento acodado o ausente, inutilización por sangrado ó fallo del insertador).
- Petición anticipada de cambio de sensor.
- Gran desfase entre glucosa intersticial y capilar.
- Interferencia alarmas en actividades diarias/descanso nocturno.
- Irritación cutánea local.
- Pérdida frecuente de señal.
- Falsas hipoglucemias nocturnas.
- Duración de carga de batería de transmisor inferior a la prevista.
- Despegamiento del sensor en piscina.
- Filamento roto al retirar sensor.
- Episodio presincopal coincidiendo con inserción del sensor.
- Dolor.

## Discusión

El algoritmo SmartGuard, desarrollado y optimizado mediante cálculos in silico<sup>(36,37)</sup> y estudio clínico, ha sido el primero disponible en el mercado capaz de prevenir o reducir la hipoglucemia sin intervención humana. Considerando la efectividad previamente demostrada por el sistema integrado implementado con suspensión automática en hipoglucemia<sup>(27-31)</sup>, el sistema MiniMed 640G-SmartGuard con suspensión predictiva antes de hipoglucemia, debería ofrecer a priori una mayor protección al interrumpir la infusión de insulina de forma anticipada en vez de hacerlo una vez aconcedida. No obstante, la bibliografía disponible acerca de su efectividad en población pediátrica es limitada.

Nuestro trabajo supone el primer estudio prospectivo evaluando la efectividad del sistema integrado MiniMed 640G-SmartGuard en población pediátrica en nuestro país con la metodología descrita. En términos de reducción de hipoglucemia y de acuerdo a los resultados que hemos obtenido, la implementación con suspensión predictiva antes de hipoglucemia se muestra superior a la terapia aislada con ISCI y también a su uso conjunto con MCG, sin asociarse a un incremento de la cifra de HbA1c.

Estos resultados se sitúan en la misma línea de otras publicaciones que han evaluado también la efectividad del sistema MiniMed 640G-SmartGuard en la prevención de hipoglucemias. En 2016, Choudhary *et al*<sup>(38)</sup> analizaron de forma retrospectiva en una muestra de 40 pacientes (16 pediátricos) la capacidad de SmartGuard® para reducir las hipoglucemias durante cuatro semanas. Se registraron 2.322 suspensiones antes de hipoglucemia (2,1 por sujeto/día). En el 83% de estas, la cifra de glucosa intersticial no llegó a alcanzar el umbral preestablecido de hipoglucemia. Aunque este estudio no permite evaluar adecuadamente la efectividad del sistema al tratarse de un estudio observacional y no randomizado, sí parece confirmar la seguridad del mismo.

El estudio multicéntrico efectuado por Biester *et al*<sup>(39)</sup> evalúo este sistema en 24 pacientes en edad pediátrica. En este caso, los investigadores evaluaron el sistema mediante la comparación de los resultados obtenidos con su uso antes y después de su implementación con suspensión antes de hipoglucemia (2 semanas de ISCI+MCG vs 6 semanas con activación de tecnología SmartGuard). Debido a un error en la aplicación del protocolo de estudio, 5 pacientes activaron la suspensión en hipoglucemia con un umbral fijado en 70 mg/dl en la primera fase del estudio en la que únicamente deberían haber empleado la MCG sin suspensión automática. En cualquier caso, los autores demostraron que el uso de SmartGuard reducía significativamente el número de episodios hipoglucémicos (<70 mg/dl) y el AUC<70 mg/dl tanto en aquellos pacientes que según protocolo habían empleado previamente el sistema integrado de forma aislada como en aquellos 5 pacientes con activación previa accidental de suspensión en hipoglucemia. La glucemia media y la cifra de HbA1c no se incrementaron de forma significativa. Los autores observaron, sin embargo, cifras más elevadas de glucosa una hora después de la suspensión automática cuando los pacientes reanudaban manualmente la infusión y realizaban ingesta de carbohidratos que en aquellas ocasiones en las que no intervenían y permitían la reanudación automática.

La efectividad de SmartGuard para prevenir la hipoglucemia nocturna tras ejercicio físico prolonga-

do fue evaluada por Petruzelkova *et al*<sup>(40)</sup> en una muestra de 20 pacientes pediátricos durante una semana en un campamento deportivo. Aunque no encontraron diferencias significativas en la frecuencia o gravedad de las hipoglucemias, el grupo que empleó la parada predictiva mostró mayor tiempo de glucosa en objetivos durante la noche con menor necesidad de ingesta de carbohidratos tras ejercicio físico prolongado en comparación con el empleo aislado del sistema integrado o con parada en hipoglucemia.

En nuestro país, Villafuerte *et al*<sup>(41)</sup> realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 21 niños tratados con MiniMed 640G-SmartGuard. Tras 5,0±2,1 meses de uso del sistema, observan una disminución significativa de la frecuencia de episodios hipoglucémicos, sin aumento de hiperglucemia. No obstante, la retrospectividad del estudio dificulta la comparación de datos al no disponer de una fase previa de MCG ciega y haberse podido infraestimar aquellas hipoglucemias no confirmadas con medición capilar al emplear la MCG.

Battelino *et al*<sup>(42)</sup> efectuaron un estudio con 100 niños y adolescentes con DM1 en tratamiento con sistema integrado MiniMed 640G que fueron asignados de forma randomizada en dos grupos según emplearan o no la tecnología SmartGuard. El uso de la parada predictiva antes de hipoglucemia se asoció a un menor número de hipoglucemias tanto diurnas como nocturnas, aunque objetivaron secundariamente un aumento del tiempo en hiperglucemia.

En nuestro trabajo, hubiera resultado útil evaluar de forma separada la efectividad del sistema durante el día y la noche, dada la esperable menor interferencia del paciente con el algoritmo durante el sueño. Otros autores<sup>(39)</sup> ya han señalado una menor duración de las suspensiones predictivas durante el día debido fundamentalmente a la reanudación manual, apuntando a una mayor influencia de la actuación del paciente (ingesta y reanudación de basal) que del tiempo de parada en la hiperglucemia posterior. Nuestro estudio objetivó una media de 3,2 suspensiones predictivas diarias, resultado muy similares al reportado en el estudio de Biester<sup>(39)</sup> (3,1 suspensiones/día) y superior al observado en estudios realizados en adultos<sup>(38)</sup> (probablemente debido a la mayor variabilidad glucémica en la infancia). El tiempo medio de suspensión predictiva en nuestro estudio fue, no obstante, notablemente superior al reportado por Biester. Por otro lado, hubiera sido interesante diferenciar la efectividad de SmartGuard considerando diferentes umbrales de suspensión antes de hipoglucemia. En nuestro caso, el límite inicialmente configurado se fijó de forma individualizada en cada caso y se animó a las familias participantes a modificarlo según se adaptara a los

resultados obtenidos. Un límite más alto evitaría mayor número de hipoglucemias aunque pudiera conllevar mayor número de suspensiones innecesarias en caso de medición del sensor por debajo del valor sanguíneo, aumento de la hiperglucemia posterior e incremento de alarmas. En relación a esto último, consideramos de especial importancia la prudencia a la hora de configurar en cada paciente las alarmas ofrecidas por el sistema. Es preciso sopesar la autonomía del paciente para responder a las mismas y considerar que un excesivo número de alarmas o unos objetivos muy estrictos pueden conllevar una falta de atención a las mismas debido a la fatiga, disminuyendo la efectividad del sistema integrado y repercutiendo negativamente en la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

Al implementar el sistema integrado con la parada predictiva objetivamos un incremento significativo del AUC>180 en comparación con la MCG-TR aislada. En el citado estudio de Biester *et al* (39) habían reportado ya cifras más elevadas de glucosa 1 hora después de la suspensión automática cuando los pacientes reanudaban manualmente la infusión y combinaban suspensión e ingesta de carbohidratos que en aquellas ocasiones en las que el usuario no intervenía y permitía la reanudación de la infusión de insulina, motivo por el que los autores proponían la recomendación “deja actuar al algoritmo”. Por su parte, en el estudio de Battelino *et al* (42), la reducción del número de hipoglucemias con el uso de la parada predictiva se asoció también a un incremento del tiempo en hiperglucemia. En nuestro caso, considerando la evidencia existente al respecto, se había informado a los pacientes acerca de la idoneidad de dejar actuar al algoritmo o bien reanudar la infusión basal cuando fuera imprescindible realizar una ingesta para evitar la hipoglucemia. Pese a ello, hemos percibido que la adherencia a esta recomendación no ha sido completa ( posible falta de seguridad en la nueva tecnología) y que además se ha acompañado en ocasiones de una ingesta excesiva de carbohidratos. El resultado de todo ello podría ser el aumento del AUC>180 que observamos en fase 2 al activar SmartGuard, aunque no podemos asegurarla de forma certera pues no se han analizado específicamente las cifras de glucosa inmediatamente posteriores a una parada predictiva ni recogido en detalle datos acerca de carbohidratos ingeridos durante la suspensión predictiva ni finalización manual de la misma.

La presentación de episodios recurrentes de hipoglucemia predispone a disminuir el umbral glucémico de respuesta contrarreguladora. En sujetos con diabetes e hipoglucemias de repetición se ha comprobado que una vigilancia estrecha que evite la aparición de hipoglucemias a lo largo del tiempo puede revertir el defecto de contrarregulación y res-

taurar la apreciación de los síntomas autónomos<sup>(43)</sup>. Diversos estudios han confirmado el beneficio derivado de un programa educativo sobre la reducción de la hipoglucemia en pacientes con especial riesgo<sup>(44-46)</sup>. Considerando la disminución significativa de hipoglucemias observada en nuestro trabajo, era esperable una mejoría en la percepción de las mismas. Sin embargo, no hemos hallado diferencias tras su valoración mediante el test de Clarke. Carecemos de una explicación convincente para los resultados obtenidos más allá de la propia subjetividad a la que está sujeta el cuestionario. Tal vez un mayor tamaño muestral (solo se recogieron datos relativos a 22 participantes) y una nueva valoración transcurrido un mayor intervalo de tiempo revelarían resultados diferentes.

En cuanto a la valoración de la calidad de vida, la utilización de un instrumento genérico para medir aspectos concretos de la enfermedad puede no haberse adecuado a los aspectos de calidad de vida relacionada con la salud más importantes de la misma y, por tanto, resultar un instrumento poco sensible a los cambios antes y después de la intervención realizada. Nuevamente, un mayor tamaño muestral o una valoración a más largo plazo pudieran haber permitido hallar diferencias. También habría resultado de gran interés en este sentido el empleo de un cuestionario de satisfacción que valorara específicamente el sistema integrado. En el estudio de Choudhary *et al* (38), el sistema MiniMed 640G-SmartGuard fue evaluado de este modo por los usuarios con un resultado positivo. Puesto que el temor a la hipoglucemia constituye un factor estresante para el paciente con diabetes y sus familiares, sería esperable que la reducción de la misma mediante el sistema integrado con parada predictiva conllevara una menor ansiedad y, en consecuencia, una mejoría en la calidad de vida. Además, la disminución significativa que objetivamos en el número de controles capilares también rebajaría el impacto negativo de la enfermedad sobre la calidad de vida tal y como otros autores han señalado con anterioridad(47). Por el contrario, los problemas de irritación cutánea, la falta de precisión de la medición intersticial en ocasiones o la incomodidad generada por las frecuentes alarmas, son efectos negativos referidos en nuestro estudio que pudieran reducir el impacto positivo del sistema integrado en la calidad de vida de pacientes y cuidadores (en lo que respecta a estos últimos, su calidad de vida no ha sido evaluada en nuestro trabajo y constituye, no obstante, un aspecto a de gran interés). Una buena forma de estimar la acogida del sistema es valorando su empleo una vez concluido el estudio(48). Es por ello que en nuestro caso, pese a no haber encontrado diferencias significativas en ninguno de los aspectos de calidad de vida relacionada con la salud, los investigadores percibimos una buena acogida del mismo dado que todos los pacientes

continuaron utilizándolo al finalizar el estudio. En este punto, es necesario reseñar que la MCG es una tecnología financiada por el sistema sanitario en la comunidad donde el estudio ha sido realizado y, a la vista del beneficio objetivado, consideramos razonable plantear la necesidad de ampliar dicha financiación a otros territorios.

Al igual que ocurre en otros trabajos similares, una de las limitaciones de nuestro estudio es el hecho de que se ha llevado a cabo en pacientes mayoritariamente con experiencia en ISCI, buen control metabólico (HbA1c media  $6,647 \pm 0,60\%$ ) y altamente motivados. Destacamos el elevado número de controles capilares que, pese a haber disminuido de forma significativa, siguen realizándose al finalizar el estudio, empleando la MCG como complemento y no como sustituto de la glucemia capilar. Consideramos necesaria la realización de estudios en pacientes con distintos grados de control glucémico, diferente motivación para su autocuidado o con antecedentes de hipoglucemias graves, con el fin de evaluar la eficacia de los sistemas de asa cerrada en poblaciones no tan seleccionadas como las de los estudios llevados a cabo hasta el momento actual. No obstante, esto nos indica que incluso en pacientes bien controlados, la implementación de su terapia con nuevas tecnologías y avances permite seguir mejorando. Por otro lado, sería interesante confirmar si los resultados obtenidos se mantienen a lo largo del tiempo.

En nuestra opinión, en total acuerdo con otros autores<sup>(38,49)</sup>, los pacientes y cuidadores deben ser instruidos mediante sesiones educativas en el uso y funcionamiento del sistema integrado para optimizar así sus beneficios. Debemos asegurar que comprenden adecuadamente el mecanismo de suspensión predictiva cuando la cifra de glucosa se encuentra aun en rango de normoglucemia pero con tendencia descendente. Esto supone un cambio sustancial respecto al manejo tradicional de la hipoglucemia y la adquisición de una progresiva confianza en el algoritmo de suspensión. El estudio de Biester *et al*<sup>(39)</sup> ilustraba la hiperglucemia secundaria a la ingesta de carbohidratos cuando la infusión se encuentra detenida de forma predictiva. Este rebote hiperglucémico post-suspensión no fue observado en otro estudio realizado en un entorno clínico<sup>(50)</sup>. En caso de alcanzarse el umbral de hipoglucemia y mantenerse la tendencia descendente pese a la suspensión predictiva, el paciente deberá proceder a la ingesta de carbohidratos y seguidamente a la reanudación inmediata de la infusión. Una actuación similar es necesaria cuando de forma previsible la parada predictiva pueda resultar insuficiente para prevenir la hipoglucemia debido a la elevada cantidad de insulina activa existente. Por todo ello, consideramos fundamental que el uso del sistema integrado MiniMed 640G-SmartGuard vaya

acompañado de una correcta formación de la familia. En general, podemos hacer extensible esta afirmación a cualquier intervención terapéutica en diabetes. Cabe preguntarse, tal y como apunta Chase<sup>(51)</sup> en su comentario crítico sobre varios artículos originales, acerca de la disponibilidad real de tiempo de los equipos diabetológicos en la práctica clínica para llevar a cabo estas sesiones de entrenamientos, no solo necesarias sino imprescindibles para optimizar el rendimiento de las nuevas tecnologías.

En resumen, el sistema integrado MiniMed 640G-SmartGuard reduce significativamente el riesgo de hipoglucemia en población pediátrica adecuadamente entrenada en el uso de esta tecnología, de una forma segura, sin incrementarse significativamente la HbA1c y permitiendo disminuir el número de mediciones capilares. Aunque el camino por recorrer hasta la consecución de un sistema de asa cerrada que no requiera la intervención del usuario es aun largo, resulta innegable que los sistemas integrados ofrecen de forma gradual pero imparable, en espera de la ansiada cura, una alternativa de tratamiento cada vez más fisiológica que permite reducir la carga de la enfermedad en pacientes con DM1, mejorando el control glucémico y disminuyendo el riesgo de complicaciones asociadas.

## Conflicto de intereses

Los pacientes no recibieron ninguna remuneración económica por su participación en el estudio. Los investigadores tampoco percibieron una remuneración económica y declaran no tener ningún conflicto de intereses. Los fines del estudio por parte de los investigadores son exclusivamente científicos.

## Agradecimientos

A N Camarena Pavón, S Muñoz Pérez, P Pascual Moreno, JM de Nicolás Jiménez y S Rico Martín por su desinteresada ayuda en la elaboración de este trabajo.

## Referencias Bibliográficas

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. GROUPA, Complications Trial Research, et al. Effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in

- adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr* 1994;125(2):177-188.
3. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-1912.
  4. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, et al. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:2108-2109.
  5. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr* 2010;10:50.
  6. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetic Med: J Br Diabetic Assoc* 2013;30:1126-31.
  7. Davis EA, Keating B, Byrne GC, et al. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:22-25.
  8. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in paediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1858-1862.
  9. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1004-1008.
  10. Swift PG, Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabetes Med* 1991;8:49-58.
  11. Thoradarson H, Sovik O. Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabetes Med* 1995;12:782-787.
  12. Sartor G, Dahlquist G. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabetes Med* 1995;12:607-611.
  13. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes-the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetología* 2009;52:42-45.
  14. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2.873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:712-720.
  15. Gandrum LM, Xing DM, Kollman C, Block J, Kunselman B, Darrell W. The Medtronic Mini-Med Gold Continuous Glucose Monitoring System: an effective means to discover hypo-and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* (2003);5:81-789.
  16. Wilson D, Calhoun P, Maals D, et al. Factors associated with nocturnal hypoglycemia in at-risk adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:385-391.
  17. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, Carne CL, Murray K, Vanden Driesen RL, et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008;153(3):385-90.
  18. Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes. *J of Cardiovasc Trans Res* 2012;5(4):446-62.
  19. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:697-703.
  20. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:501-4.
  21. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, et al. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 2001;24:1541-1546.
  22. Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2372-2377.
  23. Northam EA, Rankins D, Lin A, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care* 2009;32:445-450.
  24. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, et al. Diabetes Research in Children Network (Dirac-Net). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:332-340.

25. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetología*. 2013;56:2392-2400.
26. Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care* 2015;38:1036-43.
27. Danne T, Kordonouri O, Holder M, et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function insensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1129-1134.
28. Ly TT, Nicholas JA, Retterah A, et al. Effect of sensor augmented pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-1247.
29. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369(3):224-232.
30. Agrawal P, Zhong A, Welsh JB, Shah R, Kaufman FR. Retrospective analysis of the real-world use of the threshold suspend feature of sensor-augmented insulin pumps. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:316-319.
31. Weiss R, Garg SK, Bergenstal RM, Klonoff DC, Bode BW, Bailey TS, et al. Predictors of hypoglycemia in the ASPIRE in-home study and effects of automatic suspension of insulin delivery. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(5):1016-20.
32. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:205-209.
33. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care* 2012;35:1462-1465.
34. Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Análisis psicométrico de las versiones en lengua castellana y catalana de un cuestionario de percepción de la hipoglucemia. *Med Clin (Barc)* 2015;144(10): 440-444.
35. The KIDSCREEN Group, 2004;EC Grant Number: QLG-CT-2000-00751 KIDSCREEN-27.
36. Zecchin C, Facchinetti A, Sparacino G, et al. Reduction of number and duration of hypo- glycemic events by glucose prediction methods: a proof-of-concept in silico study. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:66-77.
37. Danne T, Tsoli C, Kordonouri O, et al. The PIL-GRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:338-347.
38. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulin pump system with predictive low glucose management. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(5):288-91.
39. Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, et al. Let the algorithm do the work: reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmarGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2017 [ePub]. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0349>.
40. Petruzelkova L, Pickova K, Sumnik Z, Soupal J, Obermannova B. Effectiveness of SmartGuard Technology in the prevention of nocturnal hypoglycemia after prolonged physical activity. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(5): 299-304.
41. Villafuerte Quispe B, Martín Frías M, Roldán Martín MB, Yelmo Valverde R, Álvarez Gómez MA, Barrio Castellanos R. Efectividad del sistema MiniMed 640G con SmartGuard® para la prevención de hipoglucemia en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64(4):198-203.
42. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2017;40:764-770.
43. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994;344:283-7.
44. Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, Levy CJ, Simonson DC, Quigley M, et al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(7):1022-8.
45. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, Staremann M, Keller U, Fehm-Wolfsdorf G, et al. Randomized controlled clinical trial of Blood Gluco-

- se Awareness Training (BGATIII) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 2005;28(6):587-94.
46. Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, Koeva L, Dachev S, Tcharaktchiev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med* 2004;11(4):212-8.
47. Rubin RR, Peyrot M. Treatment satisfaction and quality of life for an integrated continuous glucose monitoring/insulin pump system compared to self-monitoring plus an insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(6):1402-10.
48. Wilson D. Impact of real-time continuous glucose monitoring on children and their families. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:142-5.
49. Torres Lacruz M, Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González Casado I, et al. Estado actual y recomendaciones sobre la utilización de los sistemas de monitorización continua de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr* 2011;75(2):134.e1-134.e6.
50. Abraham MB, de Bock M, Paramalingam N, et al. Prevention of insulin-induced hypoglycemia in type 1 diabetes with predictive low glucose management system. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:436-443.
51. Chase P. Prevention of hypoglycemia using the predicted low glucose suspend system. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(5):276-277.

# Diabetes mellitus tipo 1: veinte años después

Real-world clinical evolution of type 1 diabetes patients on twenty years

Amparo González Vergaz<sup>1</sup>, Beatriz García Cuartero<sup>1</sup>, Concepción García Lacalle<sup>2</sup>, Laura Sánchez Salado<sup>1</sup>, Verónica Sánchez Escudero<sup>1</sup>, Marta Fernández Rodríguez<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Analisis Clínicos. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

## Resumen

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una enfermedad crónica con importantes comorbilidades y complicaciones desde la edad pediátrica.

**Objetivos:** Describir las características de nuestra población con DMT1 valorando el control metabólico y las comorbilidades asociadas. **Material y métodos:** Pacientes diagnosticados de DMT1 en el Hospital Universitario Severo Ochoa entre Enero 1996 - Diciembre 2016. Se realiza despistaje de enfermedad celiaca y enfermedad tiroidea al diagnóstico y anualmente. Se comparan las características clínicas y analíticas iniciales y durante la evolución. Los datos se han analizado con SPSS.21. **Resultados:**

187 pacientes, 44,4 % mujeres, controlados al menos un año. Edad media al diagnóstico 8,57 años. Incidencia de cetoacidosis 41,21% (1996-2005) y 33,3% (2006-2016) ( $p<0,001$ ). No encontramos diferencias entre la edad al diagnóstico y la presentación clínica. El 12,2% presentó autoinmunidad pancreática negativa. Reevaluados se diagnosticaron 2 pacientes de MODY, 1 Síndrome de Wolfram. Todos recibieron múltiples dosis de insulina y, desde 2006, 42 pacientes infusión subcutánea continua de insulina. El 68,5 % consiguió una HbA1c media <7,5%. Detectamos: enfermedad ce-

líaca por biopsia al 7,48 % con edad media 8,57 años; enfermedad tiroidea en el 14,43% con edad media 11,74 años; hipoglucemias severas en el 2,3% sin diferencias según la pauta de tratamiento; microalbuminuria intermitente en el 6.4% sin relación con la HbA1c, pero sí con la duración de la enfermedad (mediana 13 vs 6,5 años ( $p<0,01$ )).

**Conclusiones:** Disminuye el debut en cetoacidosis. Alta prevalencia de enfermedades asociadas recomendando el cribado periódico para su detección asintomática. Escasa presencia de complicaciones agudas y crónicas consiguiendo objetivo terapéutico en un elevado porcentaje de pacientes. La reevaluación sistemática mejora el diagnóstico etiológico.

*Palabras clave: Diabetes mellitus Tipo 1, niños, comorbilidades, enfermedad celiaca, complicaciones*

## Abstract

**Introduction:** Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic disease with important complications. **Objective:** Describe clinical characteristics, metabolic control and comorbidities of our paediatric diabetic population. **Methods:** T1DM patients diagnosed from 1996-2016 were included. Celiac and thyroid disease screening were analyzed. Clinical and biochemical data were compared during evolution. SPSS.21 was used for the statistical study. **Results:**

187 patients (44.4% females) were followed for at least one year. The mean age at onset was 8.57 years. Incidence of ketoacidosis was 41.21% (1996-2005) and 33.3% (2006-2016) ( $p<0.001$ ). There were no differences between age at onset and clini-

---

### Correspondencia:

Amparo González Vergaz  
Pediatria. Hospital Universitario Severo Ochoa, Avenida de Orellana s/n., 28911, Leganés, Madrid, Tel: 670935724  
E-mail: agonzalez.hsvo@salud.madrid.org  
E-mail: agvergaz@gmail.com

cal presentation. 12.2% were negative for islet autoantibodies at clinical presentation. During evolution, 2 patients were diagnosed as MODY, 1 as Wolfram syndrome. All were on basal-bolus treatment. From 2006, 42 patients were on continuous subcutaneous insulin infusion. 68.5% of them had a mean HbA1c <7.5%. We found that: 7.48% were diagnosed for celiac disease by biopsy, mean age 8.57 years; 14.43% had thyroid disease, mean age 11.74 years; severe hypoglycemia was detected in 2.3% without differences between treatment; 6.4% developed intermittent microalbuminuria with no differences on HbA1c, but with duration of disease (median 13 vs 6.5 years (p<0.01)).

**Conclusions:** Presentation of ketoacidosis was reduced with time. High prevalence of associated diseases demonstrates the need for screening. Low complications with good metabolic control in most of patients was found. It's necessary to re-evaluate negative immunological patients for the etiological diagnosis.

**Key Words:** *Type 1 diabetes mellitus, children, comorbidities, celiac disease, complications*

## Introducción

La diabetes mellitus tipo1 (DMT1) es una de las patologías crónicas más frecuentes de la edad pediátrica. El principal objetivo del tratamiento, que siempre debe ser individualizado, es conseguir un control metabólico óptimo, es decir, obtener unas glucemias próximas a la normalidad evitando las hipoglucemias<sup>(1)</sup>.

La morbilidad de la DMT1 viene derivada de sus complicaciones agudas y crónicas. El diagnóstico precoz es fundamental y para ello son importantes las campañas de información y la formación de los profesionales. Para evitar las complicaciones agudas es imprescindible la educación diabetológica a los pacientes ya diagnosticados. Para combatir las complicaciones crónicas, es preciso conocer los factores que influyen en su aparición y progresión.

El estudio de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) publicado en 1993, abrió una nueva etapa en el tratamiento intensivo con insulina al evidenciar, de forma definitiva, la relación inversa entre el control metabólico y el desarrollo de complicaciones microvasculares<sup>(2)</sup>.

Además, en una elevada proporción de niños y adolescentes con DMT1 se detectan anticuerpos órgano específicos y hasta en un 25 % se diagnostican otras enfermedades autoinmunes principalmente enfermedad tiroidea y enfermedad celíaca<sup>(3)</sup>. Por ello se recomiendan evaluaciones periódicas para realizar un diagnóstico precoz.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo, mediante revisión de las historias clínicas, de los pacientes diagnosticados de DMT1 entre enero de 1996 y diciembre de 2016 en el Hospital Universitario Severo Ochoa, según los criterios publicados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>(4)</sup> y con al menos un año de evolución desde el diagnóstico. Comparamos las características clínicas y analíticas iniciales y evolutivas.

En todos los pacientes se realizó el despistaje de la enfermedad celíaca al diagnóstico y anualmente. Se determinó inicialmente la presencia de anticuerpos antiendomisio (EMA) IgA por inmunofluorescencia indirecta usando tejido de esófago de mono como sustrato (antígeno). Se consideraron títulos positivos a partir de una dilución 1/5. Esta técnica se realizó hasta el año 2006, cuando se comenzó la determinación de los anticuerpos antitransglutaminasa (anti-TG2) IgA por enzimoinmunoanálisis (ELISA), considerándose positivas las concentraciones por encima de 8 UI/mL. Además, se realizó la cuantificación de la inmunoglobulina A, y si el paciente era deficiente de la misma, se realizó el mismo estudio con marcadores serológicos IgG. El diagnóstico final de enfermedad celíaca se estableció, en todos los casos, mediante biopsia intestinal.

Las determinaciones de la concentración de TSH, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa (aTPO) se realizaron mediante un inmunoanálisis de quimioluminiscencia (autoanalizador ADVIA Centaur de Siemens).

La determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en sangre venosa se realizó cada tres meses mediante una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de Menarini. Desde el año 2007 se dispone en la consulta de un sistema Point of Care con un analizador DCA Vantage de Siemens para la determinación de HbA1c en sangre capilar a través de un inmunoensayo (inhibición de la inmunoaglutinación en látex).

Se analizaron los datos con el software estadístico SPSS (v.21; SPSS Inc, Chicago, IL). Las variables cuantitativas se expresan como medias y desviaciones estándar. La significación estadística se definió como p< 0,05.

## Resultados

Durante el periodo del estudio se han diagnosticado 187 pacientes de DMT1, de ellos el 44,4 % fueron mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 8,57 años con un amplio rango de edad, entre 0,5-15

Tabla 1. Características clínicas y analíticas al diagnóstico.

	Total	Diagnosticados 1996-2005	Diagnosticados 2006-2016	Significación según fecha diagnóstico
<b>Edad al diagnóstico de DM<sup>a</sup></b>				
Antes de 5 años	25,14	26,21	16,90	p<0,02
5,1-9,9 años	32,62	30,40	55,41	P<0,001
10-15 años	39,32	43,42	27,69	P<0,001
<b>Situación al diagnóstico DM<sup>a</sup></b>				
Cetoacidosis	37,7	41,21	33,3	P<0,001
Hiper glucemía con cetosis	47,7	48,71	44,40	ns
Hiper glucemía	14,4	10,09	21,50	P<0,001
HbA1c (%) al diagnóstico <sup>b</sup>	10,84 (2,48)	10,7 (2,53)	10,94 (2,56)	ns
<b>Péptido C (ng/mL)<sup>b</sup></b>				
Basal	0,70 (0,5)	0,75 (0,64)	0,61 (0,44)	ns
Pico tras glucagón	1,28 (0,08)	1,35 (1,28)	1,08 (0,6)	P<0,04

<sup>a</sup>Valores expresados en forma de porcentaje. <sup>b</sup>Valores expresados en forma de media (desviación estándar).

años. Se diagnosticaron en hiper glucemía con cetosis el 47,7%, aumentando los pacientes que presentan solo hiper glucemía del 10,09 % al 21,50 % y disminuyendo la presentación en cetoacidosis del 41,21 % al 33,30 % en los últimos años, (p<0,001). En la Tabla 1 se detallan las características de nuestra población de forma global y separados en dos décadas según el año de diagnóstico: entre 1996-2005 y entre 2006-2016.

Todos se siguieron clínica y analíticamente al menos durante un año, y 40 de ellos durante un periodo superior a 10 años. No encontramos diferencias significativas entre la edad al diagnóstico y la forma de presentación clínica (hiper glucemía, cetosis o cetoacidosis). La HbA1c en el diagnóstico fue menor, y la reserva pancreática mayor (p<0,05) en los pacientes diagnosticados en hiper glucemía.

En el estudio inicial, el 12,2 % de nuestra población presentó estudios de autoinmunidad pancreática negativos. En estos pacientes se repitieron los estudios inmunológicos, se realizó HLA y estudio genético. Durante las sucesivas reevaluaciones, dos pacientes se diagnosticaron de Diabetes tipo MODY (MaturityOnset Diabetes of the Young): una niña con MODY tipo 5 (que asociaba poliquistosis renal) y un adolescente con MODY tipo 3. También se diagnosticó otro niño con síndrome de Wolfram y otros tres pacientes desarrollaron otras enfermedades autoinmunes y presentaban HLA de riesgo de DMT1. En el 7,9 % no se detectó una etiología clara y se diagnosticaron de DMT1b (75% hombres).

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) con análogos de acción rápida y como insulina basal inicialmente NPH y posteriormente insulina glargina desde el año 2002 y/o detemir desde el 2006 en aquellos pacientes que no consiguieron mejorar el control metabólico. En 42 pacientes (22,5 %), se utilizó un sistema de infusión continua de insulina (ISCI) desde el año 2006.

En 14 casos (7,48% de nuestra población) se diagnosticó una enfermedad celiaca (EC) mediante biopsia intestinal. La edad media de los pacientes fue de 8,57 (3,9) años. En la mayoría de los casos el diagnóstico de enfermedad celiaca se estableció en el primer año tras el debut de la diabetes. Dos de los pacientes más antiguos debutaron con la diabetes tras el diagnóstico de la celiaquía: uno de ellos realizaba múltiples transgresiones dietéticas y otro durante la provocación al gluten, que en aquel momento se realizaba. Nueve de estos pacientes presentaron también anticuerpos antitiroideos y cinco de ellos desarrollaron hipotiroidismo, precisando tratamiento con levotiroxina.

De forma global, en nuestra población, detectamos enfermedad tiroidea autoinmune en el 14,43 %, a una edad media de 11,74 (3,5) años, mayoritariamente en niñas (70 %); dos de ellas desarrollaron hipertiroidismo y precisaron tratamiento con carbimazol durante unas semanas y ambas, tras una fase eutiroidea acabaron con un hipotiroidismo permanente. La mitad de los pacientes con tiroditis

Tabla 2. Tratamiento y evolución analítica.

	Total	Diagnosticados 1996-2005	Diagnosticados 2006-2016
<b>Tratamiento insulínico<sup>a</sup></b>			
Múltiples dosis	78,04	84,41	67,70
ISCI	21,96	15,59	32,30
<b>Tiempo seguimiento en años<sup>b</sup></b>	6,86 (1-15,75)	8,53 (2-15,75)	5,83 (1-11,9)
<b>HbA1c (%)<sup>c</sup></b>			
NPH	7,50	7,50	7,50
Análogos acción lenta	7,65	7,78	7,56
ISCI	7,32	7,34	7,30

<sup>a</sup>Valores expresados en forma de porcentaje. <sup>b</sup> Valores expresados en forma de media (rango). <sup>c</sup> Mediana durante la evolución según la insulina basal de tratamiento.

desarrollaron hipotiroidismo precisando tratamiento sustitutivo.

En cuanto a las complicaciones agudas, presentaron hipoglucemias severas el 2,3% de los pacientes, sin encontrar diferencias según la pauta de tratamiento (MDI /ISCI). Durante la evolución el 68,5 % consiguieron una HbA1c media  $\leq 7,5\%$ , que fue significativamente mejor ( $p = 0,001$ ) en el grupo tratado con ISCI y sin incrementar la incidencia de hipoglucemias graves (Tabla 2).

Ninguno de nuestros pacientes presentó complicaciones micro o macrovasculares. La microalbuminuria intermitente se observó en el 6,4% de los casos y no se relacionó con las cifras de la HbA1c pero sí con la duración de la enfermedad, que era más prolongada que la de los pacientes que no la presentaban, con una mediana de 13 años frente a 6,5 años de evolución ( $p < 0,01$ ). Ningún paciente desarrolló hipertensión arterial ni retinopatía.

## Discusión

Los últimos datos epidemiológicos publicados de nuestra comunidad muestran una tendencia estable en la incidencia de la enfermedad<sup>(5)</sup>. La forma de presentación al diagnóstico varía considerablemente de unas poblaciones a otras y según el periodo estudiado<sup>(6)</sup>.

En el estudio multicéntrico presentado por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, que incluía 1169 pacientes diagnosticados de DMT1 en el periodo 2004-2008 en 11 unidades de diabetes pediátrica de todo el país<sup>(7)</sup> se encontró un porcentaje del 39,5% de cetoacidosis (CAD) al diagnóstico, similar a

nuestro grupo de forma global, aunque no encontramos diferencias significativas en la forma de presentación clínica al diagnóstico por grupos de edad, como reflejan otros autores<sup>(8)</sup>. Destacamos que, en la última década, ha disminuido esta forma de presentación en nuestra población, probablemente por la excelente formación de los pediatras de nuestra área sanitaria y la accesibilidad al hospital, pues el porcentaje de pacientes que se diagnostican solo en hiperglucemia también se ha incrementado de manera considerable, dato que en otros estudios no se observa. Como era de esperar, los niños diagnosticados en hiperglucemia presentaban una cifra inicial de HbA1c menor y también una mejor reserva pancreática, dato reseñable por la importancia que tiene en la evolución de la enfermedad al precisar menos dosis de insulina durante meses prolongando el periodo de luna de miel.

En relación al diagnóstico, en ocasiones no es fácil diferenciar el tipo de diabetes, pero existen datos que nos deben hacer sospechar una forma de diabetes diferente a la DMT1 y, fundamentalmente, la negatividad de los anticuerpos pancreáticos<sup>(9)</sup>.

Así, al replantear el diagnóstico en el grupo de pacientes con autoinmunidad negativa de nuestra población (el 12,5 %), detectamos un paciente con síndrome de Wolfram que en el seguimiento desarrolló sordera neurosensorial, atrofia óptica, diabetes insípida e hipogonadismo hipergonadotrópico, corroborando la prevalencia estimada de 1 por cada 150 casos diagnosticados de DM infanto juvenil<sup>(10)</sup>. Así mismo, se diagnosticaron dos pacientes con MODY: en este sentido, la presencia de poliquistosis renal en una paciente sin haplotipo de riesgo nos obligaba a descartar un MODY 5 y si bien el estudio inicial fue negativo, dos años después pudimos confirmar una delección en los exo-

nes 3-8 del gen HNF-1b en heterocigosis, sin presentar dicha mutación ninguno de sus progenitores. En otro paciente, la presencia de varios miembros de la familia diagnosticados de diabetes tipo 2 a edades tempranas, la ausencia de obesidad y la normalización de las glucemias con dosis bajas de insulina nos llevó a sospechar un MODY 3 presentando una mutación de cambio de sentido en p. Arg159Trp en el exón 2 de HNF1alfa, alteración encontrada también en la madre; en este caso se pudo suspender la administración de insulina e iniciar el tratamiento con glibenclamida en dosis única con excelente control. Ningún paciente en esta serie fue diagnosticado de MODY 2.

Finalmente, en 15 pacientes (7,9 % del total) con autoinmunidad pancreática negativa y deficiencia insulínica, no pudimos establecer una etiología clara, y se diagnosticaron finalmente de DM tipo 1b, porcentaje que coincide con lo descrito por otros autores <sup>(11)</sup>.

Las recomendaciones internacionales obligan a descartar al diagnóstico de la diabetes y durante la evolución, otras patologías asociadas, si bien la periodicidad para realizar el despistaje, en pacientes asintomáticos, ha variado a lo largo de los años. La International Society for Pediatric and Adolescent diabetes (ISPAD) ha actualizado en 2018 estas recomendaciones <sup>(12)</sup>.

La presencia de otras enfermedades autoinmunes es una comorbilidad que está presente en nuestros niños, llamando la atención la alta incidencia de enfermedad celiaca, sin diferencias entre sexos, comparada con otros estudios y en particular con el trabajo publicado recientemente por Craig y cols. <sup>(13)</sup> en un numeroso grupo de niños y adolescentes con diabetes. La mayor parte de los pacientes con EC se diagnostican en los primeros años tras el diagnóstico de la diabetes y las guías de la ISPAD han modificado sus recomendaciones limitando su screening al diagnóstico de la diabetes y a los dos y cinco años para aquellos pacientes sin antecedentes familiares de primer grado de EC y que no presenten síntomas sugestivos de la enfermedad <sup>(12)</sup>.

La alteración tiroidea, principalmente tiroiditis, se detecta habitualmente a mayor edad que la diabetes por lo que establecimos el screening de la función tiroidea al diagnóstico y anualmente, observando una evolución a hipotiroidismo en un elevado porcentaje de pacientes <sup>(14)</sup>. En el momento actual, y siguiendo las indicaciones de la ISPAD, realizaremos el control cada 2 años en pacientes asintomáticos y sin bocio, salvo que se hayan detectado anticuerpos antitiroideos, pues su presencia incrementa el riesgo de hipotiroidismo <sup>(12)</sup>, como así ocurre en nuestra serie. Como está descrito, el hipertiroidismo es menos frecuente y en nuestro caso asociado a

tiroiditis de Hashimoto, no a enfermedad de Graves<sup>(15)</sup> y, aunque la necesidad de tratamiento con antitiroideos en estos casos es excepcional, dos de nuestros pacientes lo precisaron por su situación clínica, si bien por un corto periodo de tiempo.

Por otro lado, todos nuestros pacientes recibieron educación diabetológica individualizada desde el diagnóstico, con un programa de refuerzo periódico, además de tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina con análogos de acción rápida y NPH hasta la comercialización de análogos de acción lenta, inicialmente glargina y posteriormente detemir.

En el año 2006 iniciamos tratamiento con sistema de infusión continua de insulina (23% de nuestra población), semejante a otros estudios <sup>(16)</sup>. Hay que reseñar que algunos pacientes recibieron a lo largo de su evolución diferentes pautas que han permitido ir alcanzando los objetivos glucémicos propuestos. El control metabólico mediante HbA1c, que durante estos años se recomendaba, ha sido adecuado en un importante porcentaje de nuestra población, semejante a otros estudios en nuestro entorno, aunque este número se reduciría según las recientes recomendaciones de 2018 pues con el empleo de las nuevas tecnologías, el objetivo a conseguir es una Hb A1c < 7 % <sup>(17)</sup>.

No encontramos diferencias en las cifras de HbA1c cuando separamos por periodo de tiempo pero sí según el tipo de tratamiento empleado. Existe una clara disminución de la HbA1c en los pacientes tratados con ISCI, frente a los que recibieron MDI, en porcentajes muy similares a los encontrados por otros autores, pero sin incrementar las hipoglucemias severas, padecidas por el 2,3% de nuestra población <sup>(18)</sup>.

Los ingresos por descompensación en cetoacidosis se han limitado a los pacientes con omisión reiterada de la insulina y que no acudían regularmente a las revisiones, ya que habitualmente en situaciones agudas los padres contactan telefónicamente con nuestro servicio y se realizan las modificaciones precisas para evitar las descompensaciones.

Otro de los objetivos del tratamiento es evitar complicaciones a largo plazo y ninguno de nuestros pacientes ha presentado retinopatía ni hipertensión arterial. Sí hemos detectado microalbuminuria intermitente en relación con la duración de la enfermedad pero no con los niveles de HbA1c. Por el momento, no podemos determinar si, como está referido, presentarán mayor riesgo cardiovascular y renal <sup>(19)</sup>. En la actualidad se recomienda comenzar la detección precoz de complicaciones microvasculares a partir de los 11 años de edad, en pacientes con 2 a 5 años de duración de la DM <sup>(20)</sup>.

Como conclusiones destacamos una disminución del debut en cetoacidosis en nuestra población estudiada. Detectamos una elevada prevalencia de enfermedades asociadas, principalmente enfermedad celíaca, por lo que recomendamos el cribado periódico para su detección asintomática. No debemos olvidar otras formas de diabetes por lo que la reevaluación sistemática mejora el diagnóstico etiológico. Para finalizar, destacamos la escasa presencia de complicaciones agudas y crónicas consiguiendo el objetivo terapéutico en un elevado porcentaje de pacientes.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Referencias Bibliográficas

1. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(27):115-135. <https://doi.org/10.1111/pedi.12718>
2. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. Hughes JW, Riddleworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB, et al. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(12):4931-37.
4. Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41Suppl (1):S13-S27.
5. Zorrilla B, Cantero JL, R. Barrios, Ramírez J, Argente J, González A, et al. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños: resultados del registro poblacional de la Comunidad de Madrid, 1997-2005. *Med Clin (Barc)* 2009; 132:545-548.
6. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012; 55(11):2878-2894.
7. Oyarzabal M, García B, Barrio R, Torres M, Gómez AL, González I, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in paediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9(3):669-671.
8. Wojcik M, Sudacka M, Wasyl B, Ciechanowska M, Nazim J, Stelmach M, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(10):1319-1324.
9. Yeste C, Pardo C, Ranchal MP, Tapia L. Hiperglucemia: no todo es diabetes tipo 1. Nuestra experiencia durante 23 años. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018;9(1):21-29. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Feb.446>.
10. Bueno GE, Ruiz-Castaneda D, Martínez JR, Muñoz MR, Alascio PC. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome. *Endocrine*. 2018; 61:440-446
11. Urakami T, Inami I, Morimoto S, Kubota S, Owada M. Clinical characteristics of non-immune-mediated, idiopathic type 1 (type 1B) diabetes mellitus in Japanese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:283-288.
12. Mahmud F, Elbarbary N, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(27):275-286. <https://doi.org/10.1111/pedi.12740>.
13. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care* 2017; 40(8):1034-1040.
14. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2014; 31(2):126-135.
15. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, Bollow E, Karges B, Böckmann A, et al. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015; 84(3):190-198.
16. Rica I, Mingorance A, Gómez-Gila AL, Clemente M, González I, Caimari M, et al. Achievement of metabolic control among children and adolescents with type 1 diabetes in Spain. *Acta Diabetol* 2017; 54(7):677-683.

17. Codner E, Acerini CL, Craig ME, Hofer SE, Maha DS. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: What is new in diabetes care? *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27):5-6.doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12759>.
18. Kaiserman K, Rodriguez H, Stephenson A, Wolk L, Fahrbach JL. Continuous subcutaneous infusion of insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012; 18(3):418-424.
19. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:1969-1977.
20. Donaghue KC, Loredana Marcovecchio M, Wadwa R.P, Chew EY, Tien C, Wong TY et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2018; 19(27): 262-274. <https://doi.org/10.1111/pedi.12742>

# Frecuencia de acantosis en asociación a los valores antropométricos y cifras tensionales en una muestra de escolares del sureste de México

Acanthosis frequency in association with anthropometric values and blood pressure figures in a sample of school children in southeast Mexico

José Patricio Novelo Pérez<sup>1</sup>, Esteban Aguilar Vargas<sup>2</sup>, Hugo Antonio Laviada Molina<sup>3</sup>,  
Yaseth Cobá Canto<sup>3</sup>, Reinhard Janssen Aguilar<sup>4</sup>, Nina Isabel Méndez Domínguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna. Hospital General de Zona #67 IMSS. Apodaca. Nuevo León (México)

<sup>2</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS No. 4, Dr. Luis Castelazo Ayala. Ciudad de México (México)

<sup>3</sup>Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida. Mérida (México)

<sup>4</sup>Departamento de Psiquiatría. Instituto Nacional de Neurología. Ciudad de México (México)

## Resumen

**Introducción:** La Acantosis Nigricans (AN) es considerada un indicador confiable de riesgo de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes obesos. Estudios previos desarrollados en el sureste de México indican que, en esta región, en población escolar, la prevalencia de sobrepeso y obesidad es particularmente alta. **Objetivo:** Estimar la frecuencia de AN, describir los indicadores antropométricos y presión arterial en una muestra aleatoria de escolares de primaria del sureste de México. **Sujetos y métodos:** Es un estudio observacional analítico, de corte transversal, retrospectivo. El tamaño de muestra se estableció mediante la fórmula para estimación de proporciones, las escuelas se seleccionaron aleatoriamente. Se obtuvo la estadística descriptiva de los indicadores antropométricos, cifras tensionales, fre-

cuencia de AN y se contrastaron los valores en escolares con sobrepeso y obesidad para finalmente integrar un modelo de regresión logística. **Resultados:** De un total de 292 escolares, el 14% cursaba con AN, representando al 1% de los escolares sin exceso de peso y al 27% de aquellos con exceso de peso. La presión arterial sistólica y diastólica fueron significativamente más altas en los escolares que tenían AN. En los análisis de regresión los escolares con exceso de peso mostraron una razón de momios de 27:1 al compararlos con sus pares con normopeso. **Discusión:** La presencia de AN se asocia significativamente con la presencia de exceso de peso y cifras tensionales significativamente más altas. Esta dermatopatía pudiera ser un marcador simple y temprano para el personal de salud que facilite el diagnóstico temprano..

*Palabras clave: Sobrepeso, obesidad infantil, trastornos de la nutrición del niño, salud del niño, acanthosis nigricans*

## Abstract

**Introduction.** Acanthosis nigricans (AN) is considered a reliable indicator of type 2 diabetes risk in obese children and adolescents. Previous studies

---

### Correspondencia:

Nina Isabel Méndez Domínguez  
Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida,  
Tablaje Catastral 13941 Carretera Mérida - Progreso., 97300,  
Mérida, México, Tel: 52991699602  
E-mail: nmendez@marista.edu.mx  
E-mail: ninamendezdominguez@gmail.com

---

developed in the southeast of Mexico indicate that, in this region, in school population, the prevalence of overweight and obesity is particularly high. **Objective.** To estimate the frequency of AN, to describe the anthropometric indicators and blood pressure in a random sample of elementary school students in southeastern Mexico. **Subjects And Methods.** This is an observational, analytical, cross-sectional, retrospective study. The sample size was established by the formula for estimating proportions, the schools were randomly selected. The descriptive statistics of the anthropometric indicators, blood pressure figures, frequency of AN were obtained and the values were compared in schoolchildren with overweight and obesity to finally integrate a logistic regression model. **Results.** From 292 schoolchildren, 14% had AN, representing 1% of school-age children without excess weight and 27% of those with excess weight. Systolic and diastolic blood pressures were significantly higher in school children who had AN. In the regression analyses, the students with excess weight showed an odds ratio of 27:1 when compared with their peers with normal weight. **Discussion.** The presence of AN is significantly associated with the presence of excess weight and significantly higher blood pressure. This dermatopathy could be a simple and early marker for health personnel to facilitate an early diagnosis.

**Key Words:** *Overweight, pediatric obesity, child nutrition disorders, child health, acanthosis nigricans*

## Introducción

La Acantosis Nigricans (AN) consiste en un engrosamiento cutáneo aterciopelado, papilomatoso, hiperpigmentado que puede tener localización diversa, pero es más común a los lados del cuello, en la región inguinal, áreas antecubitales y poplíticas, umbilical e incluso en las superficies mucosas<sup>(1)</sup>. La AN se ha identificado en coexistencia con la obesidad, las endocrinopatías, los tumores malignos, los síndromes genéticos, asociada al consumo ciertos fármacos, pero también a diabetes mellitus, resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, hipertensión arterial o síndrome de ovario poliquístico en pacientes femeninas<sup>(2,3)</sup>.

De acuerdo con los hallazgos reportados por Brickman *et al*<sup>(4)</sup>, la AN es un hallazgo común en los jóvenes con sobrepeso y obesidad al correlacionarse con anomalías en la homeostasis de la glucosa con prevalencia entre 4% y el 23%, dependiendo de la etnia; un 62% de los jóvenes con un índice de masa corporal del percentil 98 o mayor tuvieron AN y se identificó que el grupo con mayor prevalencia correspondió a los pacientes de origen hispano; la evidencia sugiere que la AN se asocia indepen-

dientemente con los componentes del síndrome metabólico<sup>(5)</sup>.

Actualmente, se considera como un indicador confiable del riesgo de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes obesos. La evaluación de AN en niños escolares abriría las oportunidades para derivarlos a atención primaria para complementar su evaluación e iniciar su manejo<sup>(6)</sup>.

De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura<sup>(7)</sup>, la prevalencia de obesidad en México superó en 2013 a la de los Estados Unidos; previamente EE. UU. era el país con más obesidad a nivel mundial. Yucatán es un estado ubicado en el sureste de México, donde la población maya y mestiza conforma aproximadamente un tercio de la población. En edad adulta, el 78-80% de la población cursa con sobrepeso u obesidad. La prevalencia de sobre peso y obesidad en población escolar excede por mucho la media nacional y, por ello, Yucatán ha figurado entre las tres áreas con mayor prevalencia en edad escolar en las encuestas nacionales 2006, 2012 y 2016<sup>(8)</sup>. En la ciudad capital del estado, un estudio probabilístico transversal en escolares de primaria mostró que entre los 6 y 12 años el 50,4% tiene exceso de peso y, adicionalmente, un 30% presenta cierto grado de déficit de estatura para la edad y el sexo<sup>(9)</sup>. Si bien se ha descrito que, para el sexo femenino, ciertos polimorfismos asociados con el origen maya y mestizo confieren mayor propensión a la obesidad<sup>(10)</sup> y diabetes<sup>(11)</sup>, pero no existen a nuestro conocimiento, estudios en población yucateca que hayan explorado las manifestaciones dermatológicas fenotípicas en escolares ni la frecuencia de la AN en dicho grupo. En base a ello, resulta pertinente explorar en población escolar yucateca la frecuencia de AN, la presión arterial y el estatus antropométrico ajustado para la edad y sexo.

## Objetivo

Estimar la frecuencia de AN, describir los indicadores antropométricos y la presión arterial en una muestra aleatoria de escolares de primaria entre 6 y 12 años en una localidad costera del estado de Yucatán, México.

## Sujetos y métodos

Este estudio observacional analítico, de corte transversal, retrospectivo se llevó a cabo en una muestra representativa de escolares de educación primaria entre los 6 y 12 años. El tamaño de la muestra se estableció mediante la fórmula para estimación de proporciones con intervalos de confianza de 95% y

error máximo de 0,05. Las cuatro escuelas estudiadas fueron seleccionadas aleatoriamente<sup>(12)</sup>.

El día de las mediciones, los escolares fueron llamados de clase a clase en grupos de dos a tres estudiantes del mismo sexo. Las mediciones se realizaron en habitaciones aclimatadas específicamente para este propósito. La medición del peso se realizó con una báscula digital (seca modelo 803) con 100 gramos de precisión mientras los participantes llevaban la menor ropa posible y sin zapatos (proporcionando ropa ligera cuando fue necesario).

La medición de circunferencia de cintura se realizó con cinta antropométrica retráctil marca Lufkin® con precisión de 1 milímetro, mediante la determinación del punto medio entre el borde costal inferior de la última costilla palpable y el borde superior de la cresta ilíaca durante punto límite de exhalación. Se realizó un promedio de dos mediciones para la captura<sup>(13)</sup>.

Se midió la estatura con un estadiómetro de medición portátil (Seca® 206) desarmable con precisión de 1 milímetro, con base firme para proporcionar estabilidad y escala de fácil lectura con rango de 60-205 cm siguiendo los procedimientos estándar descritos por Lohman *et al*<sup>(13)</sup>, con los participantes en posición erguida, respetando el plano horizontal de Frankfurt. La información se registró en una cédula antropométrica foliada.

### Variables antropométricas

Para efectos del presente estudio, se consideraron los percentiles del índice de masa corporal y estatura de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(14)</sup> debido a que en su construcción se incluyeron participantes étnica y fenotípicamente comparables con la población aquí estudiada.

#### Estatus de estatura

Empleando como referencia los parámetros de la OMS específicos para edad y sexo, la estatura se presenta en valores de puntaje z (Estatura pz) y percentiles (estatura pc); los valores de estatura pz se presentan en relación con el valor de 0,00 pudiendo ser negativos o positivos, mientras que los de IMC pc se presentan en un rango de 0 a 100<sup>(14)</sup>.

#### Estatus de IMC

El IMC se obtuvo mediante la fórmula (peso)/(altura)<sup>2</sup>. De acuerdo con los parámetros de la OMS<sup>(14)</sup>, define la presencia o ausencia de exceso de peso por dos criterios.

a. Los valores z de IMC (IMC pz) considerándose el valor z IMC >+1 desviación estándar para la edad y sexo como exceso de peso.

b. La categorización del IMC por percentiles (IMC Pc), de manera que los percentiles >85 fueron clasificados como exceso de peso<sup>(14)</sup>.

#### Circunferencia de cintura

Se presenta a modo de variable numérica continua en centímetros.

#### Presión Arterial

Los valores de presión arterial fueron obtenidos por medio del baumanómetro aneroide marca HER-GOM®, con mangos infant size (13,5-19,5 cm) y child size (18,4-26,7 cm) correspondientes al grupo de edad. La toma de presión se realizó mediante la instalación del manguito alrededor del tercio distal del brazo de elección a nivel auricular, relajado sobre un soporte, en un ambiente adecuado y sentado, cinco minutos previos a la medición<sup>(15)</sup>. Se registraron por separado las presiones sistólica y diastólica, obteniéndose adicionalmente la Presión arterial Media (PAM) con el fin de evaluar un valor que incluyera simultáneamente el valor sistólico y el diastólico. No se utilizaron valores o referencias para definir puntos de corte normales o anormales al no existir, a nuestro conocimiento, puntos de corte de referencia obtenidos en población comparable con la población del presente estudio.

#### Acantosis

Debido a que la localización de la acantosis puede ser muy localizada o presentarse en más de una región corporal, sin embargo, en la edad estudiada, cuello y nuca son las áreas donde más frecuentemente se identifica la acantosis, por ello, para efectos de este estudio se consideró al cuello y la nuca como áreas indicativas, de modo que aquellos niños con acantosis en región cervical eran considerados como positivos para acantosis, independientemente de si poseían acantosis en otras regiones<sup>(16)</sup>.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética institucional, los padres de familia o tutores legales brindaron su consentimiento informado y los participantes, su asentimiento.

#### Análisis estadístico

Para su análisis, los datos fueron vaciados en un archivo Excel de modo anonimizado y codificado

para la protección de identidad de los participantes. Posteriormente se exportaron al programa estadístico Stata versión 14, mediante el cual se obtuvo la estadística descriptiva incluyendo las frecuencias, proporciones e intervalos de confianza para las variables cualitativas y los valores de tendencia central (medias) y dispersión (desviación estándar e intervalos de confianza) para las variables numéricas. Mediante las pruebas de comparación por grupos se establecieron las diferencias de proporciones entre variables cualitativas (prueba  $\chi^2$ ) y medias (*t* de *student*), estableciéndose la significancia estadística en  $p<0,05$ . Para el análisis de asociación se realizó un modelo de regresión logística para variables binarias diferenciando la asociación entre los criterios de estudio (sexo, edad, antropometría, acantosis, presión arterial) por grupos con y sin exceso de peso, expresándose la razón de momios de los escolares con sobrepeso en comparación con la razón de momios igual a 1,00 en los escolares sin sobrepeso, de modo que los valores inferiores a uno demostraron una asociación inversa y los superiores a uno implicaron una mayor propensión.

## Resultados

Se evaluó a un total de 292 participantes de los cuales 152 (52%) pertenecían al sexo femenino y 140 (48%) al sexo masculino. La edad media de los participantes fue de 9,1 ( $\pm 0,10$ ) años, incluyendo alumnos de primero a sexto grado de escolaridad primaria con una distribución homogénea de número de alumnos por grado de escolaridad. El promedio de IMC p<sub>z</sub> fue de 1,06; se identificó a 40 participantes con AN. La media de presión arterial sistólica, diastólica y PAM tuvieron valores de 89,53, 60,35 y 79,81; respectivamente.

En la tabla 1 se presentan, separadas por presencia o ausencia de exceso de peso, la proporción por sexo, las medias de edad, valores antropométricos, cifras tensionales y proporción de AN mostrando que los valores de IMC (pc y p<sub>z</sub>), así como la estatura y circunferencia de cintura fueron más elevados en los escolares con exceso de peso. Las tres cifras tensionales abordadas fueron significativamente más altas en los escolares con exceso de peso.

En el modelo de regresión logística para variables dependientes binarias (tabla 2), al analizar la asociación en términos de razón de momios (en comparación a 1,00) entre el exceso de peso se identificó que los individuos con exceso de peso tienen mayor propensión que sus pares (razón de momios de 27,49 a 1) por desarrollar AN; que el exceso de peso se presentó asociado al sexo femenino y que el exceso de peso hace más propensos a los esco-

lares a cursar con cifras tensionales más altas, independientemente de la edad, dado que la edad no difirió significativamente entre ambos grupos.

En la tabla 3 se muestran las variables de proporción por sexo, medias de edad, valores antropométricos, cifras tensionales y proporción de exceso de peso de acuerdo con la presencia o ausencia de AN, mostrando que existen valores antropométricos (IMC pc, IMC p<sub>z</sub> y circunferencia de cintura) y cifras tensionales significativamente más altas en los escolares que tuvieron AN en comparación con los que no la tuvieron.

Finalmente, al analizar el efecto de la AN en un modelo de regresión para variables dependientes binarias (tabla 4), se observó que la AN se distribuyó equitativamente entre varones y niñas, no se observó diferencia significativa en la edad de quienes tuvieron AN y quienes no la tuvieron. Se identificó que los valores promedio de circunferencia de cintura y las cifras tensionales más altas (razón de momios  $>1,00$ ) guardan asociación con la presencia de AN. Finalmente, el exceso de peso se asoció con un riesgo de 28,85 entre los escolares que tuvieron AN, cuando la probabilidad atribuible a los escolares sin AN fue de 1,00.

## Discusión

Hemos presentado la frecuencia de AN en una población escolar del sur de México, la cual ha mostrado asociarse a la presencia de sobrepeso y obesidad, pero también, independientemente, se asocia a cifras tensionales más altas que las registradas en individuos sin AN.

Estudios previos realizados en escolares de la ciudad de México reportaron la presencia de AN en el 41,7% escolares (6), en asociación con sobrepeso y obesidad, pero también como un fuerte indicador de resistencia a insulina. Sin embargo, nuestro presente estudio estableció como criterio de AN la presencia en región cervical, a diferencia del estudio Martínez Rojano *et al*<sup>(17)</sup>, lo cual pudiera explicar las diferencias en prevalencia; asimismo la muestra incluida en dicho estudio tenía una mayor proporción de obesidad y era de mayor edad; la diferencia de edad tiene importancia, pues se ha visto que en pediatría su prevalencia es mayor conforme aumenta la edad, aun en poblaciones con alta prevalencia de obesidad, como lo indica el estudio de Novotny *et al*<sup>(18)</sup> con población samoana.

En el estudio dermatológico de Mena *et al*<sup>(19)</sup>, realizado en una clínica dermatológica con participación de 232 pacientes pediátricos residentes del sureste de México, se observó que un 55% tenía sobrepeso u obesidad y que la dermatosis más fre-

**Tabla 1.** Medias de las cifras tensionales, mediciones antropométricas y proporción de acantosis estratificadas por presencia y ausencia de exceso de peso (IMC pc >85) N=292.

Variable	IMC pc ≤85 (n=151)		IMC pc >85 (n=141)		p < 0,05
	Media ±DE	% (n)	Media ±DE	% (n)	
Sexo					
<i>Masculino</i>		60% (90)		38% (54)	<0,001
<i>Femenino</i>		40% (61)		62% (87)	<0,001
<b>Edad (años)</b>	8,96±0,15		9,16±0,14		0,266
<b>Peso (Kg)</b>	27,03±6,76		41,91±12,75		<0,001
<b>Estatura (cm)</b>	127,41±11,29		134,14±11,89		<0,001
<b>IMC</b>	16,36±1,52		22,73±3,89		<0,001
<b>Valor Z IMC</b>	-0,04±0,70		2,22±0,79		<0,001
<b>Valor Z estatura</b>	-0,90±0,99		-0,03±1,02		<0,001
<b>PcIMC</b>	50,02±21,75		96,42±4,25		<0,001
<b>PcEstatura</b>	26,14±24,67		48,56±29,23		<0,001
<b>Cintura (cm)</b>	57,16±5,06		72,13±10,37		<0,001
<b>Cintura/Estatura</b>	0,45±0,03		0,54±0,06		0,027
<b>Sistólica (mmHg)</b>	58,94±12,16		61,95±10,90		0,001
<b>Diastólica (mmHg)</b>	87,12±13,06		92,20±13,26		0,002
<b>PAM</b>	77,73±12,05		82,12±11,76		
<b><i>Acantosis Nigricans</i></b>					
<i>SI</i>		1% (2)		27% (38)	<0,001
<i>NO</i>		99% (149)		73% (103)	<0,001

\*IMC: índice de masa corporal. Pc: percentil. PAM: presión arterial media. Cintura (CM): circunferencia de cintura en centímetros.

**Tabla 2.** Regresiones logísticas para variables dependientes binarias entre IMC pc >85 (exceso de peso) con la acantosis, las características antropométricas y cifras tensionales.

Variable	Razón de Momios	Desviación Estándar	z	p
<b><i>Masculino</i></b>	0,42	0,10	-3,61	<0,001
<b><i>Femenino</i></b>	2,38	0,57	3,61	<0,001
<b>Edad (años)</b>	1,01	0,01	1,11	0,265
<b>Cintura (cm)</b>	1,32	0,04	8,41	<0,001
<b>Sistólica (mmHg)</b>	1,02	0,01	2,2	0,028
<b>Diastólica (mmHg)</b>		0,01	3,19	0,001
<b>PAM</b>	1,03	0,01	3,06	0,002
<b><i>Acantosis Nigricans</i></b>	27,49	20,25	4,5	<0,001

\*PAM: Presión arterial media. Cintura (CM): Circunferencia de cintura en centímetros.

**Tabla 3.** Medias y proporciones de las variables antropométricas y cifras tensionales de acuerdo con la presencia o ausencia de acantosis nigricans (N=292).

	<b>Con acantosis (n=40)</b>		<b>Sin acantosis (n=252)</b>		
<b>Variable</b>	<b>Media ±DE</b>	<b>% (n)</b>	<b>Media ±DE</b>	<b>% (n)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>					
<b>Masculino</b>		38 (15)		51 (129)	0,054
<b>Femenino</b>		63 (25)		49 (123)	0,054
<b>Edad (años)</b>	9,12±0,12		9,63±0,23		0,331
<b>Peso (Kg)</b>	50,33±2,13		31,66±0,65		<0,001
<b>Estatura (cm)</b>	138,01±1,73		129,49±0,74		<0,001
<b>IMC</b>	25,89±0,63		18,42±0,21		<0,001
<b>IMC pz</b>	2,79±0,12		0,78±0,08		<0,001
<b>Estatura pz</b>	0,21±0,17		-0,59±0,07		<0,001
<b>IMC pc</b>	97,44±1,45		68,46±1,77		<0,001
<b>Estatura pc</b>	54,47±4,67		34,19±1,77		<0,001
<b>Cintura (cm)</b>	80,00±1,73		61,91±0,55		<0,001
<b>Cintura/Estatura</b>	0,58±0,01		0,48±0,00		<0,001
<b>Sistólica (mmHg)</b>	66,75±1,72		59,38±0,72		<0,001
<b>Diastólica (mmHg)</b>	98,75±2,33		88,12±0,79		<0,001
<b>PAM</b>	88,08±1,98		78,54±0,73		<0,001
<b>Exceso de peso (IMC pc &gt;85)</b>					
<b>SI</b>		95 (38)		41 (103)	<0,001
<b>NO</b>		5 (2)		59 (149)	<0,001

\*PAM: Presión arterial media. Cintura (CM): Circunferencia de cintura en centímetros.

**Tabla 4.** Modelo de regresión logística para variables dependientes binarias entre la presencia de acantosis y las características antropométricas y cifras tensionales (N=292).

<b>Variable</b>	<b>Razón de Momios</b>	<b>Desviación Estándar</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
<b>Masculino</b>	0,67	0,28	-0,97	0,333
<b>Femenino</b>	1,49	0,61	0,97	0,333
<b>Edad (años)</b>	6,63	0,43	0,03	0,977
<b>Cintura (cm)</b>	1,18	0,03	7,34	0,000
<b>Sistólica (mmHg)</b>	1,05	0,02	3,60	0,000
<b>Diastólica (mmHg)</b>	1,06	0,01	4,31	0,000
<b>PAM</b>	1,07	0,02	4,37	0,000
<b>Exceso de peso</b>	28,25	21,18	4,58	0,000

\*PAM: presión arterial media. Cintura (CM) Circunferencia de cintura en centímetros.

cuento era la AN, la cual se observó en el 16% de los pacientes en asociación al sobrepeso y la obesidad ( $p=0,001$ ).

Los resultados que hemos reportado en el presente estudio son congruentes con lo reportado por Mena et al en 2014<sup>(19)</sup> en población semejante, con la única diferencia de que en nuestro estudio se demostró que el abordaje desde el contexto escolar es viable, que se obtienen resultados semejantes, pero brindando a las familias la oportunidad de ser detectados en caso de cursar con hiperinsulinemia, predisposición a DM2 o síndrome metabólico, para iniciar un manejo multidisciplinario temprano<sup>(20)</sup>.

Existen diversos programas alrededor del mundo que han puesto en marcha el tamizaje de AN en población escolar, entre ellos se propone que sea desarrollado por el personal de enfermería u otros profesionales de la salud desde el contexto escolar<sup>(21,22)</sup>. En México, Macedo et al<sup>(23)</sup> han sustentado la viabilidad de desarrollar este tipo de tamizajes en una población indígena de México, lo cual abre la posibilidad para otros contextos escolares en México, particularmente en aquellos de contextos socioeconómicos vulnerables.

En la medida en la que puedan vincularse efectivamente los servicios de tamizaje con la referencia de los pacientes, podrá ofrecerse de manera oportuna no sólo el diagnóstico temprano, sino también el manejo de las condiciones etiológicas subyacentes por los especialistas o subespecialistas pediatras<sup>(24)</sup>. Patel et al<sup>(25)</sup>, sostienen que el tratamiento indefectiblemente debe enfocarse en la corrección del proceso de la enfermedad subyacente, debe incluir las estrategias para reducción de peso, lo que reduciría las placas hiperqueratósicas, mientras que la corrección farmacológica de la hiperinsulinemia puede reducir la carga de las lesiones de AN. Sin embargo, también existen medidas para la resolución estética de las lesiones de AN por su impacto sobre la calidad de vida<sup>(26)</sup>.

En conclusión, en este estudio desarrollado en el contexto escolar con una muestra representativa de niños de 6 a 12 años del sureste de Yucatán, el 14% cursó con AN, la cual se distribuyó uniformemente entre varones y niñas. Independientemente de la edad, los niños con sobrepeso u obesidad mostraron 27,49 veces el riesgo de cursar con AN en comparación al riesgo de 1,00 en sus pares sin sobrepeso. Los escolares con AN mostraron cifras tensionales más altas que aquellos sin AN.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses. Los instrumentos utilizados para las medicio-

nes antropométricas fueron proporcionados por la unidad genómico-metabólica de la Universidad Marista de Mérida.

### Referencias Bibliográficas

1. Sun H, Wang X, Chen J, Gusdon AM, Song K, Li L, et al. Melatonin Treatment Improves Insulin Resistance and Pigmentation in Obese Patients with Acanthosis Nigricans. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2304746. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2304746>.
2. Brown B, Noonan C, Bentley B, Conway K, Corcoran M, FourStar K, et al. Acanthosis nigricans among northern plains American Indian children. *J Sch Nurs*. 2010;26(6):450-60. doi: <https://doi.org/10.1177/1059840510376383>.
3. Yasuda M, Morimoto N, Shimizu A, Toyoshima T, Yokoyama Y, Ishikawa O. Familial acanthosis nigricans with the FGFR3 mutation: Differences of pigmentation between male and female patients. *J Dermatol*. 2018;45(11):1357-1361. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14623>.
4. Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, Kolesky S, Mancini AJ, Metzger BE, et al. Acanthosis Nigricans: a common finding in overweight youth. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(6):601-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00547.x>.
5. Karada? AS, You Y, Danarti R, Al-Khuzaei S, Chen W. Acanthosis nigricans and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan - Feb;36(1):48-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cldermatol.2017.09.008>.
6. Abraham C, Rozmus CL. Is acanthosis nigricans a reliable indicator for risk of type 2 diabetes in obese children and adolescents? A systematic review. *J Sch Nurs*. 2012 Jun;28(3):195-205. doi: <https://doi.org/10.1177/1059840511430952>.
7. Food and Agriculture Organization of the United Nations. The State of Food and Agriculture. Food Systems for Better Nutrition. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2013.
8. Instituto Nacional de Salud Pública y Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/ensanut2016/index.php>.
9. Mendez N, Barrera-Pérez TL, Palma-Solis M, Zavala-Castro J, Dickinson F, Azcorra H et al.

- Ethnicity and income impact on bmi and stature of school children living in urban southern Mexico. *J Biosoc Sci.* 2016 Mar;48(2):143-57. doi: <https://doi.org/10.1017/S0021932015000127>. Epub 2015 Jun 4.
10. González Herrera L, Zavala Castro J, Ayala Cáceres C, Pérez Mendoza G, López González MJ, Pinto Escalante D, et al. Genetic variation of FTO: rs1421085 T> C, rs8057044 G> A, rs9939609 T> A, and copy number (CNV) in Mexican Mayan school-aged children with obesity/overweight and with normal weight. *Am J Hum Biol.* 2019 Jan;31(1):e23192. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23192>.
11. Sanchez-Corona J, Flores-Martínez S, Machorro-Lazo M, Galaviz-Hernandez C, Moran-Moguel M, Perea F, et al. Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;63(1):47-55.
12. Naing L, Winn T, Rusli B. Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies. *Stat Med.* 1996 Jun 15;15(11):1069-92. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960615\)15:11<1069::AID-SIM220>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960615)15:11<1069::AID-SIM220>3.0.CO;2-Q)
13. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Chicago, Illinois: Human Kinetics Books Champaign, Ill; 1991.
14. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.
15. 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 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
16. Stuart CA, Driscoll MS, Lundquist KF, Gilkison CR, Shaheb S, Smith MM. Acanthosis nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998;9(2-4):407-18.
17. Martínez-Rojano H, Pizano-Zárate ML, Sánchez-Jiménez B, Sámano R, López-Portillo A. Acantosis nigricans associated with risk factors related to cardiovascular disease in Mexican children with obesity. *Nutr Hosp.* 2016 Sep 20;33(5):570. doi: <https://doi.org/10.20960/nh.570>.
18. Novotny R, Davis J, Butel J, Boushey CJ, Fialkowski MK, Nigg CR, et al. Effect of the children's healthy living program on young child overweight, obesity, and acanthosis nigricans in the us-affiliated pacific region: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2018 Oct 5;1(6):e183896. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3896>.
19. Mena-Ramírez JR, Franco-Marín AC, Proy-Trujillo H, Eljure-López N, del Refugio González-Losa M. Dermatosis frecuentes en pacientes pediátricos y su relación con sobrepeso y obesidad en un área rural del sureste mexicano. *Rev Dermatol Mex.* 2014;58(5):411-6.
20. Koh YK, Lee JH, Kim EY, Moon KR. Acanthosis nigricans as a clinical predictor of insulin resistance in obese children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016 Dec;19(4):251-258. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2016.19.4.251>.
21. Lukács A, Kiss-Tóth E, Csordás Á, Sasvári P, Barkai L. Screening risk factors for type 2 diabetes in overweight and obese adolescents in school settings of Hungary: A population-based study. *J King Saud U Sci.* 2018;30(2):176-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.01.006>.
22. Brown C. Recognizing Diabetes in Children: What Does It Look Like? *NASN Sch Nurse.* 2015 May;30(3):150-2. doi: <https://doi.org/10.1177/1942602X15575354>.
23. Macedo S, Moura M, Bandeira N, Soares A, Freire R, Coelho M. Factores de Riesgo Para Diabetes Mellitus Tipo 2 en Niños. *Rev Latino-Am. Enfermagem* 2010 May 18(5):484-490. doi: <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3053.2441>.
24. Ng HY. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges. *Adolesc Health Med Ther.* 2016 Dec 16;8:1-10. doi: <https://doi.org/10.2147/AHMT.S103396>.
25. Patel NU, Roach C, Alinia H, Huang WW, Feldman SR. Current treatment options for acanthosis nigricans. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018 Aug 7;11:407-413. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S137527>.
26. Engin B, Özkoç D, Kutlubay Z, Serdarolu S. Metabolic syndrome in dermatology: Treatment and Management for Dermatologists. *Dermatol Ther.* 2019 Mar;32(2):e12812. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12812>.

# Tratamiento con GH en pacientes con alteraciones del gen SHOX: nuestra experiencia

GH treatment in patients with alterations of SHOX gene: our experience

María Aiguabella Font<sup>1</sup>, Arancha Escribano Muñoz<sup>2</sup>, José María Martos Tello<sup>2</sup>,  
M<sup>a</sup> José Romero Egea<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia

<sup>2</sup> Sección de Endocrinología Pediátrica, servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

## Resumen

**Introducción:** Las alteraciones del gen *SHOX* son indicación para tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en España desde 2008. Los avances en genética molecular y el impulso del proyecto 'Crecemos' en 2015, que permite el análisis de delecciones/duplicaciones y mutaciones puntuales en el gen *SHOX* y sus secuencias reguladoras en pacientes con talla baja idiopática (TBI) y discondrosteosis de Leri-Weill (DLW), han facilitado su identificación. **Objetivo:** evaluar la respuesta al tratamiento con GH de nuestros pacientes y analizar las variables que pueden influir en dicha respuesta. **Método:** estudio descriptivo retrospectivo y análisis estadístico de las características de 18 pacientes con alteración de *SHOX* así como de su respuesta al tratamiento. Hemos registrado sexo, tipo de mutación, afectación de segmentos corporales, talla diaña, edad cronológica, edad ósea y estadio de Tanner al inicio de GH, talla y pronóstico de talla adulta (PTA) iniciales, velocidad de crecimiento (VC) y ga-

nancia de talla al finalizar el 1er y 2º año de tratamiento, talla final y ganancia de talla total. **Resultados:** de los pacientes identificados, once han recibido tratamiento. De los anteriores, sólo tres han finalizado el crecimiento. En nuestra serie observamos una respuesta global al tratamiento comparable con los resultados descritos en la bibliografía: una media de Δ-SDS-talla de 0,84 al año de tratamiento, de 0,92 a los dos años y de 0,47 al completar el crecimiento y una media de Δ-SDS-velocidad de crecimiento de 4,03 al año de tratamiento. Los niños de menor edad y menor talla al inicio presentan mayor ganancia de talla el primer año de tratamiento; los que mejor responden en incremento de talla el 2º año son aquellos que también han ganado más talla el primer año; y los niños que tienen peor pronóstico de talla al inicio de GH presentan mayor ganancia en velocidad de crecimiento (VC) el primer año. No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre el resto de variables estudiadas. **Conclusión:** dado que las alteraciones en el gen *SHOX* son indicación relativamente reciente para el tratamiento con GH y su identificación está incrementándose en los últimos años, sería interesante incluir a más pacientes y con mayor tiempo de seguimiento para aumentar la potencia del estudio e identificar posibles variables pronósticas de la respuesta al tratamiento.

**Correspondencia:**  
María Aiguabella Font  
Servicio de Pediatría  
Hospital General Universitario Santa Lucía  
Cartagena, Murcia  
Tel: 661382404  
E-mail: maria.aiguabella@gmail.com

**Palabras clave:** *Gen SHOX, GH, talla baja, crecimiento*

## Abstract

**Introduction:** Alterations in *SHOX* gene have been included among indications for treatment with growth hormone (GH) from 2008. The advances in molecular genetics and the impulse of the "Crecemos" project in 2015, that allows the analysis of deletions/duplications and point mutations in the *SHOX* gene and its regulatory sequences in patients with idiopathic short stature (TBI) and Leri-Weill dyschondrosteosis (DLW), have facilitated their identification. **Objective:** to evaluate the response to GH treatment in our patients and to analyze the variables that may influence this response. **Method:** descriptive and retrospective study and statistical analysis of the characteristics of 18 patients with alteration of *SHOX* gene as well as their response to treatment. We have registered sex, type of mutation, degree of affection of body segments, target size, chronological age, bone age and Tanner stage at the beginning of GH, initial height and prognosis, growth velocities and height gain at the end the 1st and 2nd year of treatment, final height and total height gain. **Results:** of all patients identified, there are 11 who have received treatment. Of the aforementioned, only 3 have ended the growth phase. We observed a global response to treatment in our series that was comparable to the results described in the literature: an average of  $\Delta$ -height-SDS of 0.84 on the first year of treatment, of 0.92 on the second year of treatment and of 0.47 at the completion of growth; and an average of  $\Delta$ -growth velocity-SDS of 4.03 on the first year of treatment. Children younger and shorter at the beginning of GH have a greater height gain in the first year of treatment; those who best responded in height increase in the 2nd year are those who have also gained more height during the first year; and children with a worse prognosis of height at the beginning of GH show greater gain in growth velocity in the first year. We did not find a statistically significant relationship among the rest of variables studied. **Conclusion:** due to the fact that alterations in the *SHOX* gene are a relatively recent indication for GH treatment and its identification has increased in recent years, it would be interesting to include more patients and to offer longer follow-up time in order to increase the potency of the study and to identify possible prognostic variables of the response to treatment.

**Key words:** *SHOX gene, GH, short stature, growth*

## Introducción

La talla baja constituye uno de los principales motivos de consulta tanto en las consultas de Atención Primaria como en las consultas especializadas de Endocrinología Pediátrica, representando hasta el 30% de las consultas en algunas series<sup>1</sup>.

Aunque es complejo establecer la normalidad de una talla, puesto que el crecimiento es un proceso dinámico e influenciado por múltiples factores -genéticos, hormonales, ambientales-, se ha establecido la definición de talla baja como: una talla menor a -2 desviaciones estándar (DE) para niños del mismo sexo, edad y etnia; una talla entre  $\pm 2$  DE para la población general pero menor a -2 DE por debajo del círculo de crecimiento correspondiente a su talla diana; una expectativa de talla adulta más de 2 DE por debajo a su talla diana o una velocidad de crecimiento inferior a -1 DE para edad y sexo mantenida más de 2-3 años<sup>2</sup>. Esta definición, sin embargo, difiere ligeramente de los criterios auxológicos que deben cumplir los pacientes candidatos al tratamiento con GH fijados por el ministerio de sanidad español en el año 2008, entre los que se incluyen: una talla menor a -2 DE o por debajo de 1 DE de la talla media parental y, en su caso, predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1 DE; una velocidad de crecimiento por debajo del percentil 10 para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses y un retraso de la maduración ósea en más de 1 año con respecto a la edad cronológica<sup>3</sup>.

Dentro de la definición de talla baja, se acepta que una talla  $<-3$  DE o una talla desproporcionadamente baja para la talla familiar es más sugestivo de que se trate de una talla baja patológica frente a una talla baja idiopática o una variante de la normalidad, encontrándose hasta en un 58% de estos casos una causa orgánica que la justifique<sup>4</sup>. Las múltiples causas de talla baja patológica las clasificamos en dos grandes grupos: talla baja proporcionada, dentro de las cuales distinguimos aquellas de origen prenatal de las de origen postnatal, y talla baja desproporcionada, dentro de las cuales se incluyen las displasias esqueléticas.

La deficiencia de *SHOX* puede condicionar diferentes fenotipos clínicos, desde formas más graves como la displasia mesomélica de Langer hasta formas con menor afectación como la discondrosteosis de Leri-Weill o formas inicialmente diagnosticadas como talla baja idiopática<sup>5</sup>. El gen *SHOX* y su relación con los trastornos del crecimiento fue descrito por primera vez en el año 1997, de forma paralela por dos grupos de investigadores<sup>6,7</sup> en la búsqueda de factores condicionantes de la talla baja observada en el síndrome de Turner. En la actualidad, se estima que puede afectar a 1 de cada 2000-4000 niños, suponiendo la causa monogénica más frecuente de talla baja. Desde su descripción, y sobre todo en la última década, su diagnóstico ha ido adquiriendo cada vez más relevancia clínica.

El gen *SHOX* se localiza en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) localizado distalmente en los brazos cortos de los cromosomas X e Y. Los estudios inmu-

nohistoquímicos demuestran que la expresión de *SHOX* está vigente desde la semana 12 de la gestación, tanto en la zona de reserva, como las proliferativa e hipertrófica del cartílago de crecimiento<sup>8</sup>. Actuaría a nivel de la zona de reserva impidiendo la diferenciación del condrocito y su progresión hacia las zonas proliferativa e hipertrófica. Las localizaciones principales serían el primer y segundo arco branquiales y extremo distal de los miembros (muñeca, radio, cúbito, fémur distal y tibia), que condicionarían ulteriormente parte de la clínica observada en estos pacientes<sup>9</sup>.

Fue a raíz de los resultados obtenidos por Blum et al<sup>10</sup> cuando se aceptó como nueva indicación para el tratamiento con GH. Posteriormente se han ido publicando series más amplias que reflejan globalmente un beneficio en talla derivado del tratamiento con hormona de crecimiento y sin efectos secundarios destacables. Así pues, tanto por su frecuencia como por su beneficio terapéutico, su identificación resulta esencial<sup>11</sup>.

## Pacientes y métodos

Es un estudio descriptivo y retrospectivo en el cual revisamos las historias clínicas de todos nuestros pacientes en seguimiento en consultas externas de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital terciario desde Mayo de 2008 hasta marzo de 2017 en los que se identificó una alteración del gen *SHOX* y sus secuencias reguladoras mediante MLPA y que han recibido tratamiento con GH. Desde 2015 y en el marco del proyecto Crecemos<sup>12</sup>, además de MLPA, se realiza la búsqueda de mutaciones puntuales y pequeñas inserciones/deleciones (indels) en la región codificante del gen *SHOX* mediante HRM y secuenciación Sanger.

Excluimos del análisis aquellos pacientes que presentaban una talla normal o que no cumplían los criterios auxológicos para la financiación del tratamiento, y que, por tanto, no han recibido tratamiento con GH. La dosis de GH recibida oscila entre 0,036 y 0,050 mg/kg/día.

Todos los datos auxológicos fueron recogidos utilizando el mismo tallímetro y por personal entrenado en técnicas antropométricas. Como estándares de crecimiento se utilizaron los datos del estudio español de crecimiento de 2010<sup>13</sup>.

Recogimos los datos de aquellas variables que podrían influir en la respuesta al tratamiento: edad cronológica al inicio del tratamiento, sexo, talla diana, talla al inicio, edad ósea al inicio, expectativa de talla adulta al inicio del tratamiento, velocidad de crecimiento (VC) al inicio, estadio de Tanner al inicio del tratamiento, proporciones corporales (envergadura y talla sentado), fenotipo clínico y tipo de mu-

tación identificada. Y las comparamos con aquellas variables indicadoras de respuesta al tratamiento: ganancia de talla al año, a los dos años y al término del tratamiento; ganancia de velocidad de crecimiento al año y a los dos años y ganancia de expectativa de talla al año, a los dos años y al término del tratamiento.

Para el análisis estadístico empleamos el programa STATA y las variables se relacionaron entre sí mediante análisis de regresión lineal, teniendo también en cuenta aquellas variables que pudieran actuar como factor de confusión.

Dada la naturaleza y diseño del estudio (observacional, retrospectivo y con nulo riesgo para los pacientes) el Comité Ético de nuestro hospital concedió a los autores la exención de obtener consentimiento informado, comprometiéndose a garantizar la confidencialidad de los datos obtenidos.

## Resultados

En nuestra serie hemos identificado 8 mutaciones distintas del gen *SHOX* en 18 pacientes (tabla 1). La más frecuente (identificada en 6 pacientes) es la delección recurrente de 47,5 kb de la región pseudoautosómica PAR1, que incluye 3 zonas reguladoras de la expresión del gen *SHOX* (CEN7, CEN8 y CEN8/9). El resto son delecciones amplias o parciales en heterocigosis y sólo en un caso hemos encontrado una mutación puntual y en otro una duplicación en heterocigosis. No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre el tipo de mutación y la afectación de la talla o la necesidad o no de recibir tratamiento con GH.

Seis de los pacientes no cumplen los criterios auxológicos para iniciar tratamiento (50% mujeres, 50% varones). Ocho de los pacientes (63% mujeres, 37% varones) están en tratamiento con GH actualmente. Cuatro de los anteriores también han recibido tratamiento con análogos de GnRH. Uno de nuestros pacientes, varón, se encontraba a la espera de ser valorado por el Comité de GH de la comunidad autónoma para decidir iniciar tratamiento en el momento de recogida de los datos. Sólo tres pacientes han completado el crecimiento (tabla 1).

De los cuatro pacientes que han recibido tratamiento con análogos de GnRH sólo uno de ellos ha completado el crecimiento. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a ganancia de talla entre los pacientes que habían recibido tratamiento exclusivo con GH y a los que se asoció análogos de GnRH.

Los 11 pacientes que han recibido tratamiento (73% mujeres, 27% varones) presentaban una edad

**Tabla 1.** Mutaciones genéticas identificadas, necesidad o no de tratamiento con GH, sexo y necesidad o no de tratamiento con análogos de GnRH de nuestros pacientes.

	<b>Tipo de mutación</b>	<b>Tratamiento GH</b>	<b>Sexo</b>	<b>Análogos GnRH</b>
<b>Paciente 1</b>	Deleción en heterocigosis amplia que cubre la totalidad del gen SHOX, desde la sonda L10292 (PP2R3R) hasta la sonda L20176	No	Varón	-
<b>Paciente 2</b>	Deleción recurrente de 47.5kb de la región pseudoautosómica PAR1, que incluye 3 zonas reguladoras de la expresión del gen SHOX (CEN7, CEN8 y CEN8/9)	No	Mujer	-
<b>Paciente 3</b>	Deleción recurrente de 47.5kb de la región pseudoautosómica PAR1, que incluye 3 zonas reguladoras de la expresión del gen SHOX (CEN7, CEN8 y CEN8/9)	No	Varón	-
<b>Paciente 4</b>	Deleción amplia en heterocigosis que cubre la totalidad del gen SHOX y de parte de la región PAR1: desde la sonda L10292 (PPP2R3) hasta la sonda L20176	Si	Mujer	Si
<b>Paciente 5</b>	Deleción en heterocigosis en la región PAR1 que incluye 3 zonas reguladoras de expresión de SHOX (CEN7, CEN8 y CEN8/9)	Si	Mujer	No
<b>Paciente 6</b>	Deleción en heterocigosis de la región pseudoautosómica (PAR1) que incluye todas las sondas específicas del gen SHOX, la región reguladora del mismo y los genes CRLF2, CSF2RA, IL3RA y AMST.	Si	Varón	No
<b>Paciente 7</b>	Mutación puntual: cambio c.502C>T (p.R168W) en el exón 4 del gen SHOX enheterocigosis.	Si	Varón	Si
<b>Paciente 8</b>	Deleción amplia en heterocigosis que cubre la totalidad del gen SHOX y de parte de la región PAR1: desde la sonda L10292 (PPP2R3) hasta la sonda L20176.	No	Varón	-
<b>Paciente 9</b>	Deleción de 47.5 kb en región pseudoautosómica de PAR1 que incluye CEN7, CEN8 y CEN8/9 (3 zonas reguladoras de la expresión del gen).	Si	Mujer	No
<b>Paciente 10</b>	Deleción recurrente de 47.5 kb de la región pseudoautosómica PAR1, que incluye 3 zonas reguladoras de la expresión del gen SHOX (CEN7, CEN8 y CEN8/9)	No	Mujer	-
<b>Paciente 11</b>	Deleción en heterocigosis de la región pseudoautosómica PAR1 que incluye todas las sondas específicas del gen SHOX y parte de la región reguladora del mismo.	Si	Mujer	No
<b>Paciente 12</b>	Deleción recurrente de 47.5 kb de la región pseudoautosómica PAR1, que incluye 3 zonas reguladoras de la expresión del gen SHOX (CEN7, CEN8 y CEN8/9)	Si	Mujer	Si
<b>Paciente 13</b>	Deleción recurrente de 47.5 kb de la región pseudoautosómica PAR1, que incluye 3 zonas reguladoras de la expresión del gen SHOX (CEN7, CEN8 y CEN8/9)	Si	Mujer	Si
<b>Paciente 14</b>	Deleción de 2.19Mb en heterocigosis que incluye SHOX completo y se expande a la región pseudoautosómica PAR1 anterior y posterior al gen, incluyendo zonas reguladoras.	No	Mujer	-
<b>Paciente 15</b>	Aumento de señal en sondas del MLPA 14697-L24245 y 13911- L19678 correspondiente a la región PAR1 posterior al gen SHOX, compatible con la existencia de una duplicación en heterocigosis de al menos 338 kb.	Pendiente valoración por comité	Varón	-
<b>Paciente 16</b>	Deleción parcial en heterocigosis del gen SHOX desde la sonda L06221 (5' del gen) hasta la sonda L06220 (exón 2)	Si	Mujer	No
<b>Paciente 17</b>	Deleción parcial en heterocigosis del gen SHOX desde la sonda L06221 (5' del gen) hasta la sonda L06220 (exón 2)	Si	Varón	No
<b>Paciente 18</b>	Deleción parcial en heterocigosis del gen SHOX desde la sonda L06221 (5' del gen) hasta la sonda L06220 (exón 2)	Si	Mujer	No

media al inicio del tratamiento de 9 años 8 meses ( $\pm$  1 año 6 meses) (tabla 2). Todos presentaban una edad ósea adelantada al inicio del tratamiento, con un ratio edad ósea (EO)/edad cronológica (EC)  $\geq 1$  y un pronóstico de talla adulta (PTA) patológico previo al tratamiento ( $<-2$ DE).

De los 11 pacientes, 7 son los que han completado un año de tratamiento. Este grupo presentaba una talla media inicial en  $-1,95(\pm 0,55)$  DE; con una expectativa de talla adulta en  $-3,10(\pm 0,94)$  DE. En ellos, al finalizar el primer año de tratamiento hemos observado: una ganancia de  $+0,84(\pm 0,41)$  DE de talla y una ganancia de  $+1,54(\pm 0,68)$  DE de expectativa de talla adulta. La velocidad de crecimiento (VC) media de  $+3,17(\pm 1,66)$  DE, suponiendo una ganancia de  $+4,03(\pm 2,44)$  DE respecto al inicio del tratamiento, comparándola con la VC en el año previo (tabla 2).

De los 11 pacientes, son 5 los que han completado dos años de tratamiento. Este grupo presentaba una edad cronológica media de 9 años 6 meses ( $\pm 1$  año 6 meses) al inicio del tratamiento; una talla media inicial de  $-1,91(\pm 0,64)$  DE y una expectativa de talla adulta de  $-2,88(\pm 0,80)$  DE. En ellos hemos observado: una talla media a los 2 años de  $-0,98(\pm 0,81)$  DE, suponiendo una ganancia  $+0,92(\pm 0,60)$  DE respecto al inicio; una expectativa de talla al segundo año de  $-1,27(\pm 0,97)$  DE, representando una ganancia  $+1,61$  DE ( $\pm 1,06$ ) DE respecto al inicio. La VC media fue de  $+0,77(\pm 1,44)$  DE el 2º año (tabla 2).

Los tres pacientes que han finalizado el crecimiento (paciente 4, paciente 16 y paciente 18 en tabla 1) tenían una edad cronológica al inicio del tratamiento de 8 años y 3 meses de media ( $\pm 10$  meses), presentan una talla final de  $-1,65(\pm 0,26)$  DE, con una ganancia media de talla con respecto al inicio del tratamiento de  $+0,47(\pm 0,21)$  DE (tabla 2). Teniendo en cuenta que la expectativa de talla al inicio del tratamiento era de  $-2,62(\pm 0,40)$  DE supone una mejoría de casi en 1DE con respecto a la talla final.

En el análisis estadístico que relaciona las variables respuesta (VC y ganancia de talla el 1º y el 2º año) entre sí y con aquellas que podrían influenciar en la respuesta al tratamiento (sexo, tipo de mutación, talla al inicio, edad al inicio, PTA al inicio, VC al inicio y afectación de segmentos corporales), encontramos una relación estadísticamente significativa entre: mayor ganancia de talla el 2º año con respecto a mayor ganancia de talla el 1º año ( $p = 0,006$ ); mayor ganancia de talla el 1º año respecto a menor edad ( $p=0,009$ ) y mayor ganancia de talla el 1º año respecto a menor talla al inicio ( $p=0,037$ ). Se encuentra en el límite de la significación estadística la relación entre mayor ganancia de VC el 1º año y peor PTA al inicio ( $p = 0,05$ ). No encontramos relación estadísticamente significativa con el resto de variables estudiadas.

## Discusión y conclusiones

En nuestra serie observamos una respuesta global al tratamiento: una media de  $\Delta$ -SDS-talla de  $+0,84$

Tabla 2. Resultados.

	<b>Han recibido tratamiento: 11 pacientes</b>	<b>1 año de tratamiento: 7 pacientes</b>	<b>2 años de tratamiento: 5 pacientes</b>	<b>Crecimiento completado: 3 pacientes</b>
<b>Edad inicio</b>	9 años 8 meses ( $\pm 1$ año 6 meses)	9 años 4 meses ( $\pm 1$ año 6 meses)	9 años 6 meses ( $\pm 1$ año 6 meses)	8 años 3 meses ( $\pm 10$ meses)
<b>Talla media inicial</b>	$-1,77(\pm 0,85)$ DE	$-1,95 (\pm 0,55)$ DE	$-1,91(\pm 0,64)$ DE	$-2,12 (\pm 0,50)$ DE
<b>Ganancia media de talla</b>	-	$+0,84(\pm 0,41)$ DE	$+0,92(\pm 0,60)$ DE	$+0,47(\pm 0,34)$ DE
<b>Talla final</b>				$-1,65(\pm 0,26)$ DE
<b>PTA inicial</b>	$-1,57(\pm 0,61)$ DE	$-3,10 (\pm 0,94)$ DE	$-2,88(\pm 0,80)$ DE	$-2,62(\pm 0,40)$ DE
<b>Mejoría del PTA</b>	-	$+1,54(\pm 0,68)$ DE	$+1,61(\pm 1,06)$ DE	-
<b>VC media</b>	$-0,50(\pm 1,96)$ DE	$+3,17(\pm 1,66)$ DE	$+0,77(\pm 1,44)$ DE	-
<b>Ganancia de VC</b>	-	$+4,03(\pm 2,44)$ DE	-	-

VC: velocidad de crecimiento.

PTA: pronóstico de talla adulta, talla final con respecto a la población de referencia.

al año de tratamiento, de +0,92 a los dos años y de +0,47 al completar el crecimiento y una media de Δ-SDS-velocidad de crecimiento de +4,03 al año de tratamiento, comparable con los resultados descritos en la bibliografía<sup>11</sup>, aunque sería necesario incluir a más pacientes y con mayor tiempo de seguimiento para aumentar la potencia del estudio. Por otro lado, muchos de los estudios previamente publicados<sup>11</sup> consisten en series de casos de pacientes con discondrosteosis de Leri-Weill y en algunos de ellos la ganancia de talla descrita con dosis similares de GH es mayor. En nuestro estudio, se trata de una serie de casos de pacientes con diferentes fenotipos clínicos: desde pacientes catalogados inicialmente como talla baja idiopática con algunos rasgos propios de la deficiencia del gen *SHOX*, tanto clínicos como radiológicos, hasta pacientes con fenotipo Leri-Weill. En cualquier caso, el escaso tamaño muestral dificulta la identificación de relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas, ya que es probable que a mayor afectación clínica la ganancia de talla con el tratamiento sea mayor.

Por otra parte, tres de nuestros pacientes que han requerido tratamiento con GH presentan una talla diana patológica, probablemente por la afectación de alguno de los padres. Esto, posiblemente, influye de forma negativa en cuanto a la ganancia de talla final.

Los datos recogidos muestran en nuestra serie de pacientes una predominancia femenina en cuanto a la necesidad de tratamiento con GH, aunque no hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre la afectación de la talla al inicio del tratamiento y el sexo, lo cual también concuerda con los resultados descritos en la bibliografía hasta la fecha<sup>11</sup>. Esto podría explicarse dado el papel regulador de *SHOX* más aceptado en la actualidad, que es el de promotor del crecimiento lineal de las extremidades, funcionando como represor de la fusión y maduración de la fisis, contrarrestando el efecto de los estrógenos. Este hecho también explicaría el predominio puberal observado en la clínica de los pacientes con defectos en gen *SHOX*.

Hemos observado que la edad al inicio de tratamiento con GH sí se relaciona de forma indirectamente proporcional con una mejor respuesta al tratamiento. La identificación precoz de estos pacientes se ve dificultada por el predominio puberal de la clínica y por el hecho de que la desproporcionalidad corporal se va acentuando a medida que se completa el crecimiento.

De igual modo que en estudios previos<sup>14</sup>, no hemos observado diferencias fenotípicas en cuanto al mecanismo productor de la alteración genética.

## Conflictos de intereses

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

## Referencias Bibliográficas

1. Sevilla Ramos, M.P.; Aluja Merillas, M.J.; López Andrés, N. Diagnóstico de talla baja en consulta de endocrinología pediátrica de un hospital provincial secundario. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014 ;5(2):9-17. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.May.213>.
2. Pozo Román, J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integral* 2015; XIX (6): 411.e1-411.e23.
3. Comité asesor para la hormona de crecimiento del ministerio de sanidad y consumo. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños. Mayo 2008. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/criteriosHCninos020908.pdf>.
4. Voss LD, Mulligan J, Betts PR, Wilkin TJ. Poor growth in school entrants as an index of organic disease: the Wessex growth study. *BMJ*. 1992;305(6866):1400-2.
5. Rosell Andreo, J. Talla baja por alteraciones del gen *SHOX*. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011;2 Suppl(1):25-26. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinologPediatr.pre2011.Apr.46>.
6. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997;16(1):54-63.
7. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet*. 1997;6(8):1341-7.
8. Munns CJF, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G, et al. Expression of *SHOX* in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4130-5.
9. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene *SHOX* is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;9(5):695-702.
10. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al. Growth hormone is effective in

- treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):219-28.
11. Barreda-Bonis, C.; González Casado, I. Tratamiento con GH en alteraciones del gen SHOX. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016;7 Suppl(1):9-23. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Apr.338>.
12. M. Aza Carmona, A. Belinchon Martínez, C. de la Torre Gómez, A.C. Barreda Bonis, I. González Casado, K.E. Heath. "Proyecto Crecemos": resultados de 48 meses del análisis del gen SHOX. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (Suppl 1); 67. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Apr.464>.
13. Carrascosa, A.; Fernández, J.M.; Fernández, A.; López-Siguero, J.P.; López, D.; Sánchez, E. et al. Estudios españoles de crecimiento 2010. Disponible en: [http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios\\_Españoles\\_de\\_Crecimiento\\_2010.pdf](http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios_Españoles_de_Crecimiento_2010.pdf).
14. Munns CFJ, Glass IA, Flanagan S, Hayes M, Williams B, Berry M, et al. Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(7):987-96.

# Estudio extremeño de la eficacia de la hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional con talla baja

Study of growth hormone efficacy in short small for their gestational age children in Extremadura

Laura Galán Bueno<sup>1</sup>, Francisco Javier Arroyo Díez<sup>1</sup>, Valentín Moreno Carbonell<sup>2</sup>, Manuela Núñez Estévez<sup>1</sup>, Jesús González De Buitrago Amigo<sup>3</sup>, Paula Díaz Fernández<sup>4</sup>, Enrique Galán Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatría. Hospital Materno Infantil de Badajoz. Facultad de Medicina, UEX. Badajoz

<sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida. Mérida, Badajoz

<sup>3</sup>Pediatría. Hospital de Cáceres. Cáceres

<sup>4</sup>Pediatría. Hospital de Plasencia. Plasencia, Cáceres

## Resumen

**Introducción y objetivo.** Desde que se inició el uso de la hormona de crecimiento (HC) en los niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) en Extremadura no existía ningún estudio sobre resultados, por ello el objetivo principal de este trabajo ha sido evaluar la eficacia del tratamiento, establecer variables influyentes, así como comparar los resultados con los de estudios similares. **Sujetos y método.** Estudio observacional retrospectivo incluyendo el total de pacientes tratados en hospitales públicos de la comunidad hasta Agosto de 2016 que cumplían estrictamente los criterios establecidos por el Comité Asesor para Hormona de Crecimiento. **Resultados.** Han sido incluidos 98 pacientes. La edad al inicio del tratamiento fue de  $6,48 \text{ años} \pm 2,56$  desviaciones estándar (DE). Existen diferencias en la ganancia de talla en el primer año según la edad de inicio de tratamiento (4-6 años:  $0,91 \text{ DE} \pm 0,39 \text{ DE}$ ;

$>6$  años:  $0,73 \text{ DE} \pm 0,39 \text{ DE}$ ). Hemos obtenido un porcentaje de no respondedores del 17,35% en el primer año de tratamiento. De los pacientes con talla adulta (TA), todos mejoran su talla respecto a la inicial (TI), el 54,5% normalizan la talla y el 59,1% alcanzan el rango de talla diana (TD). La respuesta en el primer año se correlaciona con edad de inicio ( $r = -0,302$ ), con la dosis de inicio ( $r = 0,222$ ) y con la talla diana ( $r = 0,245$ ). **Conclusiones.** El tratamiento con hormona de crecimiento en el niño PEG con talla baja es eficaz en cuanto a normalización de la talla durante el tratamiento así como de la talla adulta, siendo de especial importancia su inicio precoz.

*Palabras clave:* Pequeño para la edad gestacional, hormona de crecimiento, talla baja

## Abstract

**Objective.** To assess the efficacy of growth hormone (GH) therapy in short children born small for gestational age (SGA) in Extremadura, taking into account the lack of results since the indication began. To establish the influential variables and compare our results with other similar studies. **Subjects and methods.** Multicenter observational retrospective study of patients treated in public hospitals until Au-

---

### Correspondencia:

Laura Galán Bueno  
Pediatría, Hospital Materno Infantil de Badajoz  
Facultad de Medicina, UEX  
Velázquez Pintor, número 8, Dierra de Fuentes  
10181, Badajoz, Tel: 615957612  
E-mail: laura.gb88@hotmail.es

---

gust 2016. Inclusion criteria were established by the GH Advisory Committee. **Results.** A total of 98 patients were included. Median age at the start of treatment was  $6.48 \pm 2.56$  SD years. We found differences in the first-year height increase according to the age at start of GH (4-6 years:  $0.91$  SD  $\pm 0.39$  SD;  $>6$  years:  $0.73$  SD  $\pm 0.39$  SD). The 17.35% of patients did not respond adequately at first year of treatment. Among patients with adult height, 54.5% normalized their height and 59.1% reached their target height. The first-year response correlated with age at start ( $r = -0.302$ ), with initial dose ( $r = 0.222$ ) and with target height ( $r = 0.245$ ). **Conclusions.** GH treatment in short children born SGA is effective in normalizing height during therapy as well as at adult height, with early start being crucial.

**Key Words:** *Small for Gestational Age, growth hormone, short stature*

## Introducción

El término “pequeño para la edad gestacional” hace referencia a un recién nacido (RN) con una longitud y/o un peso al nacimiento dos o más desviaciones estándar por debajo de la media para su edad gestacional (EG) según su población de referencia. La incidencia aproximada es del 3-5% de la población<sup>(1-3)</sup>.

En torno al 85-90% de estos niños presentarán una recuperación espontánea o “catch-up” durante los 2 primeros años de vida, alcanzando su canal de crecimiento determinado genéticamente y consiguiendo una talla normal. El otro 10-15% no lo presentan y permanecen con una talla menor de -2 DE a lo largo de la infancia obteniendo una talla adulta (TA) baja<sup>(1-7)</sup>.

El uso de la hormona de crecimiento en niños PEG con talla baja se aprueba por la FDA (EE.UU.) en 2011, y 2 años más tarde por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamento (8), con el objetivo principal de inducirles un “catch-up” de crecimiento rápido a una edad temprana, que les permita situarse en carriles de crecimiento normales y permitiendo que alcancen una TA normal<sup>(1,2)</sup>.

En Extremadura se lleva utilizando la HC bajo esta indicación desde Septiembre del año 2003; sin embargo, no ha habido hasta el momento ningún estudio que analizara sus resultados.

## Objetivos

1. Describir y caracterizar la muestra.
2. Evaluar la respuesta a lo largo de los años de tratamiento y en términos de mejoría de TA.

3. Analizar el papel de diferentes variables que pueden influir en la respuesta al tratamiento.
4. Evaluar el desarrollo puberal de los pacientes tratados.
5. Evaluar los motivos de finalización del tratamiento y los efectos adversos detectados durante el tratamiento con HC.
6. Analizar los resultados comparándolos con los de otros estudios de ámbito nacional e internacional.

## Sujetos y método

Se ha realizado un estudio de tipo observacional retrospectivo longitudinal.

Para el análisis descriptivo de la muestra han sido incluidos todos los pacientes PEG tratados con HC desde septiembre del año 2003 hasta agosto del 2016 en hospitales públicos que cumplían estrictamente los criterios auxológicos establecidos por el Comité Asesor para Hormona de Crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>(8)</sup>:

- Longitud y/o peso al nacimiento menor de 2 DE, utilizando para ello las tablas de referencia de los estándares auxológicos integrados españoles (2008).
- No haber tenido a los 4 años de vida recuperación de crecimiento.
- En el momento de la solicitud, talla inferior a -2,5 DE (según los estándares auxológicos integrados españoles), y menor de -1 DE ajustada a la talla media parental.

Para los análisis posteriores han sido incluidos los pacientes que llevaban al menos 1 año de tratamiento.

Para la evaluación puberal se ha recogido la edad de aparición de telarquia en las niñas y de un volumen testicular igual o mayor a 4 mililitros (mL) en los niños (edad media entre la detección de los caracteres y la edad de la consulta previa con ausencia de ellos).

El análisis de los no respondedores se ha realizado estableciendo el umbral de buena respuesta en un valor obtenido de restar el valor de la DE a la media de ganancia de talla en cada grupo de edad de inicio de tratamiento. El tamaño muestral permite asumir la distribución normal (o de Gauss) de los datos, de tal forma que si utilizáramos como valor de corte la media -2 DE, se estaría incluyendo casi el total de pacientes con un incremento de talla por debajo de la media y no serviría para diferenciar la buena o mala respuesta, por ello se ha considerado

que utilizar el valor de la media -1 DE sería más adecuado.

En el análisis de TA han sido incluidos todos aquellos tratados que habían alcanzado la talla adulta a fecha de 30 de Agosto de 2017. Se han recogido las tallas de los varones mayores de 18 años y mujeres que presentaron la menarquia al menos 2 años previos. De los 22 pacientes que habían alcanzado la talla adulta en el momento de inclusión en 4 casos se suspendió el tratamiento por mala respuesta, excluyéndolos por ello del estudio. 3 pacientes abandonaron el tratamiento de forma voluntaria pero han sido incluidos porque recibieron entre 5 y 6 años de tratamiento, tiempo suficiente para influir en la TA.

Para establecer la influencia de variables en la respuesta al tratamiento se ha tomado como “variable respuesta” la ganancia de talla en el primer año, demostrando que existe una correlación positiva entre la ganancia de talla total y la ganancia de talla el primer año de tratamiento: coeficiente de correlación de Spearman: 0,584 (p=0,004; n=22).

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de investigación Clínica del Hospital Universitario Infantा Cristina de Badajoz.

Los datos auxológicos obtenidos de las historias clínicas han sido unificados convirtiéndolos en DE a través del programa informático AuxoLog® (Pfizer Endocrine Care), basado en los datos del Estudio Español de Crecimiento 2010 (9,10).

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa IBM SPSS versión 23.0 para Windows. Para el análisis inferencial se asume significativo “p valor” menor de 0,05.

## Resultados

El total de niños PEG con talla baja tratados con HC en el periodo de estudio ha sido de 106, suponiendo un 35,45% del total de tratados (299 pacientes). De ellos 104 cumplían estrictamente los criterios de inclusión (50 niños y 54 niñas). Edad gestacional media:  $37,34 \pm 3,42$  semanas. Pretérmino: 27,88%. Gestaciones múltiples 15,38%. PEG con afectación tanto de la longitud como del peso: 49,04%. PEG con afectación sólo de longitud: 43,27%. PEG con afectación sólo de peso: 7,69%. La longitud media al nacimiento fue de  $-2,78 \text{ DE} \pm 0,93 \text{ DE}$ , el peso medio de  $-2,03 \text{ DE} \pm 0,80 \text{ DE}$  y el perímetro craneoencefálico medio de  $-2,26 \text{ DE} \pm 1,32 \text{ DE}$ . La talla diana (TD) en niños es de  $-1,23 \text{ DE} \pm 0,71 \text{ DE}$ . La TD en niñas es de  $-1,36 \text{ DE} \pm 0,89 \text{ DE}$ . El porcentaje de pacientes con TD menor de -2 DE fue de 14,4% (n=102). La edad cronológica (EC) al inicio del tra-

tamiento fue de  $6,48 \text{ años} \pm 2,56 \text{ DE}$  (n=104). Al inicio entre 4 y 6 años fueron 57 pacientes (55,34%) y por encima de 6 años fueron 46 pacientes (44,66%).

De los 104 pacientes, 98 llevaban al menos un año de tratamiento en el momento de inclusión. La media de ganancia de talla durante el primer año ha sido de  $0,83 \text{ DE} \pm 0,40 \text{ DE}$  (n=98). Un 20,4% alcanzaron una talla  $>-2 \text{ DE}$  en el primer año. La ganancia de talla durante los 2 primeros años ha sido de  $1,28 \text{ DE} \pm 0,51 \text{ DE}$  (n=83), alcanzando una talla superior a -2 DE el 44,6%. En la [tabla 1](#) aparecen recogidos los valores medios de talla, peso, índice de masa corporal (IMC), velocidad de crecimiento (VC) y ratio edad ósea/edad cronológica (EO/EC) inicial y de los 9 primeros años de tratamiento.

La media de ganancia de talla en el primer año en los que iniciaron el tratamiento entre los 4 y los 6 años fue de  $0,91 \text{ DE} \pm 0,39 \text{ DE}$  (n=53) y en mayores de 6 años de  $0,73 \text{ DE} \pm 0,39 \text{ DE}$  (n=45).

### Dosis de HC:

En la [tabla 2](#) están recogidas las dosis medias y el número de pacientes infradosificados (dosis de HC por debajo de 0,035 mg/kg/día) en cada año de tratamiento.

### Desarrollo puberal:

Del grupo de pacientes tratados, 43 habían alcanzado la pubertad cuando se recogieron los datos; 21 niños y 22 niñas. En los niños, la edad media de inicio puberal ha sido de  $12,18 \text{ años} \pm 1,29 \text{ DE}$ . En las niñas, la edad media de inicio puberal ha sido de  $11,37 \text{ años} \pm 1,61 \text{ DE}$ .

### Análisis del porcentaje de no respondedores:

Estableciendo el umbral de buena respuesta en una ganancia de talla durante el primer año  $\geq 0,52 \text{ DE}$  en los de inicio entre 4 y 6 años, un 16,98% tuvieron mala respuesta (n=9 de 53). Estableciendo el umbral de buena respuesta durante el primer año en un incremento  $\geq 0,34 \text{ DE}$  en los de inicio por encima de 6 años, un 17,78% tuvieron mala respuesta (n=8 de 45). 17 pacientes (17,35%) han presentado mala respuesta.

### Análisis de variables influyentes en la respuesta al tratamiento:

La respuesta al tratamiento en el primer año (ganancia de talla) se correlaciona negativamente con

**Tabla 1.** Evolución de la media de talla, peso, IMC, VC y ratio EO/EC en los pacientes PEG tratados con HC a lo largo de los nueve primeros años de tratamiento.

	TALLA (DE)		PESO (DE)		IMC		VC (DE)		RATIO EO/EC	
	n	Media ± DE IC 95%	n	Media ± DE IC 95%	n	Media ± DE IC 95%	n	Media ± DE IC 95%	n	Media ± DE IC 95%
<b>Inicial</b>	98	<b>-3,30 ± 0,52</b> (-3,41, -3,20)	98	<b>-1,84 ± 0,56</b> (-1,95, -1,72)	98	<b>-0,66 ± 0,84</b> (-0,81, -0,48)	98	<b>-1,70 ± 1,29</b> (-1,96, -1,44)	98	<b>0,75 ± 0,18</b> (0,71, 0,78)
<b>1 año</b>	98	<b>-2,47 ± 0,63</b> (-2,60, -2,35)	98	<b>-1,46 ± 0,51</b> (-1,56, -1,36)	98	<b>-0,65 ± 0,71</b> (-0,80, -0,51)	98	<b>3,37 ± 2,05</b> (3,96, 3,78)	97	<b>0,79 ± 0,17</b> (0,75, 0,82)
<b>2 años</b>	83	<b>-2,05 ± 0,73</b> (-2,21, -1,89)	83	<b>-1,26 ± 0,68</b> (-1,41, -1,12)	83	<b>-0,62 ± 0,84</b> (-0,81, -0,44)	83	<b>1,54 ± 1,26</b> (1,27, 1,82)	81	<b>0,85 ± 0,14</b> (0,82, 0,88)
<b>3 años</b>	63	<b>-1,60 ± 0,93</b> (-1,83, -1,36)	63	<b>-1,09 ± 0,81</b> (-1,29, -0,88)	63	<b>-0,61 ± 0,97</b> (-0,85, -0,36)	63	<b>1,06 ± 1,35</b> (0,72, 1,39)	63	<b>0,91 ± 0,12</b> (0,88, 0,94)
<b>4 años</b>	51	<b>-1,45 ± 0,91</b> (-1,70, -1,19)	51	<b>-1,02 ± 0,81</b> (-1,25, -0,79)	51	<b>-0,58 ± 0,93</b> (-0,84, -0,32)	51	0,88 ± 1,58 (0,44, 1,32)	48	<b>0,93 ± 0,12</b> (0,89, 0,96)
<b>5 años</b>	40	<b>-1,23 ± 1,02</b> (-1,55, -0,91)	40	<b>-0,90 ± 0,92</b> (-1,19, -0,60)	40	<b>-0,53 ± 0,99</b> (-0,85, -0,21)	40	<b>0,63 ± 1,38</b> (0,19, 1,07)	38	<b>0,98 ± 0,12</b> (0,94, 1,02)
<b>6 años</b>	27	<b>-1,13 ± 0,97</b> (-1,51, -0,75)	27	<b>-0,88 ± 0,87</b> (-1,23, -0,54)	27	<b>-0,58 ± 0,95</b> (-0,95, -0,20)	27	<b>-0,13 ± 1,40</b> (-0,68, 0,42)	22	<b>0,99 ± 0,13</b> (0,94, 1,05)
<b>7 años</b>	13	<b>-0,70 ± 1,19</b> (-1,43, 0,02)	13	<b>-0,88 ± 0,95</b> (-1,46, -0,30)	13	<b>-0,75 ± 0,83</b> (-1,24, -0,24)	13	<b>0,45 ± 1,31</b> (-0,34, 1,24)	13	<b>0,98 ± 0,10</b> (0,92, 1,04)
<b>8 años</b>	9	<b>-0,75 ± 0,98</b> (-1,50, 0,00)	9	<b>-0,86 ± 1,36</b> (-1,90, 0,19)	9	<b>-0,70 ± 1,23</b> (-1,65, -0,25)	9	<b>0,90 ± 1,28</b> (-0,08, 1,88)	8	<b>0,96 ± 0,10</b> (0,87, 1,04)
<b>9 años</b>	6	<b>-0,38 ± 0,83</b> (-1,24, 0,49)	6	<b>-0,29 ± 1,49</b> (-1,85, 1,24)	6	<b>-0,14 ± 1,51</b> (-1,73, 1,44)	6	<b>-0,07 ± 1,18</b> (-1,31, 1,17)	6	<b>0,97 ± 0,10</b> (0,86, 1,08)

DE: desviación estándar; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; n: número de pacientes; VC: velocidad de crecimiento.

**Tabla 2.** Evolución de la media de talla, peso, IMC, VC y ratio EO/EC en los pacientes PEG tratados con HC a lo largo de los nueve primeros años de tratamiento.

	Inicial	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años
<b>Dosis de HC (mg/kg/día) (media ± DE)</b>	0,040 ± 0,005	0,038 ± 0,006	0,037 ± 0,006	0,037 ± 0,008	0,036 ± 0,008	0,034 ± 0,008	0,036 ± 0,007	0,037 ± 0,008	0,034 ± 0,008	0,028 ± 0,012
<b>n</b>	103	95	78	61	45	36	19	11	8	4
<b>Nº pacientes infradosificados</b>	14 (13,6%)	31 (32,6%)	25 (32,05%)	25 (40,98%)	17 (37,78%)	19 (52,78%)	8 (42,1%)	4 (36,36%)	5 (62,5%)	2 (50%)

DE: desviaciones estándar; n: número de pacientes.

la edad de inicio ( $r = -0,302$ ) ( $R^2 = 0,091 = 9,1\%$ ), de forma significativa ( $p = 0,002$ ) ( $n = 98$ ). Además la diferencia entre la ganancia de talla en el primer año entre los dos grupos de edad de inicio es estadísticamente significativa ( $p = 0,025$ ).

La respuesta al tratamiento se correlaciona positivamente con la dosis de inicio ( $r = 0,222$ ) ( $R^2 = 0,049 = 4,9\%$ ), de forma significativa ( $p = 0,028$ ) ( $n = 98$ ); y positivamente con la TD ( $r = 0,245$ )

( $R^2 = 0,060 = 6\%$ ), de forma significativa ( $p = 0,016$ ) ( $n = 96$ ). No existe correlación significativa en nuestra muestra entre la talla inicial (TI) y la respuesta al tratamiento en el primer año ( $r = 0,068$ ) ( $p = 0,506$ ).

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los PEG con afectación de longitud y peso al nacimiento (0,82 DE), los PEG con afectación sólo de la longitud (0,86 DE) y los PEG con afectación sólo del peso (0,73 DE) ( $p = 0,678$ ).

### Motivos de finalización del tratamiento y efectos adversos:

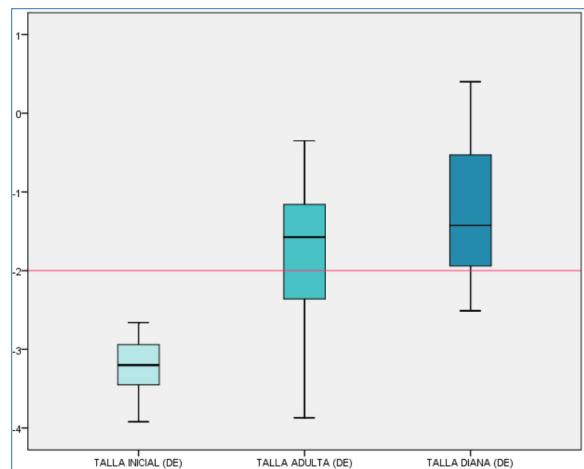
Un 60% de los pacientes seguían en tratamiento en el momento de inclusión en el estudio. En 7 casos se produjo abandono voluntario, en 13 pacientes se suspendió por falta de respuesta, en un paciente por aceleración patológica de la EO y en 4 casos por efectos adversos.

Los efectos adversos detectados han sido cefaleas (4 pacientes), en 2 pacientes motivaron la suspensión; dolores óseos (1 paciente); en un paciente se detectó hipertransaminasemia (persistente años tras la suspensión, sin filiar); y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, requiriendo un paciente suspensión del tratamiento por presentar la prueba de sobrecarga oral de glucosa alterada.

### Evaluación de la talla adulta:

En la [tabla 3](#) aparecen los resultados del análisis de las variables auxológicas de los pacientes en talla adulta. Este grupo de pacientes inicia el tratamiento con una talla media de -3,23 DE, alcanzando una talla adulta media en -1,75 DE, obteniendo por tanto una ganancia de talla total de 1,48 DE. Todos los pacientes mejoran su TA respecto a su TI. Un 31,1% de los pacientes alcanzan una talla adulta por enci-

ma de las -2 DE y el 66,7% alcanzan el rango de su talla diana. La edad media de inicio de tratamiento es de aproximadamente nueve años y mantienen el tratamiento una media de aproximadamente cinco años y medio. En la [Figura 1](#) podemos apreciar cómo la talla adulta que alcanzan se encuentra por encima de su TI y algo por debajo de su TD.



[Figura 1](#). Diagrama de cajas de la media de TI, TA y TD de los pacientes PEG tratados con GH que se encuentran en talla adulta.

Medias y desviaciones estándar (DE) de los SDS (Z-scores), n=18.

[Tabla 3](#). Resultados del análisis conjunto de las variables auxológicas de los pacientes PEG tratados con HC que presentan talla adulta a fecha de agosto de 2017.

<b>TI (media ± DE)</b>	-3,23 ± 0,34; IC 95% (-3,40, -3,05) (n = 18)
<b>TA (media ± DE)</b>	-1,75 ± 0,83; IC 95% (-2,16, -1,34) (n = 18)
<b>PTI (media ± DE)</b>	-2,54 ± 0,82; IC 95% (-2,95, -2,13) (n = 18)
<b>Mejoría de talla (% sujetos)</b>	100%
<b>Ganancia de talla (TA-TI) (media ± DE)</b>	1,48 ± 0,74; IC 95% (1,11, 1,84) (n = 18)
<b>Ganancia de talla respecto al PTI (TA-PTI) (media ± DE)</b>	0,79 ± 1,00; IC 95% (0,29, 1,29) (n = 18)
<b>Normalizan talla (TA mayor de -2,0 DE)</b>	NO = 7 (38,9%) SÍ = 11 (61,1%); p <0,001
<b>TD (media ± DE)</b>	-1,23 ± 0,89; IC 95% (-1,67, -0,78) (n = 18)
<b>Alcanzan rango de TD</b>	NO = 6 (33,3%) SÍ = 12 (66,7%); p <0,001
<b>Edad media al inicio del tratamiento (años) (media ± DE)</b>	9,08 ± 2,33; IC 95% (7,92, 10,24) (n = 18)
<b>Grupo de edad al inicio</b>	Mayor de 6 años = 17
<b>Tiempo medio de tratamiento (años) (media ± DE)</b>	5,72 ± 1,93

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; n: número de pacientes; PTI: pronóstico de talla inicial; TA: talla adulta; TD: talla diana; TI: talla inicial.

## Discusión

En Extremadura el porcentaje de niños PEG tratados es superior al de la serie publicada recientemente por el grupo de trabajo para el estudio del paciente PEG de la SEEP, en la que representan aproximadamente el 21% del total de tratamientos autorizados<sup>(11)</sup>. La distribución entre niños y niñas es casi igual, similar al de otros estudios nacionales como el de Güemes Hidalgo y cols.<sup>(12)</sup> con una proporción de 44,2% de niños y 55,8% de niñas y al de la serie de Rial Rodríguez y cols.<sup>(11)</sup> con un 48% de niños.

La EG media ha sido normal, con un porcentaje no despreciable de prematuridad y escasos productos de gestaciones múltiples, algo mayores que en la serie de Rial Rodríguez y cols.<sup>(11)</sup>. Las características de nuestra serie son muy similares a las de Rial Rodríguez y cols.<sup>(11)</sup> en cuanto a longitud y peso al nacimiento. Los niños de la serie de Güemes Hidalgo y cols.<sup>(12)</sup> nacieron con una EG media más baja y son más cortos y delgados. Los de Aurensanz Clemente y cols.<sup>(13)</sup> tienen una EG algo más tardía y tienen menos afectación del peso y la longitud al nacer (Tabla 4).

La TD media tanto en niños como en niñas entra dentro de los límites de talla normales en la población adulta española, encontrándose por debajo de -1 DE, al igual que la de otras series de nuestro entorno como las de Rial Rodríguez y cols.<sup>(11)</sup> (TD media -1,5 DE), Güemes Hidalgo y cols.<sup>(12)</sup> (TD media 0,73 DE ± 0,86 DE), Sánchez Zahonero y cols.<sup>(14)</sup>

(TD media -1,35 DE ± 0,80 DE) y Aurensanz Clemente y cols.<sup>(13)</sup> (TD media -1,44 DE ± 0,12 DE). Esto puede implicar cierto grado de componente de talla baja familiar.

La edad media de inicio del tratamiento es con frecuencia superior a la recomendada (2-4 años)<sup>(4)</sup> a pesar de que muchos estudios, como el de Argente y cols.<sup>(15)</sup>, Ross y cols.<sup>(16)</sup> o Lee y cols.<sup>(17)</sup> apoyan la edad temprana de inicio como uno de los factores que más condicionan su efectividad. La edad media de inicio en nuestra serie es de las más bajas de los estudios del entorno junto a la de Güemes Hidalgo y cols.<sup>(12)</sup> muy similar a la de los datos Europeos del estudio basado en el registro KIGS® (1987-2012)<sup>(18)</sup> e inferior a la de la serie de Sävendahl y cols.<sup>(19)</sup> (Tabla 5).

A pesar de empezar con TI más baja, la ganancia de talla en el primer año es algo superior a la media de ganancia de Rial Rodríguez y cols.<sup>(11)</sup> de 0,7 DE ± 0,2 DE. El incremento en la VC también es más marcado en nuestra serie en comparación con la de Rials Rodríguez y cols.<sup>(11)</sup> que es de 3,9 DE ± 2,3 DE. Probablemente esto se debe a que la edad media de inicio de nuestro grupo es menor. Es durante este primer año en el que la VC se mantiene más elevada, para ir descendiendo en años sucesivos, manteniéndose en DE positivas hasta los 5 años de tratamiento, tal y como describen otros estudios de nuestro entorno<sup>(12,14)</sup>.

Se consigue la normalización de la talla media durante el tercer año de tratamiento. La DE es amplia,

Tabla 4. Variables gestacionales y al nacimiento de los PEG tratados con HC en nuestro estudio y en otros estudios españoles.

	Nuestro estudio	n	Rial Rodríguez y cols. <sup>(11)</sup> 2017	n	Güemes Hidalgo y cols. <sup>(12)</sup> 2013	n	Aurensanz Clemente y cols. <sup>(13)</sup> 2017	n
<b>Semanas de EG</b>	37,34 ± 3,42	104	38	974	36,8 ± 3,25	52	38,29 ± 3,46	28
<b>Porcentaje de prematuridad</b>	27,88%		23%		-		-	
<b>Porcentaje de multiparidad</b>	15,38%		5%		-		-	
<b>PRN (DE) media ± DE</b>	-2,03 ± 0,80	104	-2,0 ± 1,0	974	-2,45 ± 0,78	52	-1,38 ± 0,23	28
<b>LRN (DE) media ± DE</b>	-2,78 ± 0,93	101	-2,6 ± 0,9		-3,47 ± 2,07		-2,42 ± 0,20	

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; LRN: longitud de recién nacido; n: número de pacientes; PRN: peso de recién nacido.

**Tabla 5.** Variables auxológicas al inicio del tratamiento con HC de los pacientes PEG de nuestro estudio, de otros estudios publicados en España y del estudio internacional del registro KIGS®.

	<b>Nuestro estudio</b>	<b>Rial Rodríguez y cols. (11) 2017</b>	<b>Güemes Hidalgo y cols. (12) 2013</b>	<b>Aurensanz Clemente y cols. (13) 2017</b>	<b>Sánchez Zahonero y cols. (14) 2017</b>	<b>Registro KIGS® (1987-2012) EEUU/Europa/Japón (18) 2016</b>	<b>Sävendahl y cols. NordiNet®IOS/ANSWER Program® (19) 2012</b>
<b>n</b>	103	974	52	28	115	3.449/2.499	574/413
<b>Edad al inicio (años) media ± DE</b>	6,48 ± 2,56	7,2 ± 2,8	5,90 ± 2,29	8,79 ± 3,06	8,10 ± 2,75	Niños 6,9 Niñas 6,4	Niños 7,9 ± 3,3 Niñas 7,9 ± 3,0
<b>TI (DE) media ± DE</b>	-3,30 ± 0,51	-3,1 ± 0,8	-3,12 ± 0,62	-2,76 ± 0,45	-3,14 ± 0,59	Niños -3,05 Niñas -3,37	Niños -3,0 ± 0,9 Niñas -3,2 ± 1,0
<b>Peso inicial (DE) media ± DE</b>	-1,83 ± 0,55	-	-1,95 ± 0,92	-1,50 ± 0,50	-	-	Niños -2,1 ± 1,1 Niñas -2,0 ± 1,3
<b>VC inicial (DE) media ± DE</b>	-1,70 ± 1,27	-1,4 ± 1,5	-0,94 ± 1,83	-1,43 ± 1,79	-	-	
<b>IMC (DE) media ± DE</b>	-0,65 ± 0,83	-	-0,80 ± 1,29	-	-	-	

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; n: número de pacientes; TI: talla inicial; VC: velocidad de crecimiento.

pues hay variabilidad en la respuesta entre pacientes, de manera que, aunque en general la talla va mejorando todavía queda un porcentaje importante de pacientes que no alcanzan una talla normal. En los años posteriores, aunque la VC media desciende, los pacientes que continúan en tratamiento van mejorando su talla progresivamente, del mismo modo que describen en otras series<sup>(13)</sup>.

Uno de los efectos que puede producir la HC es que acelere la osificación de los huesos. En nuestra serie, aunque la EO se ha acelerado a lo largo del tratamiento, no lo ha hecho de forma patológica, pues el ratio EO/EC no ha sido nunca superior a 1. Esto concuerda con datos de otros estudios como el de Argente y cols. <sup>(15)</sup>.

Por lo general los niños PEG tienen menos grasa corporal que los niños nacidos con peso adecuado a su edad gestacional<sup>(20)</sup>. Algunos estudios indican que durante el tratamiento se produce una normalización del IMC y una mejora en la composición corporal con aumento de la masa magra<sup>(21,22)</sup>. Antes de iniciar el tratamiento, el peso de los pacientes estudiados se encontraba casi en límites patológicos, mejorando progresivamente al compás de la talla y

manteniendo un IMC más o menos constante. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en otros trabajos similares<sup>(12,13)</sup>.

La dosis de HC indicada en el tratamiento de la talla baja en el niño PEG inicialmente es de 0,035 mg/kg/día, aunque ésta puede incrementarse hasta 0,067 mg/kg/día en algunos pacientes en los que no se consiga el efecto deseado con dosis más bajas. En nuestro estudio la dosis de HC disminuye progresivamente, de tal manera que a los 5 años la dosis media es menor de la mínima recomendada y más del 50% de infradosificación. Estos resultados difieren de los publicados por Rial Rodríguez y cols. <sup>(11)</sup>, con una dosis inicial de 35 µg/kg/día, muy similar a la nuestra, pero sin observar modificación significativa en la misma durante el seguimiento. Estudios como el de Chatelain y cols. <sup>(23)</sup> han demostrado que dosis inferiores a las indicadas a partir del cuarto año de tratamiento condicionan una reducción del crecimiento con peores resultados en la ganancia total de talla. Esto hace pensar que en nuestro grupo de pacientes es posible que se pudieran haber obtenido mejores resultados de talla si se hubiera ajustado mejor la dosis en algunos pacientes. Debemos tener en cuenta la importancia

de revisar las dosis de GH a lo largo del tratamiento, sobre todo en aquellos niños que llevan más años para evitar caer en la infradosificación, pues podríamos obtener mejores resultados a largo plazo.

Respecto al desarrollo puberal en niños PEG tratados con HC, estudios publicados como el de Boonstra y cols. (24) o Tanaka y cols. (25) afirman que el tratamiento con HC no influye en el normal desarrollo de la pubertad en los niños PEG. En el estudio longitudinal realizado por Ferrández Longas y cols. (26) sobre antropometría, desarrollo intelectual y desarrollo puberal en niñas y niños sanos españoles, concluyen que en niñas, la edad de inicio puberal es de 10,7 años  $\pm$  1 DE años y en niños, de 12,3 años  $\pm$  1,09 DE. Basándonos en estos datos, los resultados de nuestro estudio indican que la edad media de inicio puberal en ambos sexos ha sido normal.

Cuando se instaura un tratamiento con HC, inicialmente no es sencillo predecir bien la respuesta. En este sentido Bakker y cols. (27) establecieron el umbral de buena respuesta en un incremento mínimo de talla de 0,5 DE inicial en niños con déficit de HC. Rial Rodríguez y cols. (11) establecen el umbral de mala respuesta en una ganancia de talla durante el primer año  $< 0,3$  DE en niños PEG, (ganancia de talla media -2 DE de su muestra), obteniendo un 14% de pacientes con una respuesta insuficiente. En nuestro estudio, en este punto se ha tenido en cuenta la diferente respuesta obtenida que difiere según la edad de inicio del tratamiento, estableciendo un umbral diferente en cada grupo. De este modo, se ha obtenido un porcentaje de no respondedores en nuestra serie algo superior al del estudio de Rial Rodríguez y cols. (11), situándose en torno al 17% en ambos grupos de edad.

Se puede afirmar a la vista de los resultados que la HC es efectiva para el tratamiento de niños PEG prepúberales de cualquier edad, más en niños que inician antes el tratamiento. En los que inician tratamiento más tarde cabe esperar un incremento de talla menor, sin que esto signifique un fracaso terapéutico. Creemos que un umbral de ganancia de talla de 0,5 DE para los que lo inician por debajo de 6 años y de 0,3 para los que lo inician por encima de esa edad sería un punto de corte adecuado que podemos utilizar en la práctica clínica para evaluar la respuesta inicial al tratamiento.

Nuestros resultados indican que la respuesta inicial al tratamiento se relaciona con la edad de inicio, aunque en el grado de correlación es débil, datos que se solapan con los de Rial Rodríguez y cols. (12) ( $r = -0,36$ ) y Dahlgren y cols. (28) ( $r = -0,49$ ); o los de Güemes Hidalgo y cols. (11), que también encuentran correlación negativa débil entre la edad de ini-

cio y la respuesta. Al igual que otros estudios (28-35), nuestros resultados apoyan la idea de que la dosis inicial condiciona la respuesta, con resultados similares a los obtenidos por Rial Rodríguez y cols. ( $r = 0,24$ ) (11). En cuanto a la TD, en nuestro estudio se puede ver una correlación positiva débil con la respuesta. En este aspecto, Dahlgren y cols. (28) obtienen resultados similares con la talla media parental ( $r = 0,29$ ). A diferencia de nuestros datos, Dahlgren y cols. (28), Rial Rodríguez y cols. (11), y De Zegher y cols. (35), han indicado que una TI más baja se asocia a mejor respuesta. Igual que en el estudio de Ester y cols. (36) no encontramos diferencias en la respuesta en las diferentes clases de PEG. En resumen, se puede admitir que parte de la respuesta al tratamiento es debida a cada una de esas variables con poca probabilidad de equivocarnos. No obstante, los coeficientes de correlación son bajos, lo cual quiere decir que ninguna de estas variables tiene una fuerza suficiente por sí misma como para explicar la variabilidad total en la respuesta al tratamiento. La edad de inicio temprana por sí sola es la que mayor peso tiene de manera individual en la respuesta al tratamiento.

El tratamiento con HC es en general bien tolerado entre los niños nacidos PEG y muchos estudios clínicos avalan su seguridad durante el tratamiento (37). Los efectos adversos detectados, al igual que los descritos por otros autores (38, 39) han sido leves y reversibles tras la suspensión del tratamiento.

Aunque la mayoría de los pacientes continúa todavía en tratamiento en el momento de inclusión en el estudio, se ha encontrado un número no despreciable de no respondedores y de casos de abandono voluntario. Creemos que es importante recordar a los pacientes y sus familias la importancia de la adherencia al tratamiento, pues los olvidos de dosis y la suspensión precoz del tratamiento son causas demostradas de la obtención de peores resultados de talla adulta (29).

Respecto a la talla adulta, Dahlgren y cols. (28) estudiaron una corte sueca de niños PEG tratados con GH en TA obteniendo una ganancia de talla media de  $1,3 \text{ DE} \pm 0,8 \text{ DE}$ , algo menor a la ganancia de  $1,48 \text{ DE}$  de nuestro grupo. En el grupo de pacientes de Sánchez Zahonero y cols. (14) consiguen menor ganancia de talla total, alcanzando una talla adulta media más baja, destacando que la edad de inicio de sus pacientes era casi un año mayor (Tabla 6). En la serie de Carrascosa y cols. (40), obtienen una ganancia de talla algo mayor y alcanzan mejor TA, siendo su edad de inicio más baja y su tiempo de tratamiento mayor (Tabla 6). Por su parte, Van Parenen y cols. (41) demostraron que el tratamiento con HC en niños PEG conseguía normalización de la talla durante la infancia y de la talla adulta en la mayoría de niños tratados (Tabla 6). Además, demostra-

Tabla 6. Resultados de talla adulta de nuestro estudio y otros estudios similares.

	Nuestro estudio	Sánchez Zahonero y cols. <sup>(14)</sup>	Carrascosa y cols. <sup>(41)</sup>	Van Pareren y cols. <sup>(42)</sup>
<b>n</b>	18	35	49	54 (Grupo A/B)*
<b>TI (DE) media ± DE</b>	-3,23 ± 0,34	-3,06 ± 0,62	-3,3 ± 0,6	-2,9 ± 0,8 -2,3 ± 0,7
<b>Edad de inicio (años) media ± DE</b>	9,08 ± 2,33	10,22 ± 1,87	6,5 (niñas) 7,8 (niños)	6,6 ± 2,4 6,7 ± 2,9
<b>TA (DE) media ± DE</b>	-1,75 ± 0,83	-2,22 ± 0,86	-1,7 ± 0,7	-1,1 ± 0,7 -0,9 ± 0,8
<b>Tiempo de tratamiento (años) media ± DE</b>	5,72 ± 1,93	-	7,9 ± 1,7	7,9 ± 1,7 7,5 ± 1,7
<b>Ganancia de talla total (DE) media ± DE</b>	1,48 ± 0,74	0,85 ± 0,67	1,6 ± 0,8	1,8 ± 0,7 2,1 (0,8)

\*Grupos según dosificación de HC (A = 0,033 mg/kg/día; B = 0,067 mg/kg/día). DE: desviación estándar; n: número de pacientes; TA: talla adulta; TI: talla inicial.

ron una talla adulta significativamente mayor que un grupo de PEG no tratados. En nuestra serie, la talla adulta media es significativamente mayor que la inicial y todos los pacientes obtienen mejoría de talla respecto a la inicial. Sin embargo, a diferencia de los datos de Van Pareren y cols. <sup>(41)</sup>, en el que el 85% de los pacientes alcanzan una talla adulta normal, algo más de la mitad de los nuestros (un 61,1%) han conseguido normalizar la talla. Del mismo modo, un 66,7% de los pacientes de nuestra serie ha alcanzado el rango de TD, porcentaje muy inferior al de Van Pareren y cols. <sup>(41)</sup> que lo sitúa en el 98%, y algo más próximo al del estudio de Dahlgren y cols. <sup>(28)</sup> en el que el 86% obtuvo una TA dentro de su rango de TD. Diferentes factores como la edad de inicio más tardía, el menor tiempo de tratamiento y la falta de adherencia de algunos pacientes pueden haber condicionado nuestros resultados. **Tabla 6.**

## Conclusiones

El tratamiento con hormona de crecimiento en el niño PEG con talla baja constituye un hecho frecuente en nuestro entorno, que ha demostrado su eficacia en cuanto a mejoría de talla durante el tratamiento y a normalización de la talla adulta, mayor cuanto más precoz sea su inicio. La respuesta esperable tras el inicio del tratamiento no debe ser la misma en todos los pacientes. Se debe prestar especial atención durante el seguimiento a la correcta dosificación y a la adherencia al tratamiento. El tra-

tamiento no influye en el normal desarrollo de la pubertad y en pocos casos se detectan efectos adversos que motiven su suspensión.

## Limitaciones del estudio

Este trabajo se encuentra sujeto a las limitaciones propias de los estudios observacionales y retrospectivos. Se asume la variabilidad que implican los estudios multicéntricos.

## Conflictos de interés

No existe conflicto de intereses.

## Referencias Bibliográficas

1. Paisán Grisolía L, Sota Busselo I, Muga Zurriarán O, Imaz Murgiondo M. El recién nacido de bajo peso. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología. 2008: 79-84.
2. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czermichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. Pediatrics. 2003;111(6):1253-61.

3. De Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, Ibáñez Toda L, et al. Grupo de la SEEP para el estudio del niño nacido PEG. Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. [Internet]. Aula Médica SL;2016. [actualizado 2016; Citado 5 Aug 2018]. Disponible en: <https://www.seep.es/~josepr23/sociedades/SEEP/index.php/noticiaspublicaciones/publicaciones/gruposde trabajo-publicaciones>.
4. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol AD. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and the growth hormone research society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804-10.
5. Bermúdez de la Vega JA, Vela Jiménez L, Jiménez Tejada M, Granero Asensio M. Historia natural del pequeño para la edad gestacional. *VOX Paediatr.* 2005;1:19-24.
6. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small for gestational age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995;38(5):733-9.
7. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr.* 1993;8(5):438-43.
8. Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento. Dirección General de Farmacia Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños. 2008 (30 May 2008, 30 Aug 2018). Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/fr/profesionales/farmacia/pdf/criteriosHC\\_ninos020908.pdf](https://www.mscbs.gob.es/fr/profesionales/farmacia/pdf/criteriosHC_ninos020908.pdf)
9. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, y cols. Estudio transversal español de crecimiento 2010. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(6):544-51.
10. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, Sobradillo Ruiz B y cols. Estudio transversal español de crecimiento 2010. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(6):552-69.
11. Rial Rodríguez JM , de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I y cols. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr.* 2017;86(5):249-54.
12. Güemes Hidalgo M, Fernández de Larrea Baz N, Muñoz Calvo MT, Argente J. Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: parámetros clínicos, hormonales y metabólicos. *An Pediatr.* 2013;78 (5):288-96.
13. Aurensanz Clemente E, Samper Villagrasa P, Ayerza Casas A, Ruiz Frontera P, Bueno Lozano O, Moreno Aznar LA, et al. Modificaciones en variables antropométricas, analíticas de riesgo metabólico y composición corporal en pequeños para la edad gestacional en tratamiento con hormona de crecimiento. *An Pediatr.* 2017;86(5):240-8.
14. Sánchez Zahonero J, López García MJ. Estudio valenciano sobre tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional. *An Pediatr.* 2017;86(2):87-93.
15. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, López-Siguero JP, et al. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3095-101.
16. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Factors influencing the one and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010(1):1-7.
17. Lee PA, Germak J, Gut R, Khutryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER Program®. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):6.
18. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübler C, Dunger DB, Geffner ME. Baseline characteristics and gender differences in pre-pubertal children treated with growth hormone in Europe, USA , and Japan: 25 Years' KIGS ® experience (1987-2012) and review. *Horm Res Paediatr.* 2016;87(1):30-41.
19. Sävendahl L, Blankenstein O, Oliver I, Christensen HT, Lee P, Pedersen BT, et al. Gender in-

- fluences short-term growth hormone treatment response in children. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(3):188-94.
20. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, Kuczmarski RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics.* 1999;104(3):33.
21. Willemsen RH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EG, Mulder J, et al. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(4):485-92.
22. Sas T, Mulder P, Hokken-koelega A. Body composition, blood pressure and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without gh deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3786-92.
23. Chatelain P, Colle M, Nako JP, Le Luyer B, Wagner K, Berlier P, Tauber M. Optimization of growth hormone dosing in children born small for gestational age: an open-label, randomized study of children. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(39):156-63.
24. Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5753-8.
25. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, et al. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *J Clin Pediatr Endocrinol.* 2015;24(1):15-25.
26. Ferrández Longas A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, et al. Longitudinal study of normal Spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;2:425-53.
27. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):352-7.
28. Dahlgren J, Wiklund KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res.* 2005;57(2):216-2.
29. Simon D, Léger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):525-37.
30. Kappelgaard A, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The impact of long-term growth hormone treatment on metabolic parameters in Japanese patients with short stature born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(4):272-9.
31. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Togari H, Mishina J, Kappelgaard AM, Fujieda K. Long-term efficacy and safety of two doses of growth hormone in short Japanese children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(6):411-8.
32. Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H, Ogawa Y, Yokoya S. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age?: Five-year treatment outcome and impact on puberty. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26 (2):63-72.
33. Bozzola E, Lauriola S, Messina MF, Bona G, Tinelli C, Tatò L. Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born small for gestational age. *Horm Res.* 2004;61(2):98-102.
34. De Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction model for adult height of small for gestational age children at the start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):477-83.
35. De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics.* 2005;115(4):458-62.
36. Ester W, Bannink E, Van Dijk M, Willemsen R, van der Kaay D, de Ridder M, et al. Subclassification of small for gestational age children with persistent short stature: growth patterns and response to GH treatment. *Horm Res.* 2008;69(2):89-98.
37. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res.* 2006;65(3):153-9.

38. Maneatis T, Baptista J, Connelly K, Blethen S. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(2):1035-44.
39. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res*. 2007;68(5):41-7.
40. Carrascosa A, Audí L, Fernández-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Campos A, et al. Height gain at adult-height age in 184 short patients treated with growth hormone from prepubertal age to near adult-height age is not related to GH secretory status at GH therapy onset. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(3):145-56.
41. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3584-90.

# Relación entre calidad de vida y control metabólico, tipos de tratamiento con insulina y monitorización de glucemia en diabetes mellitus tipo 1

Relationship between quality of life, metabolic control, insulin treatment modality, and glycemic monitoring, in type 1 diabetes mellitus

Nerea Lacámarra Ormaechea<sup>1</sup>, Marina Balseiro Campoamor<sup>1</sup>, Aranzazu Ruiz Serrano<sup>1</sup>, Ana Royuela<sup>2</sup>, Itziar Martínez Badas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

<sup>2</sup>Unidad de Bioestadística. IDIPHISA; CIBERESP. Majadahonda, Madrid

## Resumen

**Antecedentes.** La evaluación de calidad de vida (CV) es fundamental en enfermedades crónicas como la diabetes tipo 1 (DM1). La encuesta PedsQL 3.0 es un instrumento de medida validado para valorar CV en niños y adolescentes con DM1. **Objetivo.** Analizar la CV percibida en pacientes pediátricos con DM1 y su relación con HbA1c, tipo de tratamiento (múltiples dosis –MDI- o infusión continua de insulina –ISCI-) y autocontrol de glucemia (capilares o monitorización –SMG-). **Métodos.** Estudio descriptivo en niños con DM1 y sus padres mediante encuesta PedsQL 3.0. Se recogieron datos demográficos, clínicos, HbA1c actual (HPLC; Menarini), uso de ISCI, SMG y la existencia de otras enfermedades crónicas. Estudio comparativo mediante t student/U de Mann-Withney/test de Wilcoxon ( $p<0,05$  criterio de significación estadística). **Resultados.** Se evaluaron 73 pacientes (64 padres)

con edad media de  $12,6 \pm 3,3$  años (56% varones; 70% Tanner  $\geq 2$ ) con evolución de DM1 de  $4,8 \pm 3,1$  años y HbA1c de  $7,3 \pm 0,8\%$ . Un 45,2% usaban un SMG y un 28,8% ISCI. Existe una correlación negativa entre los niveles de HbA1c y la calidad de vida según PedsQL 3.0; siendo mayor la puntuación a menor HbA1c. No se encontraron diferencias significativas en CV en relación al uso de ISCI y/o SMG.

**Conclusiones.** El mejor control metabólico en pacientes con DM1, estimado por HbA1c, se asocia con mejor CV percibida según PedsQL 3.0. Las nuevas tecnologías en diabetes (ISCI/SMG) en nuestros pacientes no parece estar relacionado con una mayor CV percibida.

*Palabras clave: Diabetes, calidad de vida, control metabólico, adolescencia, nuevas tecnologías*

## Abstract

**Background.** The evaluation of quality of life (QoL) is fundamental in chronic diseases such as type 1 diabetes (DM1). The PedsQL 3.0 survey is a validated measuring instrument to assess CV in children and adolescents with DM1. **Objective.** To analyze the perceived QoL in pediatric patients with DM1 and its relationship with HbA1c, type of treatment

### Correspondencia:

Nerea Lacámarra Ormaechea  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario Puerta de Hierro  
Manuel de Falla, 1, 28222  
Majadahonda, Madrid, Tel: 646185168  
E-mail: nerea.lacamara@gmail.com

(multiple doses -MDI- or continuous insulin infusion -SICI-) and self-monitoring glycemia (capillary or monitoring -SMG-). **Methods.** Descriptive study in children with DM1 and their parents through PedsQL3.0 survey. We collected demographic, clinical data, current HbA1c (HPLC, Menarini), use of SICI, SMG and the existence of other chronic diseases. Comparative study of samples by t student/U de Mann-Withney/Wilcoxon test ( $p <0.05$  criterion of statistical significance). **Results.** We evaluated 73 patients (64 parents) with an average age of  $12.6 \pm 3.3$  years (56% males, 70% Tanner  $\geq 2$ ) with DM1 evolution of  $4.8 \pm 3.1$  years and HbA1c of  $7.3 \pm 0.8\%$ . 45.2% used an SMG and 28.8% SICI. There is a negative correlation between HbA1c levels and quality of life according to PedsQL 3.0; the score is higher at a lower HbA1c level. No significant differences were found in CV in relation to the use of SICI and/or SMG. **Conclusions.** The best metabolic control in patients with DM1, estimated by HbA1c, is associated with better CV perceived according to PedsQL 3.0. The new technologies in diabetes (SICI / SMG) in our patients does not seem to be related to a higher perceived CV.

**Key Words:** *Diabetes, quality of life, metabolic control, adolescence, new technologies*

## Introducción

La calidad de vida (CV) se define, según la Organización Mundial de la Salud, como “*la percepción del individuo en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones*”<sup>(1)</sup>. Este complejo concepto incluye, entre otros aspectos personales: la salud, la autonomía, la independencia o la satisfacción con la vida. En cuanto a la salud, la calidad de vida se percibe como el impacto que una enfermedad y su correspondiente tratamiento, tiene sobre el propio bienestar físico, psíquico y social<sup>(1)</sup>.

Las enfermedades crónicas pueden afectar a la calidad de vida de un individuo. En la infancia y adolescencia se plantea además con características específicas, repercutiendo de forma diferente según la fase del desarrollo cognitivo<sup>(2)</sup>. Los niños pequeños, con un pensamiento mágico, afrontan la enfermedad de forma diferente a los mayores que disponen de más recursos para afrontar los síntomas y limitaciones de su estado de salud<sup>(3)</sup>.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como paradigma de enfermedad crónica en la infancia, afecta a todos los aspectos de la vida tanto desde el punto de vista físico como psicológico. Para lograr los objetivos de adecuado control metabólico requiere alta implicación y su gestión puede ser compleja englo-

bando tanto al individuo como a su familia o principales cuidadores. Dentro de los primeros años de la vida, la pubertad es un momento difícil para los pacientes diabéticos, con alta inestabilidad metabólica. Psicológicamente, buscan la independencia y demandan más autonomía lo que puede dar lugar a conflictos con sus padres que han sido hasta ese momento los principales responsables del cuidado de su enfermedad<sup>(4)</sup>. El desarrollo de la autogestión de la enfermedad puede verse entorpecida por multitud de factores que confluyen en esta etapa. Las enfermedades crónicas como la diabetes tienen el potencial de inhibir experiencias vitales propias de la adolescencia<sup>(4)</sup> con el riesgo de que esto pueda afectar a la percepción de su propia calidad de vida.

Los protocolos actuales recomiendan la evaluación del estado emocional y las relaciones familiares en la atención sanitaria<sup>(5)</sup>. La mayoría de instrumentos de medición de CV se han desarrollado en países anglosajones, siendo necesaria su adaptación para lograr versiones equivalentes y comparables al original. El método de adaptación incluye traducción al idioma diana, revisión por expertos y muestras de la población diana y traducción de nuevo al idioma original<sup>(6)</sup>. Es imprescindible la adaptación de los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud según la madurez y grado de desarrollo del niño, por tanto, debe estar relacionado con la edad<sup>(2)</sup>. De todos los instrumentos utilizados para medir la CV en niños y adolescentes con DM1, tan sólo dos fueron diseñados o adaptados específicamente para su utilización con esta población específica: el *Diabetes Quality of Life for Youths* y el PedsQL 3.0<sup>(7,8)</sup>.

De acuerdo con diversos estudios, la encuesta PedsQL es un instrumento modular validado para medir la CV relacionada con la salud en niños y adolescentes de 2 a 18 años<sup>(8,9)</sup>. Se compone de una parte genérica sobre salud para padres y niños (módulo PedsQL 4.0) y otra complementaria específica de la enfermedad que se estudie: asma, artritis, diabetes, problemas cardíacos y cáncer (PedsQL 3.0), también dirigida a padres y niños. Se trata por tanto de un instrumento multidimensional que mide el amplio rango de edad de 2 a 18 años con preguntas para los pacientes pediátricos y para sus padres. Por lo tanto, en su diseño se tienen en cuenta los diferentes momentos evolutivos de los pacientes a los que se destina. Así, presenta un vocabulario y una redacción que se adaptan a cada etapa del desarrollo<sup>(7)</sup>.

Los ensayos clínicos actuales con nuevos medicamentos y tecnologías valoran cada vez más no solo resultados clínicos sino también la percepción del paciente sobre los cambios en la calidad de vida que éstos suponen<sup>(10-12)</sup>. Concretamente en diabe-

tes, ha crecido el interés en los factores psicosociales y su relación con las nuevas tecnologías, se enfoca cada vez más en saber cómo estos factores afectan la gestión de la diabetes y los resultados de salud. La tecnología se ha convertido en una herramienta imprescindible en la atención de calidad del paciente con diabetes, pues facilita los procesos de atención y cuidados para obtener un buen control metabólico y prevenir las complicaciones<sup>(11)</sup>.

En este estudio se valora la relación de la calidad de vida percibida en la DM1 en función del tipo de tratamiento, control metabólico o uso de nuevas tecnologías asociadas al tratamiento de la enfermedad.

## Pacientes y métodos

### Diseño

Estudio descriptivo transversal sobre calidad de vida percibida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Se incluyeron pacientes pediátricos diagnosticados de DM1 de 5 a 17 años en seguimiento en la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital terciario de la Comunidad de Madrid. De forma presencial, en la consulta, se proporciona a padres y pacientes la encuesta de calidad de vida específica para pacientes pediátricos con diabetes PedsQL 3.0 que completan en dicho momento.

### Sujetos y criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron todos los pacientes entre 5 y 17 años diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 que acudieron a revisión a la consulta de diabetes durante 6 meses. Se excluyeron los pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad menor a 6 meses y las encuestas con más de un 50% de respuestas omitidas. Se obtuvieron datos epidemiológicos, clínicos de la historia clínica y la puntuación de resultados de las encuestas.

### Datos epidemiológicos y clínicos

Se recogieron de la historia clínica datos demográficos: edad en el momento de la consulta, sexo y nacionalidad. Se obtuvieron también de la historia clínica: duración de la diabetes (en años), coexistencia de otras enfermedades crónicas, control metabólico (medido por la HbA1c), tipo de tratamiento (múltiples dosis de insulina -MDI- o infusión continua de insulina -ISCI- y número de años con ISCI), tipo de monitorización de glucosa: autocontrol con glucemias capilares, monitorización de glucemia (SMG): tipo intermitente o Flash® o a tiempo real:

Dexcom® o Enlite™), tiempo de uso de SMG en meses. Se recogió el estadio puberal de la exploración física más cercana al momento de realización de la encuesta. Se valoró el desarrollo puberal según los estadios de Tanner.

### Parámetros bioquímicos

Se determinó la hemoglobina glicosilada (HbA1c) mediante la técnica HPLC (Menarini). Se realizó la media de HbA1c realizadas en el último año previo al momento de la encuesta (mínimo 3 determinaciones).

### Encuesta de calidad de vida

Se proporcionó de forma presencial la encuesta PedsQL 3.0 específica de diabetes. Esta encuesta consta de 3 tipos distintos de formulario en función de la edad: de 5 a 7 años, de 8 a 12 años y de 13 a 18 años. Según la edad la completan solo los padres o padres y pacientes, de la siguiente forma: 5-7 años solo los padres, 8-12 años padres y pacientes y 13-18 años padres y pacientes. Esta encuesta incluye 28 preguntas divididas en 5 apartados: síntomas de diabetes (11 preguntas), barreras debidas al tratamiento (4 preguntas), adherencia al tratamiento (7 preguntas), preocupaciones sobre la enfermedad (3 preguntas) y comunicación de la enfermedad con la sociedad (3 preguntas). Cada pregunta tiene 5 opciones de respuesta tipo Likert que puntuán del 0 al 4. Las preguntas se contestan mediante una escala de 5 puntos (0=nunca supone un problema, 4=casi siempre supone un problema). Para obtener la puntuación de la encuesta, las respuestas se transforman en una escala 0-100 (0=100; 1=75; 2=50; 3=25 y 4=0). Puede obtenerse una puntuación total y una puntuación por apartados. Una puntuación mayor implica una mejor calidad de vida.

### Estadística

Se realizó el test de Shapiro-Wilk para determinar la distribución (normal o no) de las muestras numéricas. En caso de normalidad, se expresan en medias y desviaciones estándar (media  $\pm$  DE) y se realiza un estudio comparativo de muestras mediante t de Student. En caso de muestras no paramétricas, se expresa en mediana y percentil 25 y 75 (mediana (p25;p75)) y se realiza estudio comparativo mediante U de Mann-Whitney. En el estudio comparativo entre pacientes con sus respectivos padres, se utiliza test de Wilcoxon por pares. Se realiza análisis de correlación ( $r = \rho$  Spearman) y regresión lineal simple en estudio de asociación de 2 muestras numéricas. En todos los casos, un valor

de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Para el cálculo estadístico se utilizó Stata Statistical Software (2017).

## Resultados

### Datos clínicos y demográficos

Se incluyeron en total 73 pacientes, con una edad media de  $12,6 \pm 3,3$  años (mínimo 5 y máximo 17). El 56% fueron varones. Respecto a la nacionalidad el 87% fueron españoles, el resto ( $n=9$ ) pertenecían originariamente a otras nacionalidades pero ninguno mostró problemas de comprensión en la lectura de la encuesta. En cuanto al estadío puberal, el 69,8% estaban en pubertad (estadío de Tanner mayor o igual a 2); de los cuales, el 49,3% la habían completado (Tanner V). El tiempo medio de evolución de DM1 fue de  $4,8 \pm 3,1$  años (mínimo 6 meses y máximo 15 años). El 80,8% no tenían otras patologías crónicas asociadas. Las patologías asociadas en caso de presentarse fueron en 7 pacientes enfermedad celíaca, en 1 artritis crónica juvenil, en 2 TDAH, en 1 hipercolesterolemia en tratamiento farmacológico y en 2 ansiedad o depresión con tratamiento farmacológico.

La HbA1c actual media fue de  $7,3 \pm 0,8\%$  (valor mínimo 6% y máximo 9,4%). En cuanto al control metabólico por edades, los pacientes mayores de 12 años tuvieron una media de HbA1c  $7,5 \pm 0,9\%$  significativamente mayor que los menores de 12 años:  $7,1 \pm 0,7\%$  ( $p=0,04$ ). En cuanto a estadío puberal, no hubo diferencias en HbA1c entre los pacientes impúberes frente a aquellos que tenían un Tanner  $\geq 2$  ( $6,9$  vs  $7,1\%$ ,  $p=0,35$ ).

Respecto al tipo de monitorización de la glucemia, un 55% realizaban autocontrol con glucemias capilares y el resto usaban algún SMG (31,5% monitorización intermitente Flash®, un 8,3% usaban monitorización continua con Dexcom G4/G5® y un 5,4% con EnliteTM) (Figura 1). El uso de SMG fue mayor en el grupo de 5-7 años (4/5) y similar entre los de 8-12 y 13-18 años (13/28, 46% y 16/40, 40% respectivamente). El tiempo medio de uso de SMG fue de  $15,8 \pm 5,4$  meses. Todos los sistemas de monitorización de glucemia fueron autofinanciados por las familias.

En cuanto al tipo de tratamiento con insulina, un 28,8 % tenían tratamiento con ISCI y un 71,2 % tratamiento con MDI. En los pacientes con ISCI el tiempo medio de tratamiento fue de  $2,8 \pm 1,9$  años.

No hubo diferencias en HbA1c entre usuarios de ISCI o tratamiento con MDI ( $7,11 \pm 0,8\%$  vs  $7,3 \pm 0,9\%$ ;  $p=0,37$ ) pero los usuarios de algún sistema

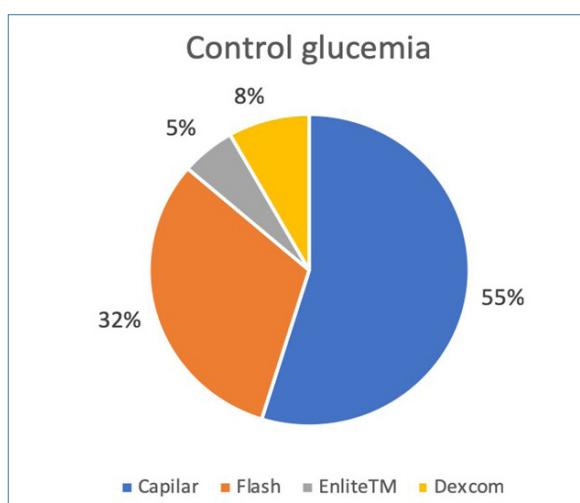


Figura 1. Tipos de control de glucemia en pacientes con DM1 estudiados.

de monitorización de glucemia (intermitente o continua) tuvieron HbA1c significativamente menores ( $7 \pm 0,7\%$ ) que los que realizan únicamente autoanálisis de glucemia capilar ( $7,5 \pm 0,9\%$ ,  $p=0,02$ ).

### Encuesta PedsQL Diabetes 3.0

Se realizaron encuestas a 73 niños/adolescentes: 5 pacientes menores de 8 años cuyas encuestas contestan sólo sus padres y 68 sujetos mayores de 8 años de los que se obtuvieron 68 encuestas de pacientes (no pérdidas) y 59 encuestas de sus padres (9 pérdidas por falta de más de un 50% de respuestas o no acudir sus padres a la consulta). En los cálculos estadísticos se han excluido los 5 pacientes menores de 8 años por el escaso número de la muestra en este grupo de edad y por no disponer de puntuación de pacientes por la propia metodología de la encuesta.

La puntuación media total de las encuestas de los pacientes fue de 72,32 puntos (63,18; 80,82) significativamente mayor que la puntuación media total de calidad de vida percibida por sus padres 68,75 puntos (57,14; 75,9) (59 parejas de padres-hijo estudiadas,  $p=0,01$ ). No hubo diferencias en la puntuación de las encuestas de los dos grupos de edad (8-12 años: 67,64 (60,36; 82,6) vs 12-18 años: 73,65 (67,83; 80,37) ( $p=0,16$ ). Tampoco se encontraron diferencias en la calidad de vida según sexo (niñas 70,5 (63,8; 83) vs niños 72,76 (57,4; 78,6) ( $p=0,56$ ).

En cuanto a estadío puberal, los pacientes con Tanner  $\geq 2$  perciben mayor calidad de vida con una puntuación media de 75 (66,96; 83,03), significativamente mayor que los impúberes: 63,89 puntos (60,71; 70,54) ( $p=0,01$ ).

**Tabla 1.** Resultados de encuesta PedsQL en pacientes y padres, por grupos de edad, sexo y estadio puberal.

	Mediana	p25	p75	<b>p</b>
<b>Total pacientes (n=68)</b>	72,32	63,18	80,82	0,01**
<b>Total padres (n=59)</b>	68,75	57,14	75,9	
<b>8-12 años (n=28)</b>	67,64	60,36	82,6	0,16
<b>13-18 años</b>	73,65	67,83	80,37	
<b>Mujeres (n=32)</b>	70,5	63,3	83	0,56
<b>Varones</b>	72,76	57,4	78,6	
<b>Tanner ≥ 2 (n=51)</b>	75	66,96	83,03	0,01**
<b>Tanner &lt; 2 (n=22)</b>	63,89	60,71	70,54	

En la [tabla 1](#) se muestra el resultado de la encuesta en función del sexo, estadio puberal y grupos de edad más numerosos: 8-12 años (28 pacientes) y 13-18 años (40 pacientes).

En el análisis de la encuesta por los subapartados, la puntuación más baja se obtiene tanto en niños como en padres en el apartado de afectación en la calidad de vida por preocupaciones acerca de la enfermedad y la más elevada en la calidad de vida relacionada con la comunicación de la enfermedad en sociedad. Existen diferencias significativas entre padres e hijos (59 parejas padres-hijo estudiadas) en los subapartados de barreras debidas al tratamiento (padres: 62,5 (43,7;81,2) vs hijos 75 (68,7;93,7),  $p<0,000$ ) y en cuanto a calidad de vida relacionada con la adherencia al tratamiento (padres: 62,5 (43,7;81,2) vs hijos 85,7 (67,9;91,7),  $p=0,009$ ) siendo siempre mayor la calidad de vida percibida por los hijos respecto a sus padres ([Figura 2](#)).

Respecto a la calidad de vida percibida en función del control metabólico, el grupo de pacientes con  $\text{HbA1c} \leq 7,5\%$  tuvo una puntuación significativamente mayor que aquellos con  $\text{HbA1c} > 7,5\%$  (74,82 vs 66,98;  $p<0,05$ ). Esta diferencia se mantiene al comparar dentro de los dos grupos analizados de edad (8-12 años y 13-18 años) ([tabla 2](#)). Este resultado fue independiente del tiempo de evolución de DM1, edad o sexo y no se objetiva esta diferencia en las encuestas realizadas a sus padres. Existe una correlación negativa débil entre el valor de

$\text{HbA1c}$  y la calidad de vida, siendo menor la calidad de vida percibida cuanto mayor es la  $\text{HbA1c}$  ( $r=-0,32$ ,  $p=0,05$ ) ([Figura 3](#)).

No se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida en relación al tipo de tratamiento con insulina (MDI vs ISCI) ni en el tipo de monitorización de glucemia (glucemias capilares vs SMG) tanto en el total como en dentro de cada grupo de edad ([tabla 2](#)).

## Discusión

Los resultados globales en calidad de vida percibida según encuesta PedsQL 3.0 en nuestros pacientes con DM1 es similar al de otros estudios publicados con mayor tamaño muestral, así como la menor calidad de vida percibida en los padres respecto a sus hijos <sup>(10)</sup>. Aunque en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en las puntuaciones totales entre los varones y las mujeres; los varones tuvieron puntuaciones más altas en calidad de vida percibida, tal y como se refleja en la literatura <sup>(5, 8, 10)</sup>.

En nuestros pacientes, un mejor control metabólico (medido por el valor de  $\text{HbA1c}$ ) contribuye a una mejor percepción de calidad de vida. Esto es consistente con resultados de varios estudios previos <sup>(5, 10, 13-16)</sup> aunque se postula que pueda verse influenciado por una mayor adherencia al tratamiento o con mayor número de controles de glucemia <sup>(10)</sup>. En

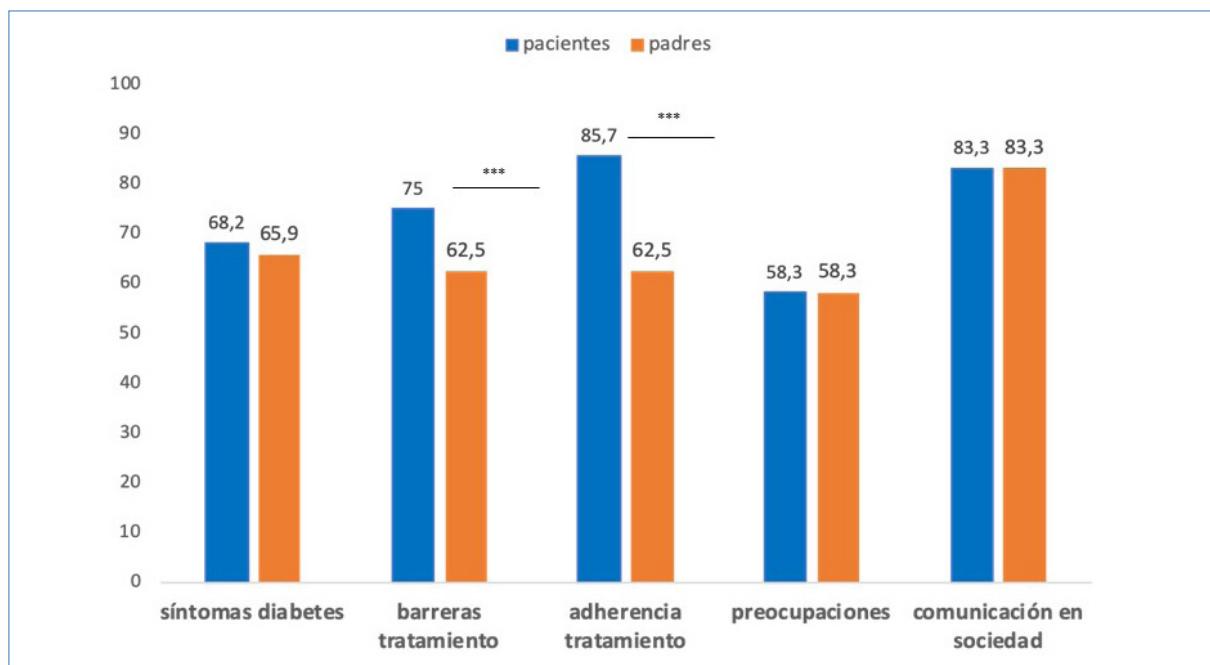


Figura 2. Resultados de encuesta PedsQL en pacientes y padres, por grupos de edad, sexo y estadio puberal.

Tabla 2. Resultados encuesta PedsQL 3.0 según control metabólico (HbA1c) y por tipo de tratamiento, de monitorización de glucemia y grupo de edad.

	HbA1c ≤7,5%	HbA1c >7,5%	p
<b>8-12 años</b>	$72,5 \pm 14,7$ (n=21)	$58,6 \pm 15,1$ (n=7)	0,04*
<b>13-18 años</b>	$76,32 \pm 10,5$	$69,85 \pm 7,5$ (n=17)	0,04*
<b>Total</b>	$74,82 \pm 12,7$ (n=44)	$66,98 \pm 11,2$ (n=24)	0,01*
<b>sin SMG</b>		<b>Con SMG</b>	
<b>8-12 años</b>	$64,74 \pm 17,1$ (n=15)	$74,09 \pm 12,9$ (n=13)	0,12
<b>13-18 años</b>	$75,5 \pm 9,05$	$70,67 \pm 9,4$ (n=16)	0,13
<b>Total</b>	$71,36 \pm 13,6$ (n=39)	$72,2 \pm 11,5$ (n=29)	0,79
<b>Múltiples dosis</b>		<b>ISCI</b>	
<b>8-12 años</b>	$66,7 \pm 14,9$ (n=18)	$73,4 \pm 17,3$	0,29
<b>13-18 años</b>	$73,7 \pm 9,8$ (n=29)	$73,29 \pm 10,2$	0,91
<b>Total</b>	$71,01 \pm 12,3$ (n=47)	$73,33 \pm 13,7$ (n=21)	0,49

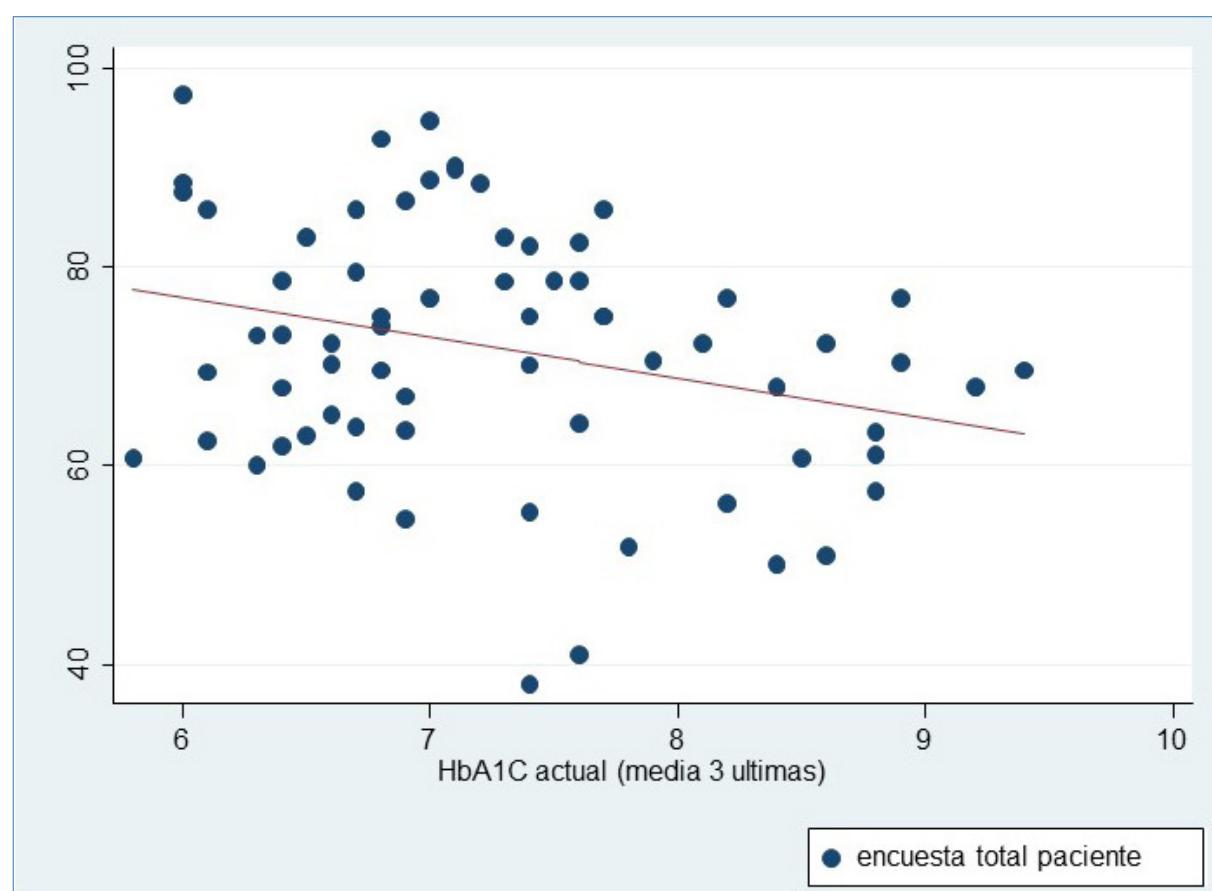


Figura 3. Correlación entre HbA1c actual y resultado encuesta calidad de vida PedsQL 3.0.

un estudio prospectivo, una peor calidad de vida predijo un peor control glucémico posterior con un número menor de controles de glucemia capilar<sup>(14)</sup>. En nuestro grupo de pacientes con HbA1c <7,5% el porcentaje de usuarios de SMG fue mayor que en el grupo con peor control metabólico. Se podría hipotetizar de forma opuesta, es decir, que los niveles más altos de calidad de vida percibida en relación con la DM puedan predecir mejores resultados en el control de la enfermedad, incluida una mayor adherencia a las recomendaciones de tratamiento y el control glucémico más óptimo<sup>(10, 14-16)</sup>. Se necesitan más estudios longitudinales para aclarar cualquier relación causal entre la calidad de vida relacionada con la salud en DM1 y el control glucémico.

Esta hipótesis no parece cumplirse en el grupo de adolescentes que tienen una calidad de vida percibida mayor que los impúberes; a pesar de una tendencia a tener niveles más elevados de HbA1c en este grupo. En España se han hecho pocos estudios acerca de la calidad de vida en pacientes con DM1<sup>(7, 17, 18)</sup> usando además diferentes metodologías y con resultados controvertidos en cuanto a los adolescentes. En general, los niños de más edad mostraron puntuaciones peores en el índice KIDS-CREEN-10 y el cuestionario EQ-5D<sup>(17, 18)</sup> al igual

que en otros estudios internacionales con mayor tamaño muestral<sup>(10)</sup>. Sin embargo, este dato no es compartido y avalado por otros estudios. El *Hvidore Study Group on Childhood Diabetes*<sup>(19)</sup> o el grupo de Faro *et al*<sup>(20)</sup> demostraron mejor percepción de calidad de vida para los adolescentes, con algunas variaciones de género. La búsqueda de independencia en el manejo de la enfermedad junto con la capacidad limitada para comprender las perspectivas del tiempo y las consecuencias futuras de sus acciones características de este grupo, puede hacer que perciban mejor su calidad de vida a pesar de su peor control metabólico como ocurre en nuestra cohorte.

Las tecnologías aplicadas a la diabetes, cada vez más innovadoras, intentan mejorar el manejo de la enfermedad y, por tanto, la calidad de vida de los pacientes que las utilicen. En general, el uso de ISCI se asocia con una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes<sup>(11, 12)</sup> o al menos no se ha visto relacionada con una reducción en ella<sup>(5)</sup>. Sin embargo, en algunos casos, puede haber aumentado inadvertidamente la carga de la atención de la diabetes, lo que para algunas personas puede afectar la calidad de vida y la salud psicosocial<sup>(21, 22)</sup>. Al igual que en nuestro grupo, hay estudios

con mayor tamaño muestral en las que no hay diferencias en las encuestas entre los usuarios de ISCI y los de MDI<sup>(10)</sup>.

En cuanto a los SMCG se ha demostrado su eficacia en la mejora del control metabólico (medido por HbA1c, tiempo en objetivos glucémicos o reducción de hipoglucemias) pero no hay tanta evidencia en cuanto a la mejora en calidad de vida de los usuarios. En la revisión sistemática realizada por *The Cochrane Library* en el año 2012 no hubo diferencias en la evaluación de calidad de vida entre pacientes con terapia intensiva que usaron SMCG en tiempo real frente a glucemias capilares<sup>(23)</sup>. En nuestros pacientes se objetiva un mejor control metabólico medido por HbA1c, pero no una mejor calidad de vida percibida. Son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y con grupos más homogéneos (edad, sexo, tipo de tratamiento) para realizar la evaluación de calidad de vida en relación con las nuevas tecnologías.

En nuestro estudio, al no haber realizado la encuesta genérica PedsQL 4.0 no podemos comparar la calidad de vida de nuestros niños y adolescentes con DM1 frente a pacientes sanos. En los estudio de calidad de vida en pacientes pediátricos se usan diferentes metodologías por lo que también resulta difícil la comparación con mayores tamaños muestrales. No se ha analizado la influencia de padecer otras enfermedades crónicas en la calidad de vida de nuestros pacientes con DM1 debido al escaso número de pacientes de este grupo (n=7).

## Conclusiones

La mejoría de control metabólico en los pacientes con DM1, estimado por los niveles de HbA1c, se asocia con una mejor la calidad de vida percibida según PedsQL 3.0 aunque sin poder establecer una relación causal entre ambos.

El uso de nuevas tecnologías aplicadas a la diabetes (ISCI y SMG) en nuestros pacientes no parece estar relacionado con una mayor calidad de vida percibida, aunque sí con un mejor control metabólico en el caso de los SMG.

La calidad de vida es considerada, cada vez más, un importante parámetro de resultado de salud por lo que las últimas guías recomiendan incorporar su evaluación de rutina en niños y adolescentes con DM1.

## Conflictos de intereses

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

## Referencias Bibliográficas

1. The WHOQOL Group (1994) The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Orley J., Kuyken W. (eds) Quality of Life Assessment: International Perspectives. Springer, Berlin, Heidelberg. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-79123-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-79123-9_4).
2. Isolina Riaño Galán. Calidad de vida en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8 Suppl(1):86-93. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.395>.
3. Garcia-Tornel S, Miret P, Cabré A, Flaquer LI, Berg-Kelly K, Roca G, Elzo J, Lailla JM (coord.) 2011. El adolescente y su entorno en el s.XXI. Instantánea de una década. Esplugues de Llobregat, Hospital Sant Joan de Deu.
4. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes* 2018 Oct;19 Suppl 27:250-261. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12702>.
5. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, Malik JA, Hilliard ME, Northam E, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:237-249. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12736>.
6. Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Lepage A, Sullivan M, Wood-Dauphine S, et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA project approach. International quality of life assessment. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:913-23.
7. E. Mora Gómez-Calcerrada, M. Beléndez Vázquez, M.J. Ballester Herrera, P. Giralt Muiña, M.R. Contreras Acevedo, M.R. Mora Gómez-Calcerrada. Evaluación de la calidad de vida en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. *Av Diabetol* 2005;21:151-160. <http://hdl.handle.net/10045/16697>.
8. Varni J, Burwinkle T, Jacobs J, Gottschalk M, Kaufman F, Jones K. The PedsQL in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 631-637.
9. Laffel L, Connell A, Vangsness L, Goebel-Fabri A, Mansfield A, Anderson B. General Quality of life in youths with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3067-3073

10. Barbara J. Anderson, Lori M. Laffel, Catherine Domenger, Thomas Danne, Moshe Phillip, Carmen Mazza et al. Factors Associated With Diabetes Specific Health-Related Quality of Life in Youth With Type 1 Diabetes: The Global TEENs Study. *Diabetes Care* 2017;40(8):1002–1009. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1990>. Epub 2017 May 25.
11. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:302-325. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12731>.
12. Martín-Vaquero P, Martínez-Brocca MA y García-López JM, en representación del Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes (SED), el Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Documento de posicionamiento sobre la eficiencia de las tecnologías aplicadas al manejo de la diabetes. *Av Diabetol*. 2014;30(5):131-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2014.07.002>.
13. Hesketh KD, Wake MA, Cameron FJ. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2004;27(2):415-420.
14. Hilliard ME, Mann KA, Peugh JL, Hood KK. How poorer quality of life in adolescence predicts subsequent type 1 diabetes management and control. *Patient Educ Couns* 2013;91:120–125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2012.10.014>
15. Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, et al. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1923-8
16. Hood KK, Beavers DP, Yi-Frazier J, et al. Psychosocial burden and glycemic control during the first 6 years of diabetes: results from the SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Adolesc Health* 2014;55:498-504
17. Miranda Velasco MJ, Domínguez Martina E, Arroyo Díez FJ, Méndez Pérez P, Gonzalez de Buitrago J, Amigo J. Calidad de vida relacionada con la salud en la diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77(5):329-33.
18. Murillo M, Bel J, Pérez J, Corripio R, Carreras G, Herrero X et al. Health-related quality of life (HR-QOL) and its associated factors in children with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). *BMC Pediatrics* 2017; 17:16-25
19. Mortensen H. Findings from the Hvidore Study Group on Childhood Diabetes: Metabolic Control and Quality of Life. *Horm Res* 2002; 57 (suppl 1): 117-120.
20. Faro B. The effect of Diabetes on Adolescents`Quality of Life. *Pediatr Nurs* 1999; 25(3): 247-269.
21. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. 2012;38(4):562-579
22. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care*. 2017; 40(2):181-187
23. Langendam M, Luij Y, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008101. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008101.pub2>.

# MODY por mutación del gen de glucoquinasa

## MODY due to glucokinase mutation

Ana Gariza Solano<sup>1</sup>, Carlos Del Aguila Villar<sup>2</sup>, Miguel De Los Santos La Torre<sup>2</sup>, Juan Falen Boggio<sup>2</sup>, María Rojas Gabulli<sup>2</sup>, Oswaldo Núñez Almache<sup>2</sup>, Eliana Chávez Tejada<sup>2</sup>, Óscar Espinoza Robles<sup>2</sup>, Paola Pinto Ibarcena<sup>2</sup>, Martha Calagua Quispe<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima (Perú)

<sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima (Perú)

### Resumen

**Introducción:** La prevalencia de MODY, con diagnóstico genético en el Reino Unido, se ha incrementado de 50 a 5000 en los últimos 20 años. El tipo 2, debido a una mutación inactivante heterocigota del gen de la glucoquinasa, es el subtipo más frecuente, caracterizado por una hiperglicemia basal leve no progresiva. **Presentación de casos:** Se presentan cuatro pacientes entre 4 y 11 años de edad diagnosticados de MODY en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) de Lima, Perú, que cursaron con hiperglicemia asintomática y un buen estado nutricional. El rango de hemoglobina glicosilada fue de 5 a 6,2% y el de péptido C de 0,4 a 2,5 ng/ml. Los casos 1 y 2 tuvieron una mutación nueva localizada en el exón 7 (Q287E) y los otros dos una mutación en el exón 9 (V374E y N391K). **Conclusión:** Se reportaron 4 casos de MODY por mutación de glucoquinasa, dos de ellos con una mutación nueva en el exón 7 del gen de la glucoquinasa (Q287E).

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus, glucoquinasa, niño*

### Abstract

**Background.** The prevalence of MODY, with genetic diagnosis in the United Kingdom, has increased from 50 to 5000 in the last 20 years. The type 2 due to the heterozygous inactivating mutation of the glucokinase gene, is the most frequent subtype, characterized by a mild non-progressive basal hyperglycemia. **Case presentation:** Four patients between 4 and 11 years of age diagnosed with MODY at the National Institute of Child Health (NICH) in Lima, Peru, who presented with asymptomatic hyperglycemia and good nutritional status. The range of glycosylated hemoglobin was 5 to 6.2% and that of C-peptide 0.4 to 2.5 ng / ml. Cases 1 and 2 had a new mutation located in exon 7 (Q287E) and the other two a mutation in exon 9 (V374E and N391K). **Conclusions:** The four cases of MODY due to glucokinase mutation, two of them with a new mutation in exon 7 of the glucokinase gene (Q287E).

**Key Words:** *Diabetes mellitus, glucokinase, child*

### Introducción

La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) está en aumento en la población pediátrica a nivel mundial. En Europa, los casos de *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY) representan del 1 al 5% de los casos de diabetes y se

#### Correspondencia:

Ana Gariza Solano  
Endocrinología Pediátrica,  
Hospital Nacional Hipólito Unanue  
Lima, Perú  
E-mail: anita.gariza@gmail.com

**Tabla 1.** Análisis molecular de niños con MODY por mutación de glucoquinasa en el INSN, Lima, Perú.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
<b>Localización</b>	exón 7	exón 7	exón 9	exón 9
<b>Cambio de aminoácido</b>	Q287E	Q287E	V374E	N391K
<b>Cambio de nucleótido</b>	CAG > GAG	CAG > GAG	CTG>GAG	NR
<b>Referencia</b>	Novel	Novel	(23)	(24)

NR: no registra, Q: Glutamina, E: ácido glutámico, V: Valina, K: Lisina, N: Asparagina

están incrementando debido a una mayor sospecha clínica y al uso de técnicas modernas que permiten detectar la causa genética específica<sup>1</sup>, como sucede en el Reino Unido donde aumentaron de 50 en 1996 a 5000 en el 2016<sup>2</sup>.

La diabetes MODY se caracteriza por tener antecedentes familiares de diabetes, ser de inicio temprano y no presentar autoanticuerpos anti-isletos pancreáticos<sup>1</sup>. La ausencia de antecedentes de cetoacidosis o de producción de insulina endógena debería elevar esta sospecha<sup>3</sup> y el péptido C podría ser útil, a pesar de sus niveles disminuyendo rápidamente debido a su descomposición por proteasas<sup>4</sup>.

La diabetes MODY tipo 2 representa el subtipo más frecuente en Europa (30 -60% de casos MODY)<sup>5</sup> y se debe a la mutación inactivante heterocigota del gen de la glucoquinasa (GCK), localizado en el locus 7p13<sup>6,7</sup>, existiendo más de 600 mutaciones reportadas (mutación con cambio de sentido, sin sentido, cambio de marco, sitio de empalme y delección del exón)<sup>5</sup>.

En la célula beta pancreática, la GCK es el sensor de glucosa que modula la secreción de insulina<sup>6,8</sup>, así, las mutaciones de GCK provocan un aumento del umbral de glucosa para desencadenar la secreción de insulina y una reducción en la producción de glucógeno hepático después de los alimentos<sup>5,9</sup>; lo que explica una hiperglicemia basal leve no progresiva (99-144 mg/dL), desde el nacimiento, y una alteración de la prueba de tolerancia oral a la glucosa<sup>5,10,11</sup>. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) suele oscilar entre 5,6 y 7,3%<sup>11</sup>. Los pacientes no desarrollan complicaciones microvasculares y la prevalencia de complicaciones macrovasculares es similar a la población general<sup>9,10,12</sup>.

El diagnóstico genético de este tipo de diabetes permite una consejería familiar más precisa. Es importante realizar un esfuerzo para descifrar la fisiopatología de la diabetes en cada paciente<sup>13,14</sup>.

## Reporte de casos

Se describen cuatro casos confirmados de niños con diabetes MODY por mutación GCK, atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) de Lima, Perú.

### Caso 1

Varón de 11 años, referido por hiperglicemia asintomática durante un chequeo pre quirúrgico. Su peso al nacer fue de 4,250 kg (+1,45 DE). En la consulta inicial en el servicio de Endocrinología, se observó una talla de 147,9 cm (-0,11 DE) y 41,8 kg (+0,2 DE) de peso; índice de masa corporal (IMC) de 19,34 kg/m<sup>2</sup> (+0,51 DE) y estadio puberal Tanner II. Su tía paterna presentaba DM2. La glicemia basal fue 121 mg/dL, HbA1c 5,1%; péptido C 2,5 ng/mL e insulina 10,8 μU/mL. El estudio molecular mostró una mutación localizada en el exón 7 con cambios en el aminoácido Q287E y en el nucleótido CAG > GAG (Tabla 1). No recibió medicamentos.

### Caso 2

Mujer de 4 años, referida por el hallazgo de hiperglicemia asintomática, durante una hospitalización por crisis asmática, que persistió luego del alta. El peso al nacer fue de 2,900 kg (-0,99 DE) y la longitud de 47 cm (-0,98 DE). En la consulta inicial en el servicio de Endocrinología, se registró una talla de 99,8 cm (-0,83 DE), peso de 15 kg (-0,81 DE), IMC de 15,3 kg/m<sup>2</sup> (-0,1 DE) y estadio puberal Tanner I. Cinco familiares de la línea materna en segundo y tercer grado tenían DM2. La glicemia basal fue de 119 mg/dL; la HbA1c 5%; el péptido C 0,8 ng/mL y la insulina 5,09 μU/mL. El estudio molecular demostró una mutación localizada en el exón 7 con cambios en el aminoácido Q287E y en el nucleótido CAG > GAG. (Tabla 1). No recibió medicamentos.

### Caso 3

Varón de 5 años, referido debido al hallazgo de hiperglicemia asintomática durante una evaluación por retardo del crecimiento. El peso al nacer fue de 3,590 kg (+0,11 DE) y la longitud de 50 cm (0 DE). En la consulta inicial en el servicio de Endocrinología, se registró una talla de 108,7 cm (-1,22 DE), peso de 17,3 kg (-1,34 DE), IMC de 14,83 kg/m<sup>2</sup> (-0,69 DE) y estadío puberal Tanner I. Negó historia familiar de diabetes. La glicemia basal fue de 117 mg/dL; HbA1c 6,2%; el péptido C 0,4 ng/mL; la insulina, 3,1 μU/mL; los autoanticuerpos de los islotes pancreáticos fueron negativos. El estudio molecular demostró una mutación localizada en el exón 9 con cambios en el aminoácido V374E y en el nucleótido GTG > GAG. (Tabla 1). No recibió medicamentos.

### Caso 4

Varón de 11 años, referido por hallazgo de hiperglicemia asintomática durante su chequeo anual. El peso al nacer fue de 3,950 kg (+0,82 DE) y la longitud de 52 cm (+0,76 DE). En la consulta inicial en el servicio de Endocrinología, se registró una talla de 149 cm (+0,75 DE), peso de 39,5 kg (+0,47 DE), IMC de 17,79 kg/m<sup>2</sup> (+0,26 DE) y estadío puberal Tanner II. La tía y abuela materna tenían diagnóstico de DM2. La glicemia basal fue 120 mg/dL; HbA1c 6,1%; el péptido C 0,5 ng/mL; la insulina, 3,2 μU/mL y los autoanticuerpos de los islotes pancreáticos fueron negativos. El TTGO mostró una glicemia de 223 mg/dL a las 2 horas. El estudio molecular mostró una mutación localizada en el exón 9 con cambio en el aminoácido V391K. (Tabla 1). Recibió metformina solo por 1 semana.

El caso 1 y 2 no tienen ningún grado de parentesco.

### Discusión

La diabetes MODY por mutación de GCK, es el subtipo más frecuente a nivel mundial. En Italia, luego de analizar a 3781 niños con diabetes, se reportó que el 5,5% fueron tipo MODY y el 84% de ellos fue por mutación de la GCK<sup>15</sup>. En América, este subtipo fue el más común en Canadá, Brasil y Argentina<sup>16</sup>. La hiperglicemia está presente en ayunas desde el nacimiento, se incrementa ligeramente con la edad, sin exceder los 10 mmol/L y suele ser un hallazgo a edad variable, en un individuo asintomático<sup>9,12</sup>, tal como se describe en el presente estudio. En Cracovia, 37 pacientes se diagnosticaron entre 1,92 y 20,1 años de edad<sup>6</sup>, mientras que en Polonia, gracias a los estudios moleculares, la edad mediana varió de 14 años en el 2005 a 7 años en el 2015<sup>17</sup>.

En cuanto a la historia familiar, Shield reportó que el 90% de los casos de MODY tuvo al menos un parenta afecto<sup>18</sup> y propone que el 10% restante, probablemente no tuvo los estudios necesarios para su diagnóstico. En Argentina, el 14,29%, sin antecedentes en la familia, presentó mutaciones de novo<sup>19</sup> lo que no podemos descartar en nuestro estudio, debido a la falta de estudios moleculares en los familiares. La herencia de la mutación de GCK reduce el crecimiento fetal y el peso al nacer, debido a una reducción en la secreción de insulina fetal<sup>12</sup>. En nuestro estudio, encontramos un rango de peso al nacer entre 2900 - 4250 g, que se asemeja al registrado en la ciudad de Chicago, 2839–3374 g<sup>10</sup>. En los cuatro casos descritos, el estado nutricional fue adecuado según edad similar a lo descrito en Cracovia, donde se reportó que el 94,6% tuvieron estado nutricional aceptable<sup>6</sup>.

La HbA1c, encontrada al diagnóstico (5 a 6,2%) es similar a lo descrito en el sur de China, (5,2 a 6,7%)<sup>20</sup>, en concordancia con la hiperglicemia leve. El valor de péptido C varió entre 0,4 y 2,5 ng/ml, siendo menor a 0,8 ng/ml en tres casos, probablemente debido la descomposición rápida por las proteasas 4, a diferencia de lo descrito por Wedrychowicz cuyo valor promedio fue de 2,13 ± 0,65 ng/mL<sup>6</sup>. La respuesta al TTGO es muy variable, con un escaso porcentaje (7,7%) en rango de diabetes<sup>6</sup>, como ocurrió con el único paciente al que se le realizó la prueba.

La confirmación genética ayuda a predecir el curso clínico, pronóstico a largo plazo, tratamiento y decisiones para el seguimiento<sup>20</sup>; sin embargo, las diferentes mutaciones no tienen el mismo impacto en la actividad enzimática, condicionando una presentación clínica heterogénea<sup>18</sup>.

En Brasil, se describieron 28 mutaciones del gen GCK, cinco mutaciones en el exón 7 (p.Glu248stop, p.Val253Leu, p.Asn254His, p.Gly261Arg y p.Glu265Lys) y tres mutaciones en el exón 9 (p.Asp365Asn, p.Ala379Val y p.Val401fsdelG)<sup>21</sup>. En Argentina, se describieron ocho mutaciones, localizadas en el exón 2 y 4, así como mutaciones por pérdida de sentido (Ala208Val, Thr209Arg, Val244Glu, Gly261Glu)<sup>22</sup>, diferentes a las encontradas en nuestro estudio. Las mutaciones en el exón 9 (V374E y N391K) han sido descritas por Osbak<sup>23</sup> y en la base de datos Clinvar respectivamente, ambas como una variante patogénica<sup>24</sup>, sin embargo, no describieron la correlación fenotípico y genotípico.

Por tanto, es relevante destacar que la mutación en el exón 7 (Q287E) de los casos 1 y 2, es la primera que se reporta en la literatura.

## Conclusión

En nuestra serie se reportaron 4 casos de diabetes MODY por mutación de glucoquinasa que tuvieron el hallazgo de hiperglucemia asintomática y dos de ellos presentaron una mutación nueva en el exón 7 del gen de la glucoquinasa (Q287E).

## Conflictos de Intereses

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

## Referencias Bibliográficas

1. Globa E, Zelinska N, Elblova L, Dusatkova P, Cinek O, Lebl J, et al. MODY in Ukraine: genes, clinical phenotypes and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Oct 26;30(10):1095-1103. doi: <https://doi.org/10.1515/j pem-2017-0075>. PubMed PMID: 28862987.
2. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia.* 2017 May;60(5):769-777. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4226-2>. Epub 2017 Mar 17. Review. PubMed PMID: 28314945; PubMed Central PMCID: PMC5907633.
3. Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: a diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel).* 2013 Sep 26;4(4):522-35. doi: <https://doi.org/10.3390/genes4040522>. PubMed PMID: 24705260; PubMed Central PMCID: PMC3927568.
4. Ozsu E, Cizmecioglu FM, Yesiltepe Mutlu G, Yuksel AB, Caliskan M, Yesilyurt A, Hatun S. Maturity Onset Diabetes of the Young due to Glucokinase, HNF1-A, HNF1-B, and HNF4-A Mutations in a Cohort of Turkish Children Diagnosed as Type 1 Diabetes Mellitus. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(4):257-265. doi: <https://doi.org/10.1159/000494431>. Epub 2018 Nov 27. PubMed PMID: 30481753.
5. Barbetti F, Ghizzoni L, Guaraldi F. Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities. *Front Diabetes.* Basel, Karger, 2017, vol 25, pp 26-48. doi: <https://doi.org/10.1159/978-3-318-06025-6>.
6. Wedrychowicz A, Tobór E, Wilk M, Ziółkowska-Ledwith E, Rams A, Wzorek K, et al. Phenotype Heterogeneity in Glucokinase-Maturity-Onset Diabetes of the Young (GCK-MODY) Patients. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Sep 1;9(3):246-252. doi: <https://doi.org/10.4274/jcr-pe.4461>. Epub 2017 Jun 30. PubMed PMID: 28663157; PubMed Central PMCID: PMC5596806.
7. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature.* 1992 Apr 23;356(6371):721-2. doi: <https://doi.org/10.1038/356721a0>. PubMed PMID: 1570017.
8. Byrne MM, Sturis J, Clément K, Vionnet N, Pueyo ME, Stoffel M, Takeda J, Passa P, Cohen D, Bell GI, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest.* 1994 Mar;93(3):1120-30. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117064>. PubMed PMID: 8132752; PubMed Central PMCID: PMC294056.
9. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, Hattersley AT. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care.* 2015 Jul;38(7):1383-92. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2769>. Review. PubMed PMID: 26106223.
10. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, Berry S, Montgomery JT, Tadie EC, et al. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol.* 2016 Oct;53(5):703-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0859-8>. Epub 2016 Apr 22. PubMed PMID: 27106716; PubMed Central PMCID: PMC5016218.
11. Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Curr Diab Rep.* 2018 Jun 22;18(8):58. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1024-2>. Review. PubMed PMID: 29931562; PubMed Central PMCID: PMC6312113.
12. Velho G, Robert JJ. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic and clinical characteristics. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 1:29-33. Review. doi: <https://doi.org/10.1159/000053309>. PubMed PMID: 11979019.
13. Blanco AJ. ¿Por qué debemos preocuparnos de diagnosticar una diabetes monogénica? *Av Diabetol.* 2013; 29(5):126-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.07.001>.
14. Yeung RO, Hannah-Shmouni F, Niederhoffer K, Walker MA. Not quite type 1 or type 2, what now? Review of monogenic, mitochondrial, and

- syndromic diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018 Mar;19(1):35-52. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9446-3>. Review. PubMed PMID: 29777474.
15. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, et al; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun 1;102(6):1826-1834. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2016-2490>. PubMed PMID: 28323911.
16. Rafique I, Nadeem MA, Mir A, Naeem M. Matuity onset diabetes of the young – an overview of common types. A review. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition & Metabolic Diseases.* 2018;25(2).
17. Malachowska B, Borowiec M, Antosik K, Michalak A, Baranowska-Jazwiecka A, Deja G, et al. Monogenic diabetes prevalence among Polish children-Summary of 11 years-long nationwide genetic screening program. *Pediatr Diabetes.* 2018 Feb;19(1):53-58. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12532>. Epub 2017 Apr 24. PubMed PMID: 28436179.
18. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia.* 2012 May;55(5):1265-72. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>. Epub 2012 Jan 5. PubMed PMID: 22218698; PubMed Central PMCID: PMC3328676.
19. Lopez AP, de Dios A, Chiesa I, Perez MS, Frechtel GD. Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Aug;118:38-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.057>. Epub 2016 May 26. PubMed PMID: 27289208.
20. Li X, Ting TH, Sheng H, Liang CL, Shao Y, Jiang M, Xu A, Lin Y, Liu L. Genetic and clinical characteristics of Chinese children with Glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY). *BMC Pediatr.* 2018 Mar 6;18(1):101. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1060-8>. PubMed PMID: 29510678; PubMed Central PMCID: PMC5840826.
21. Giuffrida FMA, Moises RS, Weinert LS, Calliari LE, Manna TD, Dotto RP, Franco LF, Caetano LA, Teles MG, Lima RA, Alves C, Dib SA, Silveiro SP, Dias-da-Silva MR, Reis AF; Brazilian Monogenic Diabetes Study Group (BRASMOD). Maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Brazil: Establishment of a national registry and appraisal of available genetic and clinical data. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jan;123:134-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.017>. Epub 2016 Oct 22. PubMed PMID: 28012402.
22. Foscaldi S, Perez MS, Rodriguez M, Traversa M, Puchulu FM, Bergada I and et al. Molecular diagnosis of the MODY (maturity onset diabetes of the young) diabetes in a group of patients clinically characterized by analysis of two related genes. *Prensa médica argentina.* June 2010; 97(4):195-202.
23. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanne'-Chantelot C, Ellard S, et al. Update on Mutations in Glucokinase (GCK), Which Cause Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Supplement Table S1. *Human Mutation.* 2009;30(11):1512-1526.
24. Ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. USA: NCBI; 1988. [actualizado 15 Feb 2017; citado 8 Ene 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/cl-invar/variation/435299/>

# Síndrome de Wolfram

## Wolfram Syndrome

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

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

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

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

### Resumen

**Introducción:** El Síndrome de Wolfram (SW) es una anomalía genética infrecuente debida a una disfunción del retículo endoplásmico que lleva a muerte celular fundamentalmente de células  $\beta$  del páncreas y células neuronales. **Objetivo:** Reportar el caso de una adolescente en quien se documentó un SW revisando los aspectos diagnósticos y terapéuticos más relevantes. **Caso clínico:** Adolescente de 14 años en quien se confirmó SW tras presentar diabetes mellitus y diabetes insípida central. En su historial se destacó ser la segunda hija de padres no consanguíneos y entre sus hallazgos relevantes se encontró un adelgazamiento de nervios ópticos con ausencia de señal normal en neurohipófisis y alteraciones nefrourológicas como vejiga átona y ureterohidronefrosis. El diagnóstico fue confirmado mediante estudio molecular, el cual identificó 2 mutaciones en heterocigosis compuesta en el gen *WFS1*. **Discusión:** El SW es una enfermedad neuro-

degenerativa autosómica recesiva de inicio en la infancia, siendo necesario un elevado índice de sospecha ante todo paciente portador de diabetes mellitus que instale atrofia del nervio óptico, diabetes insípida y alteraciones urológicas o auditivas. No existe en la actualidad un tratamiento efectivo que pueda retrasar la progresión de la enfermedad. Es fundamental un diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado. Es necesario el abordaje por un equipo multidisciplinario.

*Palabras clave:* *Diabetes mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica, síndrome de Wolfram*

### Abstract

**Background.** Wolfram Syndrome (SW) is a rare genetic disorder due to endoplasmic reticulum stress that leads to cell death mainly of pancreatic  $\beta$  cells and neurones. Objective: to report the case of a teenager with diagnosis of SW, reviewing the most relevant diagnostic and therapeutic aspects. **Clinical case:** 14 years, female sex, second child of non-consanguineous parents, carrier of Diabetes Mellitus and central diabetes insipidus. The most relevant findings were thinning of optic nerves with absence of normal signal in neurohypophysis and nephrourological alterations: atonic bladder and ureterohydronephrosis. The diagnosis was confirmed by the molecular study, which identified 2 com-

---

#### Correspondencia:

Alejandra Vomero, Clínica Pediátrica  
Facultad de Medicina, Universidad de la República  
Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell  
Juan Manuel Blanes 1347, 11200, Montevideo, Uruguay  
Tel: (598)099112610  
E-mail: alvomero@internet.com.uy  
E-mail: alvomero2@gmail.com

---

pound heterozygous mutations in the *WFS1* gene. **Discussion:** SW is an autosomal recessive neurodegenerative disease of childhood onset, and a high index of suspicion is necessary in a patient with Diabetes Mellitus associated with optic nerve atrophy, diabetes insipidus, urological or auditory alterations. There is currently no effective treatment that can delay the progression of the disease. The approach by a multidisciplinary team is fundamental, a high index of suspicion to achieve an early diagnosis and an adequate follow up is necessary.

**Key Words:** *Diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy, Wolfram syndrome*

## Introducción

El síndrome de Wolfram (SW) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva. Se caracteriza por la presencia de diabetes mellitus (DM), con un curso más leve que la diabetes mellitus autoinmune (DM1) y atrofia óptica (OA) de inicio en la juventud. Asocia hipoacusia neurosensorial, diabetes insípida central (DIC) y anomalías neurológicas progresivas como la vejiga atónica y la ataxia cerebelosa<sup>(1-4)</sup>. Von Graeffe<sup>(5)</sup> describió por primera vez la asociación de OA con DM en 1858. Fue en 1938 cuando Wolfram y Wagener<sup>(6)</sup> estudiaron una familia de 8 hermanos, de los cuales 4 presentaban esta asociación, sugiriendo que podrían formar parte de este síndrome.

La prevalencia reportada es variable en torno a 1/500.000-1/770.000, con una tasa de portadores de 1/354, aproximadamente el 1% de la población. Se describe mayor prevalencia en poblaciones con alta consanguinidad (1/64.000)<sup>(2, 3, 7, 8)</sup>. El SW es causado por mutaciones en el gen *WFS1* que codifica la wolframina1, proteína localizada en el retículo endoplasmático (RE). Su deficiencia lleva a estrés del RE resultando en muerte celular. Existen cientos de variantes patogénicas reportadas incluyendo mutaciones puntuales, pequeñas inserciones, delecciones y duplicaciones que provocan una pérdida de función de esta proteína<sup>(3, 9-13)</sup>.

El diagnóstico clínico se basa en la asociación sindromática y el análisis molecular. Si bien no tiene valor pronóstico, el diagnóstico molecular es importante para dirigir la evaluación de las patologías asociadas y para realizar asesoramiento genético familiar y eventualmente estrategias reproductivas de prevención. No existe actualmente un tratamiento efectivo que pueda revertir la progresión<sup>(2, 13)</sup>.

El objetivo de este trabajo es reportar el caso clínico de una adolescente de 14 años en quien se documentó un Síndrome de Wolfram, revisando los aspectos diagnósticos y terapéuticos más relevantes.

## Caso clínico

Era una adolescente de 14 años, de sexo femenino y producto de una segunda gestación de padres no consanguíneos. Era portadora de un déficit intelectual moderado. Se destacaban como Antecedentes Personales que se trataba de una paciente con diagnóstico de DM1 a los 6 años de vida. Esta enfermedad se caracterizaba por presentar bajos requerimientos de insulina y tener un buen control metabólico, sin descompensaciones cetoacidóticas, ni complicaciones microangiopáticas. La última dosificación de HbA1c fue de 6,1%. Fue intervenida a los 6 años de vida de catarata en ojo izquierdo. Era paciente portadora de Incontinencia urinaria tratada con oxibutinina con episodios de infecciones del tracto urinario reiteradas. Ingresó en sala de internación por síndrome poliurodipsico de 15 días de evolución.

Al examen de ingreso presentaba una talla de 1,56 m (P15-50), un peso de 56,2 kg, un IMC de 23 kg/m<sup>2</sup> (P85-97), un desarrollo puberal con estadio de Tanner 4 (mamas y vello pubiano). Estaba normocolesterolada, bien hidratada y perfundida, y eupneica. A nivel abdominal la palpación era indolora, sin visceromegalias ni tumoraciones. El examen neurológico no mostró alteraciones.

De la analítica de laboratorio, destacaban las cifras de glicemia de 1,06 g/L, la gasometría (pH 7,38; PCO<sub>2</sub> 46,1; HCO<sub>3</sub> 25,6), BE de 1,9, lactato de 0,8, azoemia de 0,24 g/L, creatininemia de 0,73 mg/dL. El ionograma en sangre mostraba Na 143 mEq/L, K 3,4 mEq/L y Cl 104,7 mEq/L. El examen de orina: límpida, densidad <1005, pH 6,5. El ionograma en orina: Na 31mEq/L, K 8 mEq/L y Cl 21 mEq/L. Los valores de osmolaridad plasmática eran de 272 mmol/L y la osmolaridad urinaria de 119 mmol/L. Al ingreso se evidenció un balance hídrico negativo con una diuresis inicial de 7 L/d y un ritmo diurético de 5 cc/kg/h. Se realizó una prueba de la sed que confirmó el diagnóstico de DIC. Para completar la valoración diagnóstica se solicitó una resonancia nuclear magnética de cráneo que mostró un adelgazamiento de nervios ópticos y una ausencia de señal normal en neurohipófisis (Figura 1 A y B). La ecografía de aparato urinario evidenció una urétero-hidronefrosis bilateral y la uretrrocistografía miccional una megavejiga con reflujo vesicoureteral pasivo grado I bilateral y dilatación bilateral de uréteres distales. El estudio urodinámico confirmó una vejiga átona. La valoración auditiva y oftalmológica no evidenció alteraciones. La asociación de diabetes mellitus, diabetes insípida, alteraciones urológicas y del nervio óptico condujo a la sospecha diagnóstica de SW.

Se inició tratamiento de la DIC con desmopresina nasal, betanecol (colinérgico de acción muscaríni-



Figura 1. RNM: adelgazamiento de nervios ópticos (A); ausencia de señal normal en neurohipófisis (B).

ca), quimioprofilaxis antibiótica y cateterización intermitente con una buena respuesta terapéutica. Continúa posterior al alta el abordaje por un equipo multidisciplinario.

Se realizó secuenciación por el método Sanger del gen WFS1. Se detectaron 2 mutaciones en el exón 8 en heterocigosis compuesta: c.1230\_1233delCTCT (NM\_006005.3): c.1230\_1233delCTCT (p.Val412SerfsX29) y c.2164\_2165dup24 (NM\_006005.3): c.2164\_2165dup24 N721M722dup8aa. Estas mutaciones son clasificadas como probablemente patogénicas, confirmando el diagnóstico de SW. Se realizó estudio molecular a los padres; cada uno de ellos es portador heterocigoto de una de estas mutaciones: el padre c.1230\_1233delCTCT y la madre c.2164\_2165dup24 (Figura 2 A y B).

## Discusión

El SW es considerado el prototipo de enfermedad del RE ya que su disfunción constituye el principal componente patogénico (2, 12, 14-16). Estudios previos han demostrado que las células  $\beta$  pancreáticas y las neuronas son particularmente sensibles a la disfunción del RE, probablemente debido a sus elevadas tasas de síntesis proteica (17). La forma de presentación es variable y la caracterización clínica y biológica puede ser difícil (18). Los criterios mínimos para el diagnóstico del SW son DM y OA, ambos con inicio antes de los 15 años de edad, con un valor predictivo positivo del 83% y negativo del 1%. Existe un amplio espectro fenotípico, asociando

otras manifestaciones clínicas (urinarias y neurológicas entre otras) en porcentaje variable (13).

Como en este caso, la primera manifestación suele ser la DM de aparición temprana, a una edad media de 6 años. Se presenta con autoanticuerpos negativos y no se asocia a haplotipos de HLA de riesgo. Desde el punto vista clínico, las descompensaciones metabólicas son infrecuentes y los requerimientos de insulina son significativamente más bajos que en los pacientes con DM1, logrando un buen control metabólico (1, 2, 4, 10, 19). Es característica la presencia de valores de hemoglobina glicosilada óptimos y el desarrollo de complicaciones microangiopáticas es poco frecuente y menos grave. Este comportamiento de la enfermedad se explica por una mayor actividad residual de las células  $\beta$  pancreáticas cuando la muerte celular no está mediada por mecanismos inmunológicos, como ocurre en el SW (3, 19).

La neurodegeneración se manifiesta con OA que suele aparecer en la primera década de la vida, con edad media de 11 años. Evoluciona a ceguera en aproximadamente 8 años por atrofia bilateral del disco óptico. La paciente no presentaba sintomatología característica como pérdida de visión periférica y en color o disminución de la agudeza visual progresiva; sin embargo, el adelgazamiento del quiasma óptico en la neuroimagen promete ser un biomarcador de la progresión del SW. La valoración con tomografía de coherencia óptica (OCT) puede aportar datos valiosos con respecto al adelgazamiento macular. También se describen otras afecta-

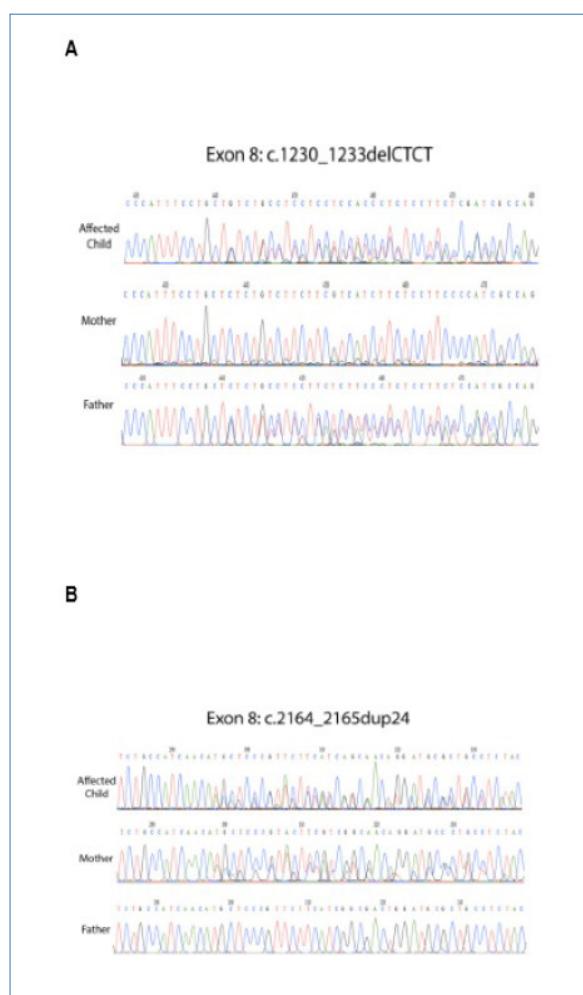


Figura 2. Secuenciación Sanger de las regiones involucradas en las dos mutaciones detectadas en el caso índice y sus padres:

A) delección c.1230\_1233delCTCT;

B) duplicación c.2164\_2165dup24.

ciones oftalmológicas como cataratas (30-66%) que requieren cirugía, antecedente que presentaba este reporte (1, 2, 3, 7, 10, 20). Si bien la observación de la atrofia del nervio óptico en un paciente con DM de inicio en la edad pediátrica desencadena la sospecha diagnóstica, en este caso, el planteo clínico presuntivo surgió luego de confirmarse la concomitancia de DIC y DM (2, 21).

La DIC es debida a la pérdida de neuronas magnocelulares secretoras de vasopresina. Aparece en la segunda década, con una edad media al diagnóstico de 12 años y una prevalencia estimada entre 60-87% (2, 4, 10, 22). La RNM de cráneo muestra ausencia de la hiperintensidad normal en T1 en el lóbulo posterior de la neurohipófisis, (como en este caso) con gliosis y atrofia de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo (7). La asociación de alteraciones urológicas aparece en el 60-100% de los

pacientes y puede ser también la forma de presentación diagnóstica del SW. Entre sus manifestaciones se destaca hidronefrosis bilateral e hidrouréteres vinculados a vejiga neurogénica. Esta disfunción vesical sería secundaria a la presencia de una neuropatía autonómica selectiva. La DIC favorecería las alteraciones debido al elevado flujo de orina. Las infecciones urinarias reiteradas secundarias pueden contribuir al desarrollo de daño del parénquima renal y son uno de los retos clínicos más comunes en pacientes con SW (1, 2, 4, 7, 8). Las anomalías estructurales y funcionales del tracto urinario tienen un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes. Su diagnóstico precoz puede mejorar significativamente la calidad de vida y su pronóstico vital (2, 21).

La paciente actual presenta discapacidad intelectual y esta asociación, aunque hay controversias, está descrita y puede aparecer en la evolución. Entre el 25-60% asocian enfermedades psiquiátricas, siendo las más frecuentes la depresión y los trastornos del comportamiento. En un 25 % de los pacientes las alteraciones son severas (1, 2, 7, 8, 23, 24). Se ha reportado que individuos heterocigotos portadores pueden presentar patología psiquiátrica exclusivamente (8, 10). La prevalencia de sordera neurosensorial es de 60-73%, la afectación puede ser tardía y la progresión lenta por lo que se sugiere la realización de audiogramas de control cada 2 años (1, 2, 10).

La neurodegeneración comienza en etapas tempranas. Sin embargo, las manifestaciones neurológicas suelen ser tardías. La presentación más frecuente es con ataxia de tronco vinculada a atrofia cerebelosa. Otras alteraciones que se describen son apnea central, pérdida del reflejo nauseoso, mioclonias, epilepsia y nistagmo (1, 7, 12, 24, 25).

Se cree que el tronco cerebral y el cerebelo son particularmente vulnerables al proceso neurodegenerativo en SW (25, 26). Puede además existir hipogonadismo por atrofia pituitaria que puede determinar un retraso en la maduración sexual (1, 4, 7). Bischoff y cols (24) detectaron la alteración del olfato como un marcador temprano de neurodegeneración, presente en forma muy frecuente en pacientes con SW, así como también en otras entidades neurodegenerativas (24). Los hallazgos moleculares confirmarán de forma definitiva el diagnóstico. Las mutaciones halladas son:

1. c.1230\_1233delCTCT. Se trata de una delección de 4 nucleótidos entre las posiciones 1230 y 1233 ubicados en el exón 8(a) del gen *WFS1*, que provocan la pérdida del marco de lectura de la proteína desde la posición 410, generando un codón de *Stop* prematuro en la posición 29 del nuevo marco de lectura. Como consecuencia de esto se produce el remplazo de 28 AA incorrectos y la pérdida de los últimos 479

aminoácidos (de una proteína de 890 AA). Ha sido reportada previamente como patogénica en varias familias<sup>(27, 28, 29)</sup>.

2. c.2164\_2165dup24. Se trata de una duplicación de 24 pares de bases a partir de la posición 2164, ubicada en el exón 8(c) del gen *WFS1* que provoca el agregado de 8 AA. La secuencia original en la proteína (código de aminoácidos de una letra) es SAINMLPFFI y pasa a SAINMtapslpstLPFFI. Ha sido reportada como patogénica previamente en 2 familias<sup>(9, 30)</sup>.

Al confirmarse que estas dos mutaciones (de las que se predice que alteren severamente la estructura de esta proteína provocando, probablemente, una pérdida de función), están en heterocigosis compuesta, es decir, son heredadas cada una de un progenitor, se debe concluir que son la causa del síndrome de Wolfram en este caso.

No existe en la actualidad un tratamiento efectivo que pueda retrasar la progresión de la enfermedad. Es fundamental un diagnóstico precoz y un seguimiento adecuado. La mejora en el seguimiento ha producido un descenso en la mortalidad por insuficiencia renal, siendo actualmente la causa principal el fallo respiratorio central secundario a atrofia del tronco encefálico, con una expectativa de vida inferior a los 50 años<sup>(2, 3, 7, 13, 20, 21, 25, 31, 32)</sup>. Las opciones terapéuticas para la disfunción de la vejiga incluyen drogas anticolinérgicas y cateterización intermitente. La estimulación eléctrica y la fisioterapia han sido eficaces en algunos pacientes<sup>(2)</sup>. Se recomienda la terapia ocupacional ya que se encontró menor calidad de vida percibida en los pacientes con SW comparado con los DM1<sup>(23)</sup>.

Existen tratamientos en fase de investigación que se basan en la regulación del calcio intracelular y el plegado de proteínas, pilares principales que sostienen la homeostasis del RE y tienen como objetivo disminuir su estrés y así evitar la muerte celular y con ello la progresión de la enfermedad<sup>(2)</sup>. El plegado de proteínas podría estabilizarse mediante chaperonas químicas como el Ácido 4-fenilbutírico -PBA- y ácido taurorsodeoxicólico -TUDCA<sup>(33)</sup>. La homeostasis del calcio podría favorecerse con fármacos como dantrolene, hecho probado en animales y en células modelo con SW. En el mismo sentido existen canales de calcio (como el Ca2+ + ATPasa sarco retículo endoplásmico -SERCA) que se encuentran regulados negativamente en menos por la wolframina. Una línea de investigación intenta desarrollar una molécula que reactive este canal para re establecer su gradiente<sup>(33, 34, 35)</sup>. Otras líneas de investigación en base a terapia génica, buscan reemplazar los tejidos dañados con células madre pluripotentes inducidas corrigiendo las mutaciones del gen *WFS1*<sup>(36)</sup>.

En resumen: es importante la sospecha de una etiología genética cuando nos enfrentamos a un paciente con el diagnóstico de DM que asocia características no habituales o que asocia otras patologías. En casos infrecuentes, como el que se analiza, la DM forma parte de un síndrome monogénico, que tiene una expresión multisistémica pleiotrópica. La difusión y conocimiento de esta enfermedad contribuirán a un diagnóstico más temprano y mejores resultados.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

## Agradecimientos

Dra. Vania Medina y Lic. Jorge Souto por su colaboración en el análisis molecular del gen *WFS1*.

## Referencias Bibliográficas

1. Lou Frances G, Soto de Ruiz S, López-Madrazo Hernández MJ, Macipe Costa R, Rodriguez Ríngual M. Síndrome de Wolfram. Estudio clínico y genético en dos familias. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68 (1): 54-7.
2. Urano F. Wolfram syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep* 2016; 16:6.
3. Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24(4):512-7.
4. Simsek E, Simsek T, Tekgul S, Hosal S, Seyrantepe V, Aktan G. Wolfram (DIDMOAD) syndrome: a multidisciplinary clinical study in nine Turkish patients and review of the literature. *Acta Paediatrica* 2003; 92: 55-61.
5. Von Graeffe A. Über die mit diabetes vorkommenden shstorungen. *Arch Ophthalmol* 1858;4:230-4.
6. Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: Report of four cases. *Mayo Clin Proc*. 1938; 13:715-8.
7. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(1):28-37.
8. Swift M, Swift RG. Psychiatric disorders and mutations at the Wolfram syndrome locus. *Biol Psychiatry*. 2000; 47:787-93.

9. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7(13):2021-8.
10. Doménech E, Gómez-Zaera M, Nunes V. Study of the WFS1 gene and mitochondrial DNA in Spanish Wolfram syndrome. *Clin Genet*. 2004; 65:463-9.
11. Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. *J Cell Biol*. 2012; 197:857-67.
12. Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, Hoekel J, Karzon R, Wasson J, et al; Washington University Wolfram Study Group. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:64.
13. Rivas-Gómez B, Reza-Albarrán AA. Diabetes mellitus y atrofia óptica: estudio del síndrome de Wolfram. *Gac Med Mex* 2017; 153 (4): 468-474.
14. Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, et al. Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus- secretion coupling in insulin secretion. *Hum Mol Genet* 2004; 13(11):1159-70.
15. Riggs AC, Bernal-Mizrachi E, Ohsugi M, Wasson J, Fatrai S, Welling C, et al. Mice conditionally lacking the Wolfram gene in pancreatic islet beta cells exhibit diabetes as a result of enhanced endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Diabetologia* 2005; 48(11):2313-21.
16. Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, Nguyen LX, Allen JR, Oka Y, et al. WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem*. 2005; 280(47):39609-15.
17. Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic beta-cell death. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22(7):266-74.
18. Ganie MA, Bhat D. Current developments in Wolfram syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22(1):3-10.
19. Cano A, Molines L, Valero R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Viallettes B; French Group of Wolfram Syndrome. Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): an age and duration matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2327-2330.
20. Zmyslowska A, Waszczykowska A, Baranska D, Stawiski K, Borowiec M, Jurowski P, et al. Optical coherence tomography and magnetic resonance imaging visual pathway evaluation in Wolfram syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61(3):359-365.
21. Esteban Bueno G, Ruano García M, Grandes Velasco S, Villar Gómez de las Heras K. Una familia con síndrome de Wolfram. *Rev Clin Med Fam* 2013; 6(1):54-7.
22. Esteban Bueno G, Gómez Trujillo FM. Manifestaciones clínicas y retraso diagnóstico en el síndrome de Wolfram. *Rev Clin Esp*. 2006; 206:332-5.
23. Doty T, Foster ER, Marshall B, Ranck S, Hershey T. The effects of disease-related symptoms on daily function in Wolfram Syndrome. *Trans Sci Rare Dis*. 2017; 2:89-100.
24. Bischoff AN, Reiersen AM, Buttlare A, Al-Lozi A, Doty T, Marshall BA, et al. Selective cognitive and psychiatric manifestations in Wolfram Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:66.
25. Pickett KA, Duncan RP, Hoekel J, Marshall B, Hershey T, Earhart GM; Washington University Wolfram Study Group. Early presentation of gait impairment in Wolfram Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:92.
26. Barrett TG, Bunde SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346(8988):1458-63.
27. Tessa A, Carbone I, Matteoli MC, Bruno C, Patrono C, Patera IP, De Luca F, Lorini R, Santorelli FM. Identification of novel WFS1 mutations in Italian children with Wolfram syndrome. *Hum Mutat*. 2001; 17(4):348-9.
28. Gupta D, Bhai P, Saxena R, Bijarnia-Mahay S, Puri RD, et al. (2018) Spectrum of Mutations in WFS1 Gene in Six Families with Wolfram Syndrome: Identification of Five Novel Mutations. *J Mol Genet Med* 2018; 12(4):380.
29. Siklar Z, de Franco E, Johnson MB, Flanagan SE, Ellard S, Ceylaner S, et al. Monogenic Diabetes Not Caused By Mutations in Mody Ge-

- nes: A Very Heterogenous Group of Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018; 126(10):612-618
30. Colosimo A1, Guida V, Rigoli L, Di Bella C, De Luca A, Briuglia S, et al. Molecular detection of novel WFS1 mutations in patients with Wolfram syndrome by a DHPLC-based assay. *Hum Mutat.* 2003; 21(6):622-9.
  31. Eller P, Föger B, Gander R, Sauper T, Lechleitner M, Finkenstedt G, et al. Wolfram syndrome: A clinical and molecular genetic analysis. *J Med Genet.* 2001; 38: e37.
  32. Shang L, Hua H, Foo K, Martinez H, Watanabe K, Zimmer M, et al.  $\beta$ -cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of wolfram syndrome. *Diabetes.* 2014; 63(3):923-33.
  33. Lu S, Kanekura K, Hara T, Mahadevan J, Spears LD, Oslowski CM, et al. A calcium-dependent protease as a potential therapeutic target for Wolfram syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(49): E5292-301.
  34. Cardozo AK, Ortis F, Storling J, et al. Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca2 ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca2+, leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells. *Diabetes.* 2005; 54(2):452-61.
  35. Zatyka M, Da Silva Xavier G, Bellomo EA, Leadbeater W, Astuti D, Smith J, et al. Sarco(endo)plasmic reticulum ATPase is a molecular partner of Wolfram syndrome 1 protein, which negatively regulates its expression. *Hum Mol Genet* 2015; 24(3):814-27.
  36. Urano F. Wolfram syndrome iPS cells: the first human cell model of endoplasmic reticulum disease. *Diabetes.* 2014; 63(3):844-6.

# Premio Andrea Prader 2019. Una trayectoria ejemplar: del humanismo al crecimiento

Andrea Prader Prize 2019. An exemplary trajectory: from humanism to growth

Leandro Soriano Guillén<sup>1</sup>, Alfonso Lechuga-Sancho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jefe de Servicio del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

<sup>2</sup>Médico Adjunto de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario Puerta del Mar. Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Cádiz. Cádiz

El pasado 20 de septiembre del 2019, en un marco incomparable e histórico como es la ciudad de Viena, el Prof. Jesús Argente recibió el premio “Andrea Prader” otorgado por la *European Society for Pediatric Endocrinology* (ESPE) como reconocimiento a su trayectoria en el área de la Endocrinología Infantil. Tal como reza en las bases del galardón “senior” de mayor prestigio otorgado por nuestra sociedad científica europea, se reconoce los méritos alcanzados en la docencia, la investigación, el liderazgo, y la contribución al conocimiento y desarrollo en el campo de la endocrinología pediátrica a lo largo de toda su carrera profesional. En suma, a toda una vida dedicada a la endocrinología del niño y del adolescente.

La concesión de este premio es, sin duda, un “hito” para la Endocrinología Infantil de nuestro país puesto que es la primera vez que un miembro de la *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica* (SEEP) lo recibe, equiparando a uno de los nuestros

con los más grandes de la Endocrinología: Milo Zachmann, Zvi Laron, Michael Ranke, Martin Savage, Jean Pierre Bourguignon y Annette Grüters-Kieslich, entre otros<sup>(1)</sup>.

## Humanismo: una vida dedicada al estudio, la asistencia y la enseñanza

En la trayectoria vital del Prof. Argente, podríamos distinguir varias etapas que han contribuido a cultivar su personalidad actual. En primer lugar, destacaríamos la influencia “maña” de sus orígenes que podemos atisbar en su nobleza, sinceridad, tenacidad, sorna y, también hay que decirlo, en su carácter firme y contumaz. Con posterioridad, su paso por la Universidad de Zaragoza y el Hospital Ramón y Cajal bajo el influjo del Prof. Manuel Bueno y el Prof. Manuel Hernández, le permiten descubrir su vocación en mayúsculas por la docencia universitaria. A continuación, la realización de estudios de doctorado en París, la ciudad que durante el siglo XX albergó probablemente al mayor y mejor elenco de intelectuales de la época (*Sartre, Camus, Foucault, Aron, Simone de Beauvoir*), constituyó un lugar idóneo para las inquietudes científicas e intelectuales del Prof. Jesús Argente. Bajo el amparo del tristemente fallecido Prof. Jean-Claude Job, creció como pediatra endocrinólogo e intelectual y, además y no menos relevante, aprendió a reconocer lo que era un verdadero “maestro”.

---

### Correspondencia:

Leandro Soriano Guillén  
Jefe de Servicio del Hospital Universitario  
Fundación Jiménez Díaz  
Profesor Titular de Pediatría de la Universidad  
Autónoma de Madrid, Madrid  
E-mail: leandro.soriano@uam.es  
E-mail: alfonso.lechuga@uca.es

Tras el periplo francés, emigró a Estados Unidos, donde tuvo la oportunidad de seguir formándose, primero en Virginia y, luego en Washington. En este tiempo desarrolló de manera brillante su faceta como investigador y afianzó "el modelo científico" que posteriormente ha ido inculcando a sus discípulos. No obstante, lo más importante de esta etapa americana fue el descubrimiento de su compañera de viaje, la Dra. Julie Chowen, a quien, según sus mismas palabras durante la ceremonia de entrega del premio, estará eternamente agradecido.

En definitiva, esta trayectoria vital fue convirtiendo a un entusiasta alumno de medicina, que tenía que trabajar para echar una mano a su familia, en un auténtico "humanista". Entendiendo como tal, a una persona que, junto a una profesión médica de notable éxito, ha cultivado la lectura y escritura, es aficionado a la historia, al arte, al deporte y a la política, con un sentido crítico extraordinario capaz de plasmarlo en textos de una riqueza lingüística y estilo sin parangón<sup>(2)</sup>. Pero, sobre todo, creyendo en todo momento en el "ser humano": pacientes, estudiantes, discípulos, amigos y familia.

Otro de los reconocimientos que debemos atribuirle al Prof. Argente es el de "crear escuela", al igual que los grandes clásicos. Decenas de residentes del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús y de otros hospitales nacionales e internacionales han tenido la oportunidad de formarse con él. A muchos de ellos les ha contagiado su pasión por la docencia y la investigación y ocupan cargos de enorme responsabilidad y prestigio. Sin duda alguna, un gran "maestro". Por añadidura, otra característica entrañable y diferencial de este personaje ilustre, es que su casa, su despacho, su móvil, su correo electrónico siempre se encuentran a disposición de sus conocidos. En épocas de espesa niebla, ha actuado como un auténtico "faro" capaz de guiar a sus discípulos.

Finalmente, queremos dedicar unas líneas a la gratitud inherente al espíritu humanista. De esta forma, el Prof. Argente al recibir el Premio Andrea Prader homenajeó de forma muy emocionante a todos sus maestros.

### Crecimiento: investigación y factor de estímulo

El Prof. Argente reúne cuatro condiciones que pueden explicar, al menos en parte, su éxito profesional:

- a. aptitud: genética envidiable con una inteligencia fuera de lo común;
- b. esencia: una personalidad forjada a lo largo de muchos años, en la que se mezclan a partes iguales el pragmatismo y el idealismo;

- c. actitud: capacidad de trabajo excepcional;
- d. extraordinaria vocación docente e investigadora que resulta de todo punto contagiosa. A todo ello, hay que sumar el apoyo afectivo, intelectual e interés por objetivos comunes en la ciencia y en la vida de "su querida y brillante mujer", Julie Chowen.

No es el momento de describir con detalle el número de publicaciones, libros, capítulos, tesis doctorales, índices bibliométricos del Prof. Argente. Son innumerables, de excelente calidad y que demuestran la capacidad tan importante de trabajo en equipo, fomentando la colaboración con diferentes grupos nacionales e internacionales. En suma, favoreciendo el desarrollo de la endocrinología pediátrica.

Quizás, de las grandes líneas de investigación desarrolladas, destacaríamos su dedicación a la obesidad, la pubertad y el crecimiento. Aunque en estas tres áreas temáticas podemos considerar al Prof. Argente como un experto nacional e internacional, en el área del "crecimiento" es un claro referente mundial<sup>(3-6)</sup>. Desde su regreso a España en 1.989, ha liderado infinidad de proyectos destinados a conocer la fisiopatología del hipocrecimiento desde una visión traslacional aunando la investigación básica, genética y clínica. Desde luego, todo ello demuestra una visión trascendente y relevante de la actividad científica.

El Prof. Argente ha sido pionero y visionario en la investigación del crecimiento humano, además de un auténtico "acicate" en todos los ámbitos donde ha tenido cargos de responsabilidad. De tal forma que, cada puesto de dirección que ha ocupado, ha



Figura. El Prof. Peter Clayton, Secretario General de la ESPE, hace entrega del Premio Andrea Prader 2019 al Prof. Jesús Argente.

supuesto un “crecimiento exponencial” del área bajo su gestión: hospital, laboratorio, universidad, grupos de trabajo, sociedades científicas. A continuación, se citan algunos ejemplos en los que el Prof. Argente ha ejercido como un auténtico “factor de crecimiento”:

- Desarrollo del Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. A día de hoy, probablemente sea el centro español dedicado a la Endocrinología Infantil que más rotantes externos recibe, ya sean del territorio nacional como provenientes de otros países.
- Impulso del Laboratorio de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. En estos momentos, grupo pediátrico más relevante del CIBEROBN.
- Salvaguarda del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. Gracias a su labor como Director del Departamento en una época de máxima penuria económica, no solo consiguió mantener al Departamento de Pediatría como Departamento independiente sino que contribuyó notablemente a la creación de nuevas plazas de profesorado permanente.
- Fundación y desarrollo del grupo de Pubertad de la SEEP. Una vez más, ejerciendo de visionario propuso la creación de la base PUBERE. Paralelamente, ha impulsado colaboraciones internacionales para el estudio de las bases moleculares de la pubertad precoz.
- Impulsor de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de la que fue Presidente durante el periodo 2004 a 2008. Durante este mandato, cabría destacar que el Prof. Argente y su equipo potenciaron la actualización de los estatutos de la SEEP, la publicación del código Ético de la SEEP y el desarrollo de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (FSEEP).

lejano, vuelve a redactarse otra reseña de estas características

## Referencias Bibliográficas

1. <https://www.eurospe.org/grants-awards/awards/andrea-prader-prize/>
2. Argente J. Hospitales universitarios en España: ¿se entiende su concepto y función? *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(6):313-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.02.015>.
3. Argente J, Flores R, Gutiérrez-Arumí A, Verma B, Martos-Moreno GÁ, Cuscó I, et al. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. *EMBO Mol Med*. 2014; 6(3): 299-306.
4. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med*. 2016;8(4):363-74.
5. Argente J, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, Frydryk J, Oxvig C. One level up: abnormal proteolytic regulation of IGF activity plays a role in human pathophysiology. *EMBO Mol Med*. 2017; 9(10): 1338-45.
6. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4): 499-522.

## Epílogo

Por todo lo anteriormente descrito, queremos poner de manifiesto nuestro máximo reconocimiento y consideración al Prof. Argente por su “trayectoria ejemplar” que ha culminado con la concesión del premio Andrea Prader de la ESPE.

Profesor, Jesús, gracias por saber ser y por saber estar, antes, ahora y en un futuro inmediato. Ojalá la difusión de esta “trayectoria ejemplar” entre nuestros jóvenes pediatras e investigadores sirva de retroalimentación positiva. Y que, en un futuro no muy