



Sumario

Julio 2020, VOLUMEN 11 (1)

Editorial

- Nueva normalidad o tiempos nuevos para la endocrinología pediátrica 1
The new normal or pediatric endocrinology new times

Originales

- Control glucémico nocturno en niños de edad escolar tratados con múltiples dosis de insulina 6
Nocturnal glycemic control in school-age children treated with multiple doses of insulin
- Efectos de un programa de intervención clínica para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en población infantil. Factores de riesgo y comorbilidades 11
Effects of a clinical intervention program for the treatment of overweight and obesity in children and adolescents. Risk factors and comorbidities

Revisiones

- Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento 23
GH therapy in Noonan syndrome: bibliographical review and guidelines

Carta al Director

- Hiperplasia suprarrenal congénita debida a déficit de 21-hidroxilasa: a propósito de una nueva mutación en el gen *CYP21A2* 40
Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a novel mutation of the CYP21A2 gene

Casos Clínicos

- Agranulocitosis inducida por metimazol en una adolescente que presenta diabetes tipo 1 e hipertiroidismo 44
Methimazol-induced agranulocytosis in a girl with type 1 diabetes and hyperthyroidism
- Estudios genéticos en pacientes asintomáticos a demanda de la familia 52
Family demand for genetic testing in asymptomatic minors
- Hiperplasia hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario autoinmune evolucionado 57
Pituitary hyperplasia secondary to primary autoimmune long-standing hypothyroidism
- Hipocalcemia grave secundaria a déficit de vitamina D en lactante con alergia a proteínas de leche de vaca 61
Severe hypocalcemia secondary to vitamin D deficiency in an infant with cow-milk allergy



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Itxaso Rica Etxebarria

Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

Tesorería

Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales

María Alija Merillas

Roque Cardona Hernández

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



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

PULSO
ediciones

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

Paseo Club Deportivo, 1
Edificio 15-A, 1ª 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 nº 16-18, 5ª planta.
Bogotá D.C. (Colombia)
Telf.: +571 7428800

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

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© SEEP

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

sumario



Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 11
Edición 1

EDITORIAL

- Nueva normalidad o tiempos nuevos para la endocrinología pediátrica 1
The new normal or pediatric endocrinology new times
Isolina Riaño Galán

ORIGINALES

- Control glucémico nocturno en niños de edad escolar tratados con múltiples dosis de insulina 6
Nocturnal glycem control in school-age children treated with multiple doses of insulin
Carmen de Mingo Alemany, María Elena Álvaro Toquero, Francisca Moreno Macián,
Rubén Gastón Téllez, Sara León Cariñena
- Efectos de un programa de intervención clínica para el tratamiento del sobrepeso y
la obesidad en población infantil. Factores de riesgo y comorbilidades 11
*Effects of a clinical intervention program for the treatment of overweight and obesity in
children and adolescents. Risk factors and comorbidities*
M^a Teresa Llorente-Cereza, Ángela Ascaso-Matamala, Laura González-Gayán, Laura Trujillano-Lidón,
Clara Laliena-Oliva, Martha Patricia Moreno-Santos, M^a Gloria Bueno-Lozano

REVISIONES

- Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan:
revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento 23
GH therapy in Noonan syndrome: bibliographical review and guidelines
Atilano Carcavilla, Larisa Suárez-Ortega, Marta Ramón-Krauel, Begoña Ezquieta Zubicaray,
José Ignacio Labarta Aizpún, Sofía Quinteiro González, Amparo Rodríguez Sánchez, Juan Pedro López
Sigüero, Isolina Riaño Galán, Isabel González Casado

CARTA AL DIRECTOR

- Hiperplasia suprarrenal congénita debida a déficit de 21-hidroxilasa:
a propósito de una nueva mutación en el gen *CYP21A2* 40
Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a novel mutation of the CYP21A2 gene
Laura García Alonso, Antía Fiel Costas, Carmen Lourdes Rey Cordo, Pilar Fernández Eire

CASOS CLÍNICOS

- Agranulocitosis inducida por metimazol en una adolescente que presenta
diabetes tipo 1 e hipertiroidismo 44
Methimazol-induced agranulocytosis in a girl with type 1 diabetes and hyperthyroidism
Alejandra Vomero, Federico Garafoni, Stefano Fabbiani, Noelia Speranza, Magdalena Schelotto,
Valentina Díaz, Gabriel Peluffo, Loreley García
- Estudios genéticos en pacientes asintomáticos a demanda de la familia 52
Family demand for genetic testing in asymptomatic minors
Ignacio Díez López, Grupo de Trabajo de Bioética - SEEP
- Hiperplasia hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario autoinmune evolucionado 57
Pituitary hyperplasia secondary to primary autoimmune long-standing hypothyroidism
Jesús Domínguez Riscart, Cristina Mora Palma, Luis Salamanca Fresno, Isabel González Casado
- Hipocalcemia grave secundaria a déficit de vitamina D en lactante con alergia
a proteínas de leche de vaca 61
Severe hypocalcemia secondary to vitamin D deficiency in an infant with cow-milk allergy
Manuel Lubián-Gutiérrez, Pablo Ruiz-Ocaña, Estrella Peromingo-Matute, Alfonso María Lechuga-Sancho

Nueva normalidad o tiempos nuevos para la endocrinología pediátrica

The new normal or pediatric endocrinology new times

Isolina Riaño Galán

Endocrinología Pediátrica, AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. CIBERESP. ISPA. Oviedo, Asturias

Cuando teníamos las respuestas nos cambiaron las preguntas. El virus SARS-CoV-2 y la enfermedad que produce, COVID-19, ha hecho tambalearse al mundo y nuestra vida personal, profesional y social.

La pandemia de COVID-19 ha supuesto profundos desafíos científicos y éticos en la salud y la asistencia social, no solo para las decisiones actuales sobre las personas sino también para las decisiones políticas a más largo plazo y a nivel de población ⁽¹⁾. Aún hoy, ya en fase de desescalada surge la pregunta ¿qué nos ha pasado? De forma abrupta, pues Wuhan quedaba geográfica, mental y afectivamente muy lejos, nos hemos visto envueltos en situaciones nuevas, extraordinariamente complejas. De un día para otro nuestras apretadas agendas personales y profesionales fueron reemplazadas por un torbellino de datos, vivencias, actuaciones, preguntas, dudas, emociones, sufrimiento, visión de carencias para las que no estábamos preparados.

Si los atentados de las Torres Gemelas en 2001 quebraron la seguridad y la crisis financiera del 2008 supuso el fin del sueño de prosperidad y bienestar, la pandemia COVID-19 ha sido un recordatorio de nuestra condición humana de vulnerabilidad e interdependencia.

Complejidad e incertidumbre podrían definir lo vivido durante esta crisis. COVID-19 ha generado múltiples preguntas en las que se entrecruzan aspectos científicos y éticos sobre cómo tratar la enfermedad; a quien priorizar el tratamiento, los equipos de protección individual y las pruebas diagnósticas; el impacto de las estrategias COVID-19 en pacientes con otras condiciones de salud; cómo ponderar la libertad individual con el interés público de mantener a las personas confinadas; las decisiones de reactivación de la economía; y la crisis en la asistencia a residencias de ancianos, entre otros. De forma apresurada, fue preciso elaborar informes, planes de contingencia y recomendaciones éticas.

Nos enfrentamos a situaciones sin precedentes en las que no todo vale y donde el respeto a la dignidad de todo ser humano debe ser el canon que guíe las decisiones. Más que nunca es necesaria la prudencia y en la medida de lo posible la deliberación colectiva, huyendo de las posiciones extremas dilemáticas (pongo o no pongo respirador, ingreso o no ingreso en UCI) explorando cursos de acción intermedios que permitan proteger lo mejor posible los valores que como sociedad estamos llamados a defender. La muerte en soledad de tantas personas sin duda es un fracaso de nuestro deber de cuidado (unido al fracaso de no poder curar).

COVID-19 ha puesto de manifiesto la importancia de la inversión en ciencia y en investigación, pero también que la bioética es parte esencial e imprescindible de la medicina. Y la pregunta ética por excelencia es ¿qué debo hacer? Y nadie, ni las personas, ni las organizaciones creadas y dirigidas por personas, pueden dejar de hacerse esta pregunta

Correspondencia:

Isolina Riaño Galán
Endocrinología Pediátrica, AGC de Pediatría
Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. CIBERESP. ISPA, Oviedo, Asturias, Tel: 686981076
E-mail: isolinariano@gmail.com
E-mail: rianoisolina@uniovi.es

cada vez que tienen que actuar, ya que en toda decisión se ponen en juego valores. La ética es el arte de elegir la mejor conducta, tal y como decía Ortega.

Llegó un tiempo nuevo, lo que no es tan cierto es que llegará la “normalidad”, por eso el eufemismo de “nueva normalidad”. La reanudación de la normalidad indicaría un fracaso para aprender. En estos meses ha cambiado nuestra forma de relacionarnos, nuestra forma de vestir (la mascarilla se ha incorporado a nuestra indumentaria) y querámoslo o no la forma de ejercer nuestra profesión.

Es preciso reconocer que en la búsqueda de respuestas se requiere la participación de múltiples agentes, que no existen soluciones únicas para problemas complejos en esta realidad difusa y dinámica donde la incertidumbre sigue siendo enorme.

Las crisis nos pueden servir para discernir lo trascendente de lo accesorio, lo esencial de lo superficial. Es obligado hacer balance, aunque solo sea parcial de lecciones aprendidas de la primera oleada. No debemos olvidar que no todo aquello técnicamente posible es éticamente deseable y se ha de garantizar que las personas sean cuidadas. Es decir, preparar el futuro, curando las heridas de esta experiencia reciente.

Profesionalidad y vocación

Puede ser el momento de recapitular el sentido de nuestra profesión. No se debería olvidar que hay compromisos y lealtades que no se pagan con “salarios”, sino con “honorarios”, es decir con reconocimiento social a quien más allá de sus obligaciones legales, presta una atención excelente corriendo riesgos. El compromiso y vocación de los profesionales ha brillado durante esta crisis. En estos tiempos oscuros es imprescindible «cierta iluminación que puede provenir menos de las teorías y los conceptos que de la luz incierta, titilante y a menudo débil que algunos hombres y mujeres reflejarán en sus trabajos y sus vidas bajo casi cualquier circunstancia»⁽²⁾. Es decir, profesionales comprometidos con la excelencia y con los valores que dan sentido y legitimidad a nuestra profesión. Profesionales científica y técnicamente competentes, pero también éticamente responsables; profesionales que desarrollen actitudes de honestidad, integridad, confianza, respeto, compasión, empatía, compromiso con la formación continuada, conocimiento de uno mismo y de sus límites, altruismo, responsabilidad y capacidad de comunicación con los pacientes, sus familias y los propios compañeros⁽³⁾.

La situación de saturación del sistema sanitario ha permitido visibilizar capacidades, recursos perso-

nales y colectivos, que desconocíamos. Flexibilidad y autonomía han sido claves de la respuesta a la pandemia, con cambios de rol, nuevos modos de trabajo en equipo, el apoyo de voluntarios, manifestaciones diversas de solidaridad, creación de nuevas UCI y hospitales de campaña. Serán precisas reformas en la gestión para mantener este compromiso y liderazgo profesional.

Relación médico-paciente

Se ha ido modificando la interacción médico-paciente con riesgo de caer en una deshumanización al vernos privados de la mayoría de los elementos de la comunicación no verbal por los equipos de protección y las distancias por miedo al contagio. Debemos buscar estrategias que nos permitan mantener el trato humano⁽⁴⁾. El contacto visual es el elemento que permanece y debería ser intensificado de modo que seamos capaces de transmitir a través de nuestra mirada empática y compasiva el compromiso con el paciente y no perder la confianza, esencial en dicha relación⁽⁵⁾.

Aunque la incidencia de la enfermedad en la población infanto-juvenil fue menor, quizás fue el colectivo más invisibilizado. En especial, los grupos que viven en situaciones de mayor precariedad han tenido mayor riesgo de aumentar la brecha de desigualdades en función de su código postal, durante el confinamiento. Puede ser una oportunidad para repensar nuestro modelo de ejercer la endocrinología pediátrica. La crisis, sin duda, ha tenido gran repercusión en la asistencia clínica a nuestros pacientes.

Comunicación transparente y responsable

Junto con la crisis de salud pública se ha producido también una crisis de información. Dada la repercusión social de las noticias es fundamental que la expresión y la difusión de información sea fiable y prudente, evitando sensacionalismos que incrementen una alarma social perjudicial e innecesaria. Las redes sociales están llenas de falsedades y bulos (*fake news*) que confunden y generan desconcierto y ansiedad.

La alimentación es un campo habitual de bulos. Durante esta pandemia se difundió la existencia de superalimentos preventivos y curativos, a pesar de que la ONU confirmó que no existía ningún alimento con propiedades para prevenir y mucho menos curar la COVID-19^(6,7). Resulta de interés la guía bulos sobre alimentación y COVID-19, con participación de la SEEN, clarificando estas cuestiones en relación con la vitamina C, la vitamina D y el zinc entre otros⁽⁸⁾.

Entre los nuevos problemas están el rastreo instantáneo de contactos a través de aplicaciones para teléfonos móviles (mapeo continuo de "eventos de proximidad" para el "distanciamiento físico inteligente")⁽⁹⁾ y la propuesta de requerimiento del denominado "pasaporte inmunológico"⁽¹⁰⁾. Ambas plantean cuestiones éticas importantes acerca de cómo se interfiere en la privacidad y cómo se protegen los datos.

La telemedicina

La reducción de todas las actividades quirúrgicas electivas, así como las consultas médicas, como estrategia establecida por las autoridades sanitarias para aumentar la capacidad de tratar a los enfermos graves por COVID-19, ha impulsado la telemedicina. Durante estos meses, hemos seguido atendiendo a nuestros pacientes principalmente mediante consultas telefónicas con limitación de acceso a herramientas de diagnóstico y tratamiento. También hemos asistido con preocupación retrasos de diagnósticos de debuts diabéticos en situaciones de cetoacidosis graves.

En las actuales circunstancias urge determinar qué atención clínica de endocrinología pediátrica, puede ser reconvertida en consultas telefónicas u otras modalidades de telemedicina⁽¹¹⁾. Se ha de valorar si el empleo de esta herramienta es científica y técnicamente adecuado según las circunstancias clínicas de los pacientes; en caso de duda, es preferible la visita presencial a efectos de reducir riesgos. Parece aceptable en el seguimiento de alteraciones de la función tiroidea, manteniendo la realización de las pruebas complementarias necesarias. Sin embargo, parece evidente su inadecuación para el control del crecimiento. Sería de enorme interés que la SEEP estableciese unas orientaciones acerca de qué tipo de patología podría ser subsidiaria de dicha atención, garantizando la seguridad y eficacia.

En España, no existe por el momento una regulación específica para el uso de la telemedicina. No obstante, es admisible, siempre que se cumplan los requisitos éticos y legales aplicables a la relación médico paciente, la defensa de los derechos y la seguridad del paciente, así como el respeto a los profesionales sanitarios.

Se debe informar al paciente acerca de las herramientas que utilizaremos y obtener su consentimiento; habrá que asegurar la identidad de las partes en las llamadas telefónicas. Es ineludible registrar en la historia clínica la herramienta utilizada, así como la información proporcionada y datos de interés recogidos mediante la teleconsulta. Y por supuesto, es necesario proteger la privacidad y la

intimidad del paciente, velando por la confidencialidad de sus datos, utilizando redes seguras que garanticen la seguridad de los datos personales.

Las nuevas tecnologías de monitorización continua de glucemia y la infusión continua de insulina han supuesto un cambio en el manejo de la diabetes, que se ha revelado extraordinariamente útil durante la etapa del confinamiento. Por ello, procede repensar si la telemedicina puede incorporarse en el seguimiento habitual de estos pacientes. Cabe recalcar que la tecnología por sí misma no es suficiente, si no va acompañada de educación continuada. Se requiere un refuerzo educativo estructurado, por parte de las unidades de educación diabetológica, que no solamente capaciten técnicamente (*"empowerment"*) al paciente, sino que promuevan su autonomía, motivación y compromiso (*"engagement"*) en la gestión de su enfermedad. Es la hora de impulsar el paso del paciente-pasivo a la persona-activa, de un "modelo centrado en y para la persona". Un modelo que responde a las necesidades basándose en responsabilidades compartidas y el compromiso personal.

Formación

La COVID-19 obligó a cancelar, postponer o adaptar a formato digital los congresos y las reuniones formativas programadas. No obstante, durante estos meses ha continuado la formación a través de nuevos formatos digitales. Tendremos que ser capaces de innovar y buscar nuevas fórmulas, aprovechando las posibilidades que nos brindan las nuevas tecnologías de la información y comunicación para continuar avanzando en el conocimiento, promoviendo la formación en endocrinología pediátrica y del adolescente.

Una mirada global: pandemia y medio ambiente

Paradójicamente, esta pandemia ha supuesto un soplo de aire fresco para el planeta al disminuir las emisiones de dióxido de carbono. Constituye un gran reto y también una oportunidad única para la supervivencia de nuestra propia especie. Urge trasladar el foco de atención de la cantidad a la calidad del desarrollo humano. Es necesario replantearnos nuestro sistema de vida. Quizás no sea deseable crecer, producir y consumir más y más deprisa, sino desarrollar una sociedad en la que se conjugue la sostenibilidad y la justicia social.

Construir resiliencia

Entre las asignaturas pendientes está la gestión emocional de la crisis y de la fatiga profesional debi-

da a la sobrecarga física y cognitiva, por el esfuerzo de aprender a tratar esta nueva enfermedad y cómo incorporar la telemedicina para seguir atendiendo a nuestros pacientes, junto con el miedo a contagiarnos y, sobre todo, contagiar a nuestras familias. Rosenberg, oncólogo pediátrico nos aporta claves sobre cómo fomentar la resiliencia profesional, reducir el agotamiento y el riesgo de trastorno de estrés post-traumático ⁽¹²⁾. Resiliencia entendida como el proceso de adaptarse bien frente a la adversidad, el trauma, la tragedia, amenazas o fuentes importantes de estrés. Reflexionar sobre el valor del trabajo realizado o compartir experiencias vividas puede ser de gran utilidad tanto para los profesionales como para las organizaciones. Recomienda ser proactivos y aprovechar nuestros recursos individuales (características y habilidades personales), comunitarios (apoyos sociales y sentido de conexión) y existenciales (tener un sentido de significado y propósito) para salir fortalecidos de esta experiencia.

La pandemia de COVID-19 nos ha mostrado cómo nuestro mundo puede cambiar de forma dramática y rápida. Aún no sabemos exactamente en qué medida y dirección. No podemos adivinar exactamente lo que habremos aprendido. Pero si sabemos que ninguno de nosotros lo olvidará. Parafraseando a Nietzsche "quien tiene un porqué para vivir, encontrará casi siempre el cómo", tal y como comprobó Viktor Frankl en su propia vivencia en los campos de concentración nazis, recogida en su obra "El hombre en busca de sentido" ⁽¹³⁾. La clave está en encontrar sentido en nuestra vida a lo que hacemos. Es imprescindible una llamada a la responsabilidad individual, pues de lo que yo haga depende lo que ocurre a todos. En las crisis, solo la solidaridad, la generosidad y la búsqueda del bien común, sirven. Y esto vale, para los ciudadanos y para los profesionales.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Fritz Z, Huxtable R, Ives J, Paton A, Slowther AM, Wilkinson D. Ethical road map through the

covid-19 pandemic. *BMJ* 2020; (accessed 16 June 2020). Available from: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2033>.

2. Arendt H. Hombres en tiempos de oscuridad. 2ª ed. Barcelona: Gedisa; 2009.
3. Martínez González C, Tasso Cereceda M, Sánchez Jacob M, Riaño Galán I. Comité de Bioética de la AEP. Pediatras sólidos en tiempos líquidos. Reanimando la profesionalidad. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(6):354.e1-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.005>.
4. Sagara R, Chawl N, Sen M. Preserving the "human touch" in times of COVID-19. *Asian J Psychiatr*. 2020; 54: 10222.
5. Valleslonga F, Elia F. Doctor-patient relationship at the time of COVID-19: travel notes. *Intens Care Med*. 2020. (accessed 16 June 2020). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06152-w>.
6. ONU. Si bien no hay alimentos recomendados para tratar o prevenir el coronavirus, estos consejos de la FAO te ayudarán a comer sano durante la pandemia. 2020. (accessed 1 July 2020). Available from: https://twitter.com/ONU_es/status/1246778613791428609?s=202.
7. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Myth busters. 2020. (accessed 1 July 2020). Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>.
8. Robles B, Fariñas F. Alimentación sin bulos en el COVID-19. SEEN. 4 mayo 2020. (accessed 1 July 2020). Disponible en: <https://www.seen.es/portal/contenidos/apartados/detalleApartado.aspx?idTipoApartado=FCUkB6/X264tx8sZzRkhIQ==&idApartado=P6f1PhC2UccRuS9CsB1vDQ==&idCategoria=xjiZXq4nvT93tTpKFCzfHw==>.
9. Parker MJ, Fraser C, Abeler-Dörner L, Bonsall D. Ethics of instantaneous contact tracing using mobile phone apps in the control of the COVID-19 pandemic. *J Med Ethics*. 2020; (Accessed 20 May 2020). Available from: <https://jme.bmj.com/content/early/2020/05/05/medethics-2020-106314>.
10. Persad G, Emanuel EJ. The Ethics of COVID-19 Immunity-Based Licenses ("Immunity Passports"). *JAMA*. 2020;323(22):2241-2. [published online ahead of print, 2020 May 6]. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8102>.

11. Arlt W, Dekkers OM, Léger J, Semple RK. Endocrinology in the time of COVID-19. *Eur J Endocrinol* 2020; 183 (1): e1-e2.
12. Rosenberg AR. Cultivating Deliberate Resilience During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Jama Pediatrics* 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1436> (Accessed 1 July 2020). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2764729#.Xpg62Cmq0uM.twitter>.
13. Frankl V. El hombre en busca de sentido. 20 ed. Barcelona: Herder, 1946.

Control glucémico nocturno en niños de edad escolar tratados con múltiples dosis de insulina

Nocturnal glycemic control in school-age children treated with multiple doses of insulin

Carmen de Mingo Alemany¹, María Elena Álvaro Toquero², Francisca Moreno Macián¹, Rubén Gastón Téllez³, Sara León Cariñena¹

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari La Fe. Valencia

² Endocrinología Pediátrica. Hospital de Manises. Manises, Valencia

³ Endocrinología Pediátrica. Hospital IMED. Valencia

Resumen

Introducción. Los medidores continuos de glucosa intersticial mejoran el control glucémico nocturno proporcionando datos como el tiempo en rango óptimo y la variabilidad glucémica. Permiten comparar la respuesta a los diferentes tipos de insulina. **Objetivo.** Comparar el control glucémico nocturno con las diferentes pautas de insulina. **Material y método.** Estudio descriptivo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 entre 7 y 12 años tratados con múltiples dosis de insulina y con dispositivo flash de monitorización continua de glucosa intersticial, del cual se exportan los datos entre las 0 y las 9 horas de 30 días consecutivos. Se calcula el tiempo con glucosa intersticial nocturna superior a 180 mg/dL, entre 70 y 180 mg/dL, y el tiempo con un coeficiente de variación (CV) superior al 40%. **Resultados.** Muestra de 17 pacientes (9 varones y 8 mujeres), 9 tratados con glargina, 4 con degludec y 4 con detemir. La HbA1c capilar de todos es igual o inferior a 7,5%. El porcentaje de horas nocturnas con glucosa intersticial entre 70 y 180 mg/dL osciló entre el 78 y 100% para todos los pacientes. El número de horas con valores superiores a 180 mg/dL osciló entre 0-2h en todos los pacientes y con un CV >40% de media de 7,2 h en los tratados con detemir, de 3,8 h

con glargina y de 4,0 h con degludec. **Conclusiones.** El tiempo con glucosa intersticial nocturno en rango óptimo fue similar en pacientes con diferentes regímenes insulínicos pero los pacientes tratados con detemir mostraron una mayor variabilidad glucémica nocturna.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 1, Insulina, Hipoglucemia, Hiperoglucemia

Abstract

Introduction. Interstitial continuous glucose monitoring systems improve nocturnal glycemic control by providing data such as time in optimal range and glycemic variability. They allow comparisons of the response to different types of insulin. **Objective.** To compare nocturnal glycemic control with different insulin treatment modalities. **Material and methods.** A descriptive study of 7-12 years old patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple doses of insulin and with a continuous interstitial glucose monitoring flash device, exporting its data daily at 0:00 - 9:00 a.m. local time for 30 consecutive days. We calculate the time with nocturnal interstitial glucose above 180 mg/dL, the time between 70 and 180 mg/dL, and the time with a coefficient of variation (CV) above 40%. **Results.** A sample of 17 patients (9 men and 8 women), 9 treated with glargine, 4 with degludec and 4 with detemir, all with the capillary HbA1c equal to or less than 7.5%. The percentage of night hours with interstitial glucose between 70 and 180 mg/dL ranged from 78 to 100%, and the number of hours with values higher than 180 mg/dL, from 0h to 2 h. The CV >40% on average was 7.2 h in

Correspondencia:

María Elena Álvaro Toquero
Endocrinología Pediátrica
Hospital de Manises, Avda. Gaspar Aguilar 34, piso 3,
puerta 17, 46017, Manises, Valencia, Tel: 691359639
E-mail: eleal2002@gmail.com

patients treated with detemir, 3.8 h with glargine, and 4.0 h with degludec. **Conclusions.** The time with nocturnal interstitial glucose in the optimal range was similar in the different insulin treatment modalities but patients treated with detemir showed a greater nocturnal glycemic variability.

Key words: *Diabetes Mellitus Type 1, Insulin, Hypoglycemia, Hyperglycemia*

Introducción

La medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha sido el método tradicional para la evaluación del control metabólico en pacientes con diabetes, pero no refleja las excursiones glucémicas que suponen eventos agudos de hipoglucemia e hiperglucemia y que dificultan el control a corto plazo de la diabetes ⁽¹⁾. Por otra parte, existen múltiples condiciones que provocan cambios en los valores de HbA1c y no solo la glucemia, como alteraciones eritrocitarias ⁽²⁾. Además, la exposición a la glucemia medida como la media de valores, es decir, la HbA1c, justifica una pequeña parte de las complicaciones microvasculares (11% según John M. Lachin *et al.* ⁽³⁾). La auto-monitorización de la glucemia capilar (AMGC) informa sobre la glucemia postprandial y preprandial para la toma inmediata de decisiones, a diferencia de la HbA1c, y ha demostrado mejorar el control metabólico ⁽⁴⁾.

Ni la medición de HbA1c ni la AMGC son capaces de predecir la hipoglucemia e hiperglucemia inminentes. En cambio, la monitorización continua de glucosa intersticial (MCGI) suple las limitaciones comentadas de la HbA1c y de la AMGC, constituye una herramienta útil en el seguimiento de pacientes con DM1, facilita el control glucémico nocturno y previene las hipoglucemias ⁽⁵⁾. Aunque para el correcto manejo de estos dispositivos es necesario entender que existen diferencias respecto a la glucemia capilar, ya que miden la glucosa presente en el intersticio ⁽⁶⁾.

En los últimos años ha cobrado importancia el concepto de variabilidad glucémica, que es considerada actualmente como un factor pronóstico destacado para las hipoglucemias graves e inadvertidas y, por tanto, supone un factor limitante para el control óptimo ⁽⁷⁾, ya que como afirma Rodbard ⁽⁸⁾ 'no se puede reducir la glucemia media sin incurrir en una inaceptable tasa de hipoglucemias si simultáneamente no se reduce la variabilidad glucémica'. Este parámetro se puede medir con diferentes metodologías, pero la monitorización continua de glucosa intersticial determina con mayor precisión las fluctuaciones de glucemia que la glucemia capilar. Los medidores continuos de glucosa intersticial permiten dibujar un perfil de control glucémico y calcular

la variabilidad glucémica. En cuanto al método estadístico para el cálculo de la variabilidad glucémica, existen diferentes formas, de las cuales la Desviación Estándar (DE), *Mean Amplitude of Glucose Excursions* (IMAGE) y *Mean Off Daily Differences* (MODD) son los más utilizados. El consenso de *The Ambulatory Glucose Profile* aboga por el uso de la DE, el Coeficiente de Variación (CV) como medida subrogada de la DE y el rango intercuartílico para expresar los datos de la variabilidad glucémica, ya que el resto de métodos se relacionan de forma significativa con estos índices ⁽⁹⁾. Así mismo, se puede aceptar como límite superior 40% para valorar de forma aceptable el CV glucémico ⁽¹⁰⁾.

El tiempo en rango, definido como el tiempo con glucosa intersticial en objetivo, normalmente entre 70 y 180 mg/dL, añade información valiosa acerca del control glucémico, aunque parece necesario cuantificar el tiempo por encima y por debajo del rango objetivo y hablar así de tiempos en rango alto, correcto y bajo ⁽¹¹⁾. El tiempo en rango es un parámetro que únicamente se puede calcular valiéndonos de los dispositivos de monitorización continua de glucosa intersticial.

Material y métodos

Estudio descriptivo de pacientes en edad escolar portadores de dispositivo flash de monitorización continua de glucosa intersticial y en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) seguidos en consultas externas de Endocrinología Pediátrica de un hospital terciario. Se han excluido los pacientes con menos de un año de evolución. Se han exportado los datos de glucosa intersticial nocturna de cada paciente mediante la plataforma informática LibreView de entre las 0 y las 9 horas de 30 días consecutivos, entre el 1 de abril y el 30 de abril de 2018. Con ello se obtiene un documento en el que se recogen 4 medidas de glucosa intersticial por cada hora y por cada día, por lo que para obtener los valores de medias y medianas se han analizado 120 determinaciones de glucosa intersticial por cada hora de cada paciente. Los datos se han analizado con el programa estadístico SPSS. Se ha calculado el número de horas con una media de glucosa intersticial nocturna (GIN) superior a 180 mg/dL, el número de horas con una media de GIN entre 70 y 180 mg/dL, y el número de horas con un CV superior al 40%. En el caso de valores que no siguen una distribución normal, se ha averiguado el número de horas con mediana de GIN entre 70 y 180 mg/dL y el número de horas con una mediana de GIN entre 70 y 180 mg/dL. Se han anonimizado los datos que identifican a los pacientes. El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha clasificado el estudio como

'Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo' y ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario i Politècnic La Fe. Además, se ha obtenido el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Resultados

Se analizan los datos de glucosa intersticial nocturna de 17 pacientes (9 varones y 8 mujeres), con edad comprendida entre 7 y 12 años. Nueve siguen tratamiento con glargina, cuya media de edad es 10,80 años (DE 1,53) y su tiempo de evolución medio es 3,39 años (DE 2,16); cuatro con degludec, cuya media de edad es 10,42 años (DE 2,06) y su tiempo de evolución medio es 4,11 años (DE 1,48) y cuatro con detemir, cuya media de edad es 10,04 años (DE 0,87) y su tiempo medio de evolución es 5,34 años (DE 1,72).

El número de horas nocturnas con una media o mediana de GIN superior a 180 mg/dL, el número de horas con una media o mediana de GIN en rango óptimo y el número de horas con CV >40% se reflejan en la [Tabla 1](#). Todos los pacientes tienen un valor de HbA1c igual o inferior a 7,5%, con una media de 6,92% y una DE de 0,45. Los resultados de la

media de HbA1c según el tratamiento recibido se muestran en la [Tabla 2](#). Respecto al número de horas con GIN superior a 180 mg/dL destaca que: 2 pacientes tratados con detemir, 1 paciente con degludec y 1 con glargina pasan dos horas con una media de GIN superior a 180 mg/dL. En tres pacientes con Glargina se detecta 1 hora con GIN mayor a 180 mg/dL.

En cuanto al tiempo en rango, el 50% de los pacientes tratados con detemir, el 66% de los tratados con degludec y el 55% de los tratados con glargina pasan el 100% de las horas nocturnas con GIN en rango. 3 de los 9 pacientes con glargina tienen el 89% de la noche en rango. 2 pacientes con detemir, 1 paciente con degludec y 1 paciente con glargina tiene la GIN en rango el 78% de la noche. De la variabilidad glucémica cabe señalar que la media de horas con CV >40% es de 7,2 h para los pacientes tratados con detemir, y de 4,0 h y 3,8 h para los pacientes tratados con degludec y glargina, respectivamente. Cabe señalar que un paciente con degludec había probado los otros regímenes terapéuticos previamente y había demostrado elevada variabilidad glucémica con todos ellos.

En la [Tabla 2](#) se reflejan los resultados clasificados por tipos de insulina. Se ha realizado un test ANOVA que demuestra que no hay diferencias estadística-

Tabla 1. Datos en forma de medias, medianas y CV horarios del MCGI.

Paciente	Edad [años]	Años de evolución	Horas nocturnas con media o mediana de GIN >180 mg/dL	Tiempo en rango, con media o mediana de GIN 70-180 mg/dL [h (%)]	CV >40% [h noche]	HbA1c [%]
Detemir1	8,75	2,92	0	9 (100%)	6	6,0
Detemir2	10,42	5,42	0	9 (100%)	6	7,1
Detemir3	10,33	6,91	2	7 (78%)	8	6,6
Detemir4	10,67	6,09	2	7 (78%)	9	7,4
Degludec1	10,5	5,42	0	9 (100%)	9	7,1
Degludec2	13,25	4,25	0	9 (100%)	1	6,8
Degludec3	8,50	2,00	0	9 (100%)	3	6,9
Degludec4	9,42	4,75	2	7 (78%)	3	6,3
Glargina1	12,16	1,16	0	9 (100%)	5	6,8
Glargina2	10,92	2,34	0	9 (100%)	1	7,5
Glargina3	8,75	2,08	1	8 (89%)	1	6,3
Glargina4	11,67	5,84	0	9 (100%)	5	6,6
Glargina5	11,08	7,25	2	7 (78%)	6	7,4
Glargina6	11,42	2,17	1	8 (89%)	3	6,9
Glargina7	9,08	4,83	0	9 (100%)	0	7,5
Glargina8	9,00	3,67	1	8 (89%)	7	7,1
Glargina9	13,08	1,16	0	9 (100%)	7	7,3

GIN: Glucosa Intersticial Nocturna. CV: Coeficiente de Variación. MCGI: Monitorización Continua de Glucosa Intersticial.

Tabla 2. Resultados según tipo de insulina con datos en forma de media y desviación estándar.

Grupo según tipo de insulina	Edad (años)	Años de evolución	Tiempo en rango, con media o mediana de GIN 70-180 mg/dL [h (%)]	CV >40% [h noche]	HbA1c [%]	Comparaciones múltiples (ANOVA) [valor p de significación]
Detemir	10,04 (0,87)	5,34 (1,72)	8,0 (1,15)	7,71 (1,38)	6,78 (0,61)	Degludec $p=0,607$ Glargina $p=0,785$
Degludec	10,42 (2,06)	4,11 (1,48)	8,5 (1,00)	2,29 (3,25)	6,78 (0,34)	Detemir $p=0,607$ Glargina $p=0,176$
Glargina	10,80 (1,53)	3,39 (2,16)	8,4 (0,73)	3,89 (2,71)	7,04 (0,42)	Detemir $p=0,785$ Degludec $p=0,176$

GIN: Glucosa Intersticial Nocturna. CV: Coeficiente de Variación. MCGI: Monitorización Continua de Glucosa Intersticial.

mente significativas entre los dos grupos en cuanto a tiempo en rango y horas nocturnas con media/mediana GIN >180 mg/dL pero el test tiene poca potencia estadística dado el pequeño tamaño de la muestra.

Discusión

En nuestra muestra, el tiempo con glucosa intersticial nocturno en rango óptimo es similar en todos los regímenes insulínicos. Pero los pacientes tratados con detemir muestran una mayor variabilidad glucémica que los pacientes tratados con degludec y glargina (mayor número de horas con CV >40% ⁽¹⁰⁾). Hasta la fecha no se sabe cómo puede influir la variabilidad glucémica en las complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares ⁽³⁾. Se postula que las variaciones de glucemia influyen en las complicaciones crónicas por su correlación con el estrés oxidativo ⁽¹²⁾, aunque existen otros estudios que no encuentran relación ⁽¹³⁾. Pero parece cierto que disminuir la variabilidad glucémica nos permitirá disminuir el número y frecuencia de hipoglucemias en nuestros pacientes.

El último Consenso Internacional sobre el Uso de Monitorización Continua de Glucosa recomienda no solo analizar el tiempo con glucosa intersticial en rango, sino también clasificar el tiempo fuera de rango el tiempo en hipoglucemia, y el tiempo en hiperglucemia ⁽¹¹⁾. En este trabajo se ha calculado el tiempo en rango y en hiperglucemia. No se ha calculado el tiempo en hipoglucemia porque todos los pacientes han mantenido medias y medianas de glucosa intersticial nocturna superior a 70 mg/dL. No hemos de olvidar que la hipoglucemia no solo aumenta el riesgo a corto plazo de padecer complicaciones sino que, al igual que la hiperglucemia, puede provocar complicaciones cardiovasculares a largo plazo ⁽¹⁴⁾. Por otra parte, como hemos visto,

un paciente con degludec presenta una importante variabilidad glucémica con todos los regímenes terapéuticos. Esto demuestra que la variabilidad glucémica no depende solamente del régimen insulínico empleado.

Como conclusión, el tiempo con glucosa intersticial nocturno en rango óptimo es similar en pacientes con diferentes regímenes insulínicos pero los pacientes tratados con detemir muestran una mayor variabilidad glucémica nocturna. No obstante, sería interesante realizar más estudios como éste con una muestra mayor de pacientes, para intentar aclarar qué variables se relacionan con la variabilidad glucémica y el control óptimo nocturno en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Financiación y conflicto de intereses

Los autores declaran no haber recibido ayudas económicas y no tener conflictos potenciales de intereses.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Morimoto A, Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Tajima N, Utsunomiya K. Relationship among A1C, hypoglycemia, and hyperglycemia in Japanese with type 2 diabetes--results from continuous glucose monitoring data. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(6): 667-70.

2. Shepard J, Airee A, Dake A, McFarland M, Vora A. Limitations of A1c Interpretation. *South Med J*. 2015; 108(12): 724-9.
3. Lachin JM J, Genuth S, Nathan DM D, Zinman B, Rutledge B. DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes*. 2008; 57: 995-1001.
4. Schwandt A, Best F, Biester T, Grünerbel A, Kopp F, Krakow. Both the frequency of HbA1c testing and the frequency of self-monitoring of blood glucose predict metabolic control: A multicentre analysis of 15 199 adult type 1 diabetes patients from Germany and Austria. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(7). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2908>. Epub 2017 Jun 14.
5. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018; 61(3): 539-50.
6. Cobell C, Schiavon M, Dalla Man C, Basu A, Basu R. Interstitial Fluid Glucose Is Not Just a Shifted-in-Time but a Distorted Mirror of Blood Glucose: Insight from an In Silico Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016; 18(8): 505-11.
7. DeVries JH. Glucose Variability: Where It Is Important and How to Measure It. *Diabetes*. 2013; 62(5): 1405-8.
8. Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009; 11: 551-65.
9. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: The Ambulatory Glucose Profile (AGP). *J Diabetes Sci Technol*. 2013; 7(2): 562-78.
10. Rodbard D. Clinical Interpretation of Indices of Quality of Glycemic Control and Glycemic Variability. *Postgrad Med*. 2011; 123(4): 107-18.
11. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal R, Close K, DeVries JH. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017. 2017; 40(12): 1631-40.
12. Rodrigues R, Alves de Medeiros L, Moreira Cunha L, da Silva Garrote-Filho M, Bernardino Neto M, Tannus Jorge P, et al. Correlations of the glycemic variability with oxidative stress and erythrocytes membrane stability in patients with type 1 diabetes under intensive treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 144: 153-60.
13. Wentholt I, Kulik W, Michels R, Hoekstra J, DeVries JH, et al. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51(1): 183-90.
14. Seaquist E, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1384-95.

Efectos de un programa de intervención clínica para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en población infantil. Factores de riesgo y comorbilidades

Effects of a clinical intervention program for the treatment of overweight and obesity in children and adolescents. Risk factors and comorbidities

M^a Teresa Llorente-Cereza, Ángela Ascaso-Matamala, Laura González-Gayán, Laura Trujillano-Lidón, Clara Laliena-Oliva, Martha Patricia Moreno-Santos, M^a Gloria Bueno-Lozano

Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza

Resumen

Fundamento y Objetivo: El porcentaje de fracasos y recaídas en el tratamiento de la obesidad es alto. El objetivo de este trabajo es analizar los factores asociados al exceso de peso y evaluar la respuesta a una intervención programada en una muestra de pacientes con obesidad, atendidos en la consulta de Endocrinología pediátrica del hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza. **Pacientes y métodos:** Se han estudiado prospectivamente 68 niños entre 5 y 14 años con exceso de peso. Se han clasificado en tres grupos de intervención: taller grupal, individual y grupo de controles habituales "sin intervención", valorándose variaciones antropométricas y de hábitos de vida, tras las diferentes intervenciones. **Resultados:** Los niños con sobrepeso tienen una mejor calidad de dieta y realizan más actividad física que los niños con obesidad.

Observamos una estabilización del IMC en todos los grupos, pero el IMC mejora más en los niños con intervención grupal o individual que en los del grupo con controles habituales. También se han observado diferencias en cuanto a mejoría en la calidad de la dieta, y hábitos de vida, a favor de la intervención grupal seguida de la individual. **Conclusiones:** Con la intervención mediante talleres grupales, seguida de la intervención individual, mejora más a los 6 meses de seguimiento el IMC de los niños y la calidad de la dieta y hábitos de actividad física que con el grupo con controles habituales.

Palabras clave: **Sobrepeso, Obesidad, Niño, Adolescente, Educación nutricional, Hábitos**

Abstract

Objective: The percentage of failures and relapses in the treatment of obesity is high. The objective of this work is to analyze the factors associated with excess weight and evaluate the response to a scheduled intervention in a sample of patients with obesity, treated at the pediatric endocrinology clinic of the Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza (Spain). **Patients and methods:** 68 chil-

Correspondencia:

M^a Teresa Llorente-Cereza
Endocrinología Pediátrica
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza,
San Juan Bosco, 50009, Zaragoza, Tel: 976556400
E-mail: mtllorente@salud.aragon.es
E-mail: maitellorente2207@gmail.com

dren between the ages of 5 and 14 years with excess weight have been prospectively studied. They have been classified into three intervention groups: group workshop, individual workshop and group of usual controls "without intervention", valuing anthropometric and lifestyle variations after the different interventions. **Results:** Overweight children have a better quality of diet and engage in more physical activity than children with obesity. We observed stabilization of BMI in all groups, but BMI improved more in children with group or individual intervention than in those in the group with regular controls. Differences have also been observed in terms of improvement in diet quality and lifestyle habits, in favor of group intervention followed by individual intervention. **Conclusions:** With the intervention through group workshops, followed by the individual intervention, the BMI of the children and the quality of the diet and physical activity habits improved more at 6 months of follow-up than with the group with habitual controls.

Key Words: *Overweight, Obesity, Child, Adolescent, Nutritional education, Habits*

Introducción

La obesidad infantil constituye actualmente uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel internacional, no sólo por su prevalencia, sino también porque se asocia a complicaciones físicas y psicosociales en etapas de la vida posteriores. El índice de masa corporal (IMC) es el parámetro más utilizado en la práctica clínica para definir el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes. En las gráficas desarrolladas por la OMS el rango de normalidad se define generalmente entre -2 y +2 desviaciones estándar (DE), que corresponden al p2 y p98 respectivamente. Define por encima de los 5 años, sobrepeso con IMC superior a 1 DE, obesidad por encima de 2 DE y obesidad severa por encima de 3 DE ⁽¹⁾.

A lo largo de los últimos 20 años se han realizado en nuestro país diferentes estudios epidemiológicos sobre el exceso de peso en la infancia y la adolescencia. Entre los años 2011 y 2015, el estudio ALADINO objetivó una estabilización de la prevalencia de exceso de peso en niños y niñas de 6 a 9 años. Valorando conjuntamente el sobrepeso y la obesidad, se observó una disminución tanto en niños, del 47,6% al 42,8%, como en niñas, del 41,2% al 39,7% ^(2, 3, 4). A pesar de estos datos, los valores de exceso de peso infantojuvenil son todavía muy altos.

En más del 90% de los casos la obesidad tiene una causa exógena, asociada a la combinación de un aporte energético incrementado con un descenso

del gasto. En los últimos años, el deterioro en la calidad de la dieta, junto con un aumento del sedentarismo debido al desarrollo de nuevas tecnologías, se consideran aspectos cruciales en su etiopatogenia ^(5, 6, 7, 8, 9). Otros factores relacionados con el exceso de peso en la edad pediátrica son: el estado ponderal de la madre o la ganancia de peso durante el embarazo, los patrones de crecimiento y alimentación en los primeros meses de vida, o la obesidad parental ^(4, 10, 11). Es necesario una prevención primaria a nivel de los ámbitos familiar, escolar, sanitario y comunitario, que incida sobre los factores asociados al exceso de peso, para evitar su aparición o su progresión hacia la obesidad u obesidad grave, con patologías asociadas ⁽¹²⁾.

El tratamiento de la obesidad infantil sigue siendo un problema en la práctica clínica diaria. Son pilares fundamentales en su tratamiento la combinación de una alimentación equilibrada que permita un crecimiento adecuado, el incremento de la actividad física, y el soporte emocional. Por otro lado, cada vez está más clara la influencia del ambiente y los hábitos de vida familiares en el origen de la obesidad, por lo que se hacen imprescindibles medidas de intervención en las que se implique a toda la unidad familiar. Las guías de práctica clínica recomiendan para el abordaje inicial y el seguimiento una valoración antropométrica extensa, la evaluación de las condiciones psicopatológicas y de la dinámica familiar preexistente, así como realización de encuestas de alimentación, actividad física y otros hábitos de vida ⁽¹³⁾. No existen protocolos unificados de actuación y existe una escasa disponibilidad de recursos para el tratamiento integral que precisa esta enfermedad ⁽¹⁴⁾. Los niños que llegan a la consulta de Endocrinología Pediátrica, son niños derivados desde atención primaria, en los que no se han conseguido los objetivos, a pesar de las recomendaciones iniciales sobre alimentación, ejercicio físico y modificación de hábitos.

El objetivo de este trabajo es evaluar la respuesta a tres tipos diferentes de intervención en una muestra de pacientes con exceso de peso, atendidos en la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital terciario, el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza (España).

Pacientes y métodos

Se seleccionaron niños con exceso de peso, derivados a la consulta de endocrinología pediátrica, desde junio de 2017 a junio de 2018. La edad de los pacientes estaba comprendida entre los 5 y los 14 años. Para el cálculo del IMC en percentiles y DE normalizadas se utilizó la aplicación online webpediátrica.com del Hospital Universitario La Paz (Madrid) con las gráficas del estudio transversal espa-

ñol de crecimiento 2010⁽¹⁵⁾. Se consideró sobrepeso un IMC entre +1 DE y +2 DE para p50 y obesidad por encima de +2 DE para p50. Se excluyeron del estudio pacientes con enfermedad crónica, tratamiento farmacológico o problemas neurológicos que dificultaran la comprensión o el cumplimiento de los objetivos.

Intervención

En la primera visita se realizó una historia clínica completa con valoración antropométrica y recogida de datos sobre la alimentación y actividad física-sedentarismo. Las recomendaciones iniciales que se dieron fueron sobre alimentación equilibrada, ejercicio físico y modificación de hábitos⁽¹²⁾ (Tabla 1). El objetivo planteado fue la estabilización del peso aprovechando el periodo de crecimiento estatural para normalizar el IMC.

Se ofrecieron tres formas de intervención clínica dependiendo de la edad, estructuración familiar, distancia del hospital al domicilio habitual y fundamentalmente, de la motivación del niño y de la familia. A familias de niños entre 8 y 12 años se les ofreció participar en un programa de intervención mediante talleres grupales. Cuando no tenían disponibilidad, o en niños de otras edades, se les ofrecía una intervención de seguimiento individualizada. Si no aceptaban ninguna de las dos intervenciones, se clasificaban en un grupo "sin intervención", con controles habituales de seguimiento semestral.

Para la intervención grupal, se organizaron 8 sesiones, en horario de tarde, de dos horas cada una, con periodicidad semanal. En la primera hora se trabajaba con los niños y en la segunda hora con los padres. En las sesiones se trabajaban temas de alimentación, publicidad engañosa, imagen corpo-

ral, comunicación, derechos personales, autoestima, actividad e inactividad física. Posteriormente se realizaron controles de seguimiento al mes, 3 y 6 meses. En la intervención individual, se programaron las sesiones de seguimiento, con visitas especiales de 30 minutos en la consulta. La primera visita de seguimiento se realizó al mes y las siguientes a los 3 y 6 meses. En las visitas de seguimiento individual se definen objetivos particulares, se refuerzan logros conseguidos, motivando tanto al niño como a la familia. En el grupo "sin intervención" se realizaron controles de seguimiento semestral en consultas habituales de 15 minutos.

Tamaño muestral

Se seleccionó una muestra de 81 pacientes. A 25 familias con niños entre 8 y 12 años se ofreció y aceptaron una intervención grupal, iniciando el programa finalmente 11 familias, que se completó en 8 casos. Aceptaron la intervención individual 39 familias, 32 completaron el seguimiento. El grupo "sin intervención" lo formaron 28 familias.

Variables

Se valoraron además de datos clínicos de la muestra (edad, sexo, estadio puberal⁽¹⁶⁾, antecedentes de exceso de peso en los padres, datos del embarazo (diabetes gestacional, ganancia de peso materna), antropometría al nacimiento, alimentación los primeros meses y comorbilidades: glucemia (mg/dL), Insulina (μ U/mL), HOMA, colesterol (mg/dL), c-HDL (mg/dL), C-LDL (mg/dL), índice aterogénico y triglicéridos (mg/dL). Se calculó el índice de resistencia a la insulina HOMA mediante la siguiente ecuación: $HOMA = (insulina \times glucosa) / 405$, considerando resistencia a la insulina un indi-

Tabla 1. Recomendaciones para las familias de alimentación y actividad.

RECOMENDACIONES ALIMENTACIÓN	RECOMENDACIONES ACTIVIDAD
Desayuno completo: lácteo, hidrato de carbono (galletas, cereales o una tostada de pan) y fruta.	Estilo de vida activo: subir y bajar escaleras, caminar.
Almuerzo y merienda: un bocadillo pequeño o una fruta.	Actividad física deportiva adaptada a su edad, 2-3 veces/semana.
Comidas y cenas: 4 componentes: Hidratos de carbono, proteínas, verdura (primer plato o ensalada) y postre (yogurt o fruta).	Disminuir tiempo con pantallas (TV, móvil, consolas u ordenador), máximo 90 minutos al día.
5 comidas al día. Evitar picar entre horas. No utilizar alimentos como premio.	Dormir de 9 a 11 horas.
Al menos 5 raciones al día de frutas y verduras. Legumbres dos veces a la semana.	Realizar las comidas en familia.
Agua como bebida habitual. Medio litro de lácteos.	Cambios progresivos. No desanimarse.

ce HOMA mayor de 3 ⁽¹⁷⁾. La toma de tensión arterial se realizó utilizando el manguito adecuado en cada caso, determinando los percentiles ajustados por sexo, talla y edad. Consideramos el punto de corte de p95 para definir la hipertensión arterial (HTA), según criterios *Task Force for Blood Pressure in Children* ⁽¹⁸⁾.

Se recogieron los siguientes datos antes y tras las intervenciones:

- Medidas antropométricas (peso, talla, IMC, perímetro de cintura).
- Valoración de la dieta (cuestionario KIDMED de calidad de dieta mediterránea). La interpretación del cuestionario fue: las puntuaciones menores de 3 puntos se consideraban muy alejadas de un modelo de dieta mediterránea, valores entre 3 y 7 puntos se consideraban aceptables, con necesidad de mejoras, y puntuaciones de 8 o más se consideraban adecuadas ⁽¹⁹⁾.
- Hábitos de alimentación: si presenta una alimentación selectiva, número de comidas al día, realización del desayuno completo, si come en el comedor del colegio, si pica entre horas, si come con mucha ansiedad o si come mirando pantallas.
- Hábitos de vida: una baja actividad se definió como una actividad física inferior a 3 horas a la

semana, y unos hábitos de vida sedentaria como más de 2 horas al día de ocio con pantallas ⁽¹⁹⁾.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics® versión 20.0, considerando significación estadística $p < 0,05$. Las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes (%) y las cuantitativas como media (x) y desviación estándar (DE). La diferencia de variables categóricas entre los distintos grupos fue analizada mediante el test de Chi2 de Pearson, aplicando la corrección de Fisher en los casos necesarios. Y para las variables continuas se aplicó el test no paramétrico de Friedman.

Todas las familias de los participantes firmaron un consentimiento informado, siguiendo las normas éticas del Comité Ético de Investigación Clínica local y de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Resultados

68 niños y sus familias participaron en el estudio y completaron el seguimiento durante 6 meses, con un predominio de mujeres (66%). El 40% presentaban sobrepeso al inicio del estudio y el 60% obesidad. La media de edad fue de 11,6 años, presentando los pacientes obesos una edad significativamente menor que los que tenían sobrepeso (Tabla 2). En cuanto al desarrollo puberal, el 50% de la

Tabla 2. Características clínicas de la muestra y hábitos de alimentación y de vida según grupo de IMC.

	Total	Obesidad	Sobrepeso	p
EDAD (años)	11,6 (1,45)	9,5 (2,4)	11,1 (1,5)	0,004
SEXO				0,264
Masculino	23 (33,8%)	16 (69,6%)	7 (30,4%)	
Femenino	45 (66,2%)	25 (55,6%)	20 (44,4%)	
DESARROLLO PUBERAL				0,026
Prepuberal	34 (50%)	25 (73,5%)	9 (26,5%)	
Puberal	34 (50%)	16 (47,1%)	18 (52,9%)	
DESAYUNAN	37 (54,5%)	22 (59,5%)	15 (40,5%)	0,878
KIDMED PADRES	6,9 (2,4)	6,3 (2,3)	7,7 (2,4)	0,026
KIDMED NIÑOS	5,5 (2,1)	5,0 (2,1)	6,3 (2,0)	0,018
VIDA SEDENTARIA	40 (58,8%)	27 (67,5%)	13 (32,5%)	0,147
HORAS EJERCICIO/SEMANA	2,3 (1,6)	1,9 (1,5)	2,8 (1,5)	0,025

Se expresan los valores como media (desviación estándar) o número de ocurrencias (%).

muestra era prepúbere (estadio I de Tanner) y el 50% púber (estadio II-V de Tanner). Valorando la distribución por IMC, entre los pacientes prepúberes, el 73,5% presentaba obesidad frente al 47,1% de los pacientes púberes, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Hábitos alimentarios y de vida antes de la intervención

El 45,6% de la muestra, antes de la intervención, o no desayunaba o su desayuno era incompleto sólo compuesto por alimento lácteo, sin existir diferencias significativas entre los dos grupos de IMC (Tabla 2). En cuanto al cuestionario KIDMED de valoración de la adherencia a la dieta mediterránea, se observó una puntuación media en los padres de 6,9 (DE 2,4) y una menor en los niños de 5,5 (DE 2,1). También una puntuación mayor, es decir mejor calidad de dieta, tanto en los padres como en los niños con sobrepeso comparados con los padres y niños con obesidad, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Por otro lado, se valoraron los hábitos de actividad o inactividad física. Refirieron llevar una vida sedentaria el 58,8% de los niños de la muestra. Dentro de éstos, el 67,5% presentó obesidad y el 32,5% sobrepeso, lo que no resultó significativo (Tabla 2). En cuanto al número de horas de ejercicio físico que realizan a la semana, independientemente de la clase de educación física del colegio, la media en el grupo está por debajo de las recomendaciones de 3 horas a la semana. El valor medio fue de 2,3 (DE 1,6). Los niños con obesidad realizan menos horas de ejercicio físico a la semana que los niños con sobrepeso, 1,9 (DE 1,5) frente a 2,8 (DE 1,5), siendo las diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Para los factores de riesgo relacionados con la obesidad, como la situación ponderal de los padres, la media de IMC de los padres varones fue de 29,3 (DE 4,4) y la de las madres 29,0 (DE 6,6). Al comparar el IMC de los padres con el de los hijos, siguiendo los criterios de clasificación de la obesidad en el adulto, observamos diferencias significativas en el caso de las madres. El 48,6% de los niños con obesidad tienen madres obesas, frente al 11,5% de los niños con sobrepeso ($p=0,007$). No se han encontrado diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la ganancia de peso durante el embarazo, enfermedades como la diabetes o hipertensión gestacional, antropometría al nacimiento o alimentación durante los primeros meses de vida.

Comorbilidades

En cuanto a las comorbilidades de la obesidad, casi el 40% de los niños de la muestra presentaban alguna comorbilidad, siendo más frecuentes en los niños con obesidad que con sobrepeso, con una diferencia estadísticamente significativa (44,7% vs 14,8%, $p=0,007$). Un 23,5% tenían resistencia a la insulina: el 29,3% de los niños obesos frente al 14,8% de los niños con sobrepeso, presentándose como la comorbilidad más frecuente. Presentaban HTA el 8,8% de los niños, siendo en todos los casos niños con obesidad y correspondiendo al 14,6% de los niños obesos. Además, el 9,8% de los niños obesos presentaba HTA más resistencia a la insulina. Teniendo en cuenta los puntos de corte de la guía del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) para niños y adolescentes⁽²⁰⁾, no se han encontrado valores fuera del rango normal de colesterol total ni de las fracciones en ninguno de los grupos. No hubo tampoco diferencias significativas entre los grupos en el índice aterogénico o el valor de triglicéridos (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción de los resultados de estudios analíticos.

	Total	Obesidad	Sobrepeso	p
Colesterol Total (mg/dL)	160,7 (25,5)	163,1 (27,7)	157,1 (21,9)	0,398
HDL-Colesterol (mg/dL)	50,0 (12,9)	49,9 (14,8)	50,2 (9,1)	0,940
LDL-colesterol (mg/dL)	92,9 (24,2)	96,4 (24,9)	87,1 (22,4)	0,216
Índice aterogénico	3,3 (0,8)	3,4 (0,8)	3,1 (0,8)	0,276
Triglicéridos (mg/dL)	84,4 (35,2)	88,1 (33,1)	78,6 (33,7)	0,328
Glucemia (mg/dL)	84,9 (7,8)	84,8 (7,8)	85,0 (7,9)	0,921
Insulina (mcU/mL)	15,3 (9,3)	16,1 (10,2)	13,6 (7,3)	0,406
HOMA	3,3 (2,1)	3,5 (2,2)	2,8 (1,6)	0,366

Valores expresados como media (desviación estándar).

Grupos de intervención

El número de pacientes en cada grupo fue de 8 pacientes en el de intervención mediante taller grupal, 32 pacientes en el de intervención individual y 28 pacientes en el grupo “sin intervención”. Las características generales de los niños de cada grupo figuran en la [Tabla 4](#). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, desarrollo puberal, sexo o IMC. En cuanto a la encuesta de valoración de dieta mediterránea KIDMED, tenían mejor puntuación al inicio los niños asignados al grupo “sin intervención”, con diferencias estadísticamente significativas, tanto en puntuación global como por niveles. Tenían el hábito de desayunar el 67,9% de los del grupo “sin intervención” frente al 25% de los del taller grupal, sin diferenciación estadística.

Comparación de la evolución a los 6 meses entre los grupos

Hemos realizado una comparación de la evolución de las diferentes variables entre los grupos, a los 6 meses de seguimiento ([Tabla 5](#)). En la [Figura 1](#) se aprecia como la distribución de sobrepeso y obesidad en los grupos al inicio es diferente, aunque como hemos dicho no de forma significativa, y podemos ver los cambios a los 6 meses. Vemos como con respecto al inicio, existe un aumento del porcentaje de niños con sobrepeso y disminución de los de obesidad tanto en el grupo taller grupal como en el de intervención individual. En el grupo “sin intervención”, de controles habituales, a pesar de ser el grupo con mejor IMC al inicio, aumenta el porcentaje de obesidad. En la [Figura 2](#) se puede ver como al comparar la evolución de los diferentes grupos a los 6 meses, en el grupo de intervención individual mejoran su IMC el 53,8% de los niños, en

Tabla 4. Características generales de los grupos de intervención.

	Grupo Taller	Grupo individual	Grupo control	P
Nº PACIENTES	8 (11,8%)	32 (47,1%)	28 (41,2%)	
EDAD	10,8 (1,5)	9,8 (2,4)	10,3 (2,1)	0,476
DESARROLLO PUBERAL				0,052
Prepuberal	3 (37,5%)	21 (65,6%)	10 (35,7%)	
Puberal	5 (62,5%)	11 (34,4%)	18 (64,3%)	
SEXO				0,394
Niño	1 (12,5%)	12 (37,5%)	10 (35,7%)	
Niña	7 (87,5%)	20 (62,5%)	18 (64,3%)	
IMC (kg/m²)	28,0 (3,4)	26,1 (2,6)	25,5 (2,9)	0,099
IMC (DE normalizada)	2,7 (0,8)	2,5 (1,0)	2,1 (0,9)	0,288
P. CINTURA (cm)	84,6 (9,3)	83,8 (9,0)	81,6 (7,8)	0,773
KIDMED NIÑOS	4 (1,8)	5,4 (2,1)	6,2 (1,9)	0,033
KIDMED GRUPOS				0,046
≤3	4 (50,0%)	5 (16,1%)	1 (4,5%)	
4-7	4 (50,0%)	21 (67,7%)	16 (72,7%)	
≥8	0 (0%)	5 (16,1%)	5 (22,7%)	
DESAYUNAN	2 (25,0%)	16 (50,0%)	19 (67,9%)	0,079
Nº COMIDAS/DÍA	4,6 (1,0)	4,4 (0,5)	4,5 (0,5)	0,486
ALIMENTACIÓN SELECTIVA	3 (37,5%)	16 (50,0%)	9 (33,3%)	0,419
VIDA SEDENTARIA	6 (75,0%)	20 (62,5%)	14 (50,0%)	0,379
HORAS EJERCICIO/SEMANA	2,5 (2,0)	2,0 (1,4)	2,5 (1,6)	0,378

Se expresan los valores como media (desviación estándar) o número de ocurrencias (%).

Tabla 5. Mejoría de las variables en los tres grupos, tras 6 meses de seguimiento.

	TALLER	INDIVIDUAL	CONTROL	p
MEJORAN IMC	66,7%	53,8%	44,4%	0,697
MENOS SEDENTARIOS	33,3%	0,0%	0,0%	0,047
MÁS HORAS DE EJERCICIO	33,3%	0,0%	0,0%	0,038
MÁS COMIDAS AL DÍA	66,7%	33,3%	11,5%	0,048
DESAYUNAN MÁS	0,0%	25%	7,7%	0,253
MEJOR KIDMED NIÑOS	100%	50%	23,8%	0,025

Porcentaje de sujetos.

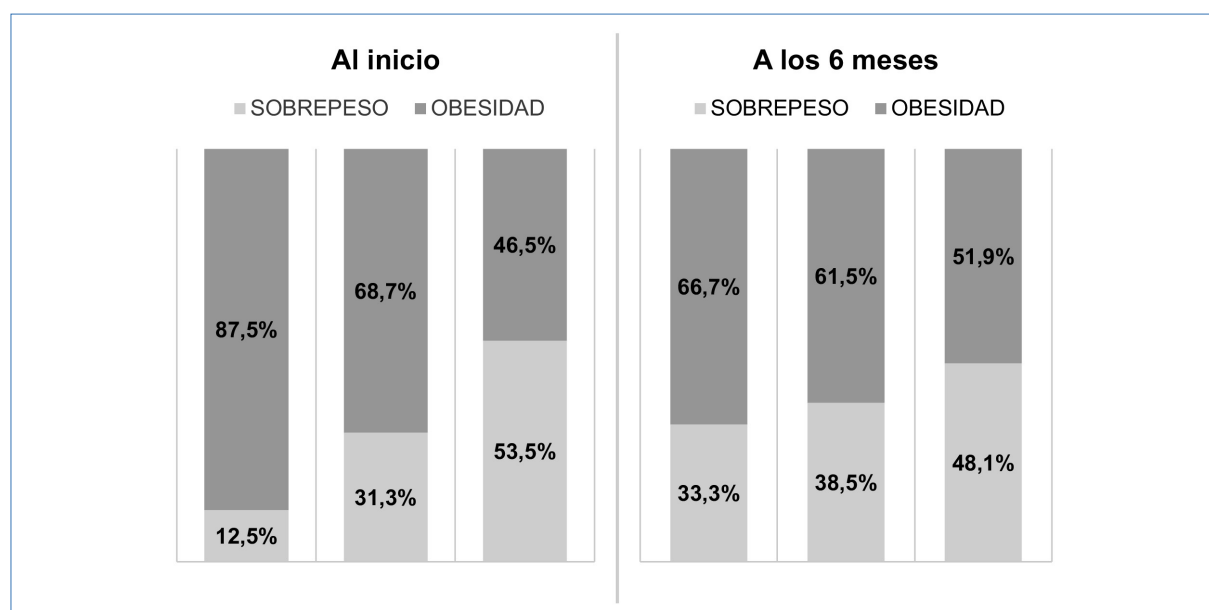


Figura 1. Distribución del sobrepeso/obesidad en los grupos al inicio y a los 6 meses.

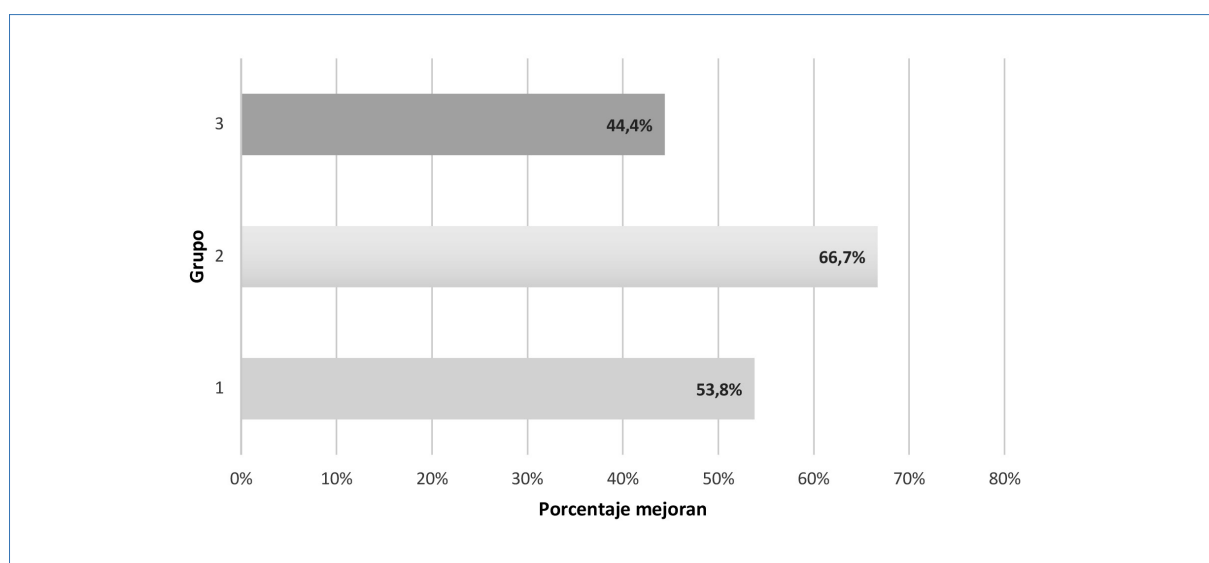


Figura 2. Mejoría del IMC en los grupos, a los 6 meses. Grupos: 1-Individual; 2-Taller.; 3-Control.

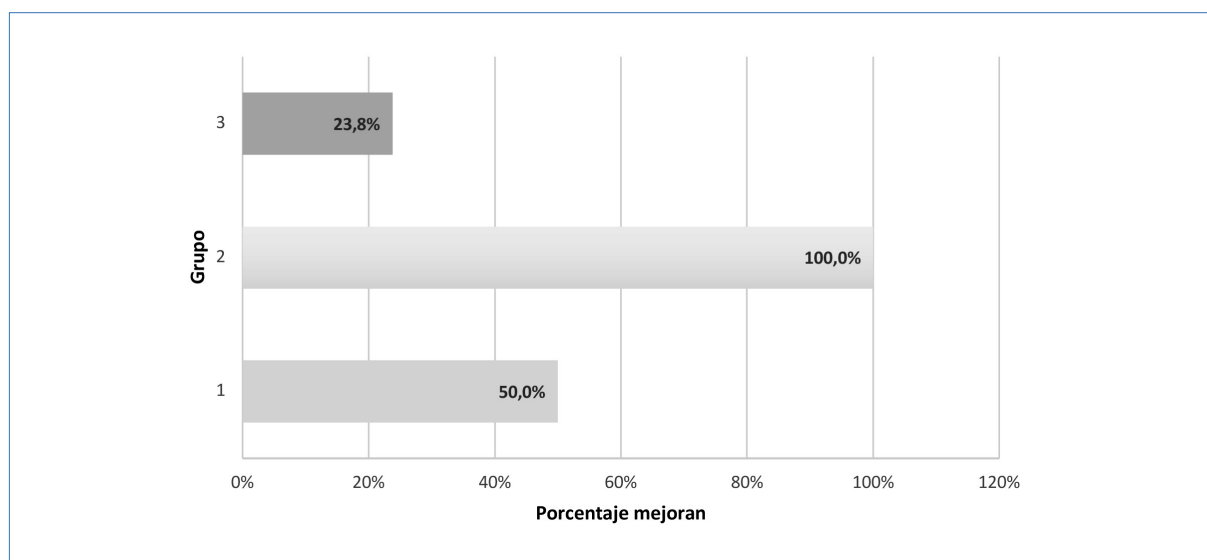


Figura 3. Mejoría de la calidad de la dieta en los grupos, a los 6 meses. Grupos: 1-Individual; 2-Taller; 3-Control.

el grupo taller grupal el 66,7% y en el grupo control “sin intervención” sólo el 44,4%. Estas diferencias no son significativas.

En cuanto a los hábitos nutricionales, se han observado en los 3 grupos cambios significativos en cuanto a la calidad de dieta mediterránea, objetivado por las puntuaciones en el cuestionario KIDMED (**Figura 3**). Estos cambios se han realizado principalmente en los ítems de consumo de una o más raciones de fruta y verduras al día, el desayuno a diario, consumir pan o cereales para desayunar, y en el menor consumo de dulces o chucherías todos los días. En el grupo taller grupal han mejorado

puntuaciones todos los pacientes, seguidos por los del grupo individual con una mejoría del 50%. En el que menos cambios se han observado ha sido en el grupo control “sin intervención”, con un 23,8%. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Otros parámetros como el realizar un desayuno completo, en el grupo individual desayunan un 25% más a los 6 meses, frente al 7,7% del grupo control “sin intervención” o el 0% del taller grupal. Sus diferencias no son significativas (**Figura 4**). En cuanto al número de comidas al día, aumenta, con diferencias significativas entre los grupos, en el grupo indi-

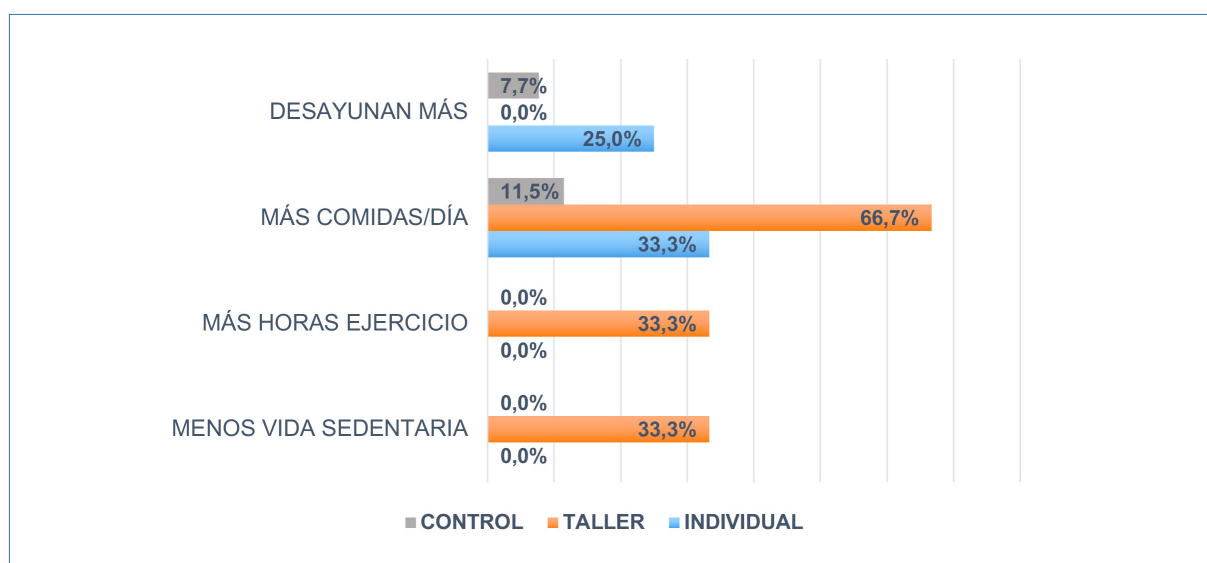


Figura 4. Mejoría de los hábitos en los grupos, a los 6 meses. Porcentaje de niños que mejoran.

vidual un 33%, en el taller grupal un 66,7% y sólo un 11% en el grupo control “sin intervención”. En las variables de más horas de ejercicio y menos vida sedentaria, sólo aumenta en el grupo taller grupal, con un 33% en ambos casos. En el resto de los grupos no se modifica. Las diferencias son estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 5).

Discusión

En España, los últimos estudios de prevalencia realizados han puesto de manifiesto una mayor frecuencia de obesidad en el sexo masculino ^(4, 21, 22). En nuestro estudio, el 66% de la muestra eran mujeres frente al 34% varones. Esta diferencia puede deberse a que las derivaciones a las consultas de atención especializada de las niñas no sólo son por el exceso de peso, sino también por el posible adelanto puberal del que se acompaña. El 68% de las niñas frente a un 35% de los niños estaban en estadio puberal. Sin embargo, sí que hemos encontrado en los niños varones un predominio de obesidad frente a sobrepeso (69,6% vs 30,4%). La media de edad fue de 11,6 años, pero los pacientes obesos tenían una edad media menor, presentando obesidad el 73,5% de los prepúberes, frente al 47,1% de los púberes, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas. Esto también podría explicar el mayor porcentaje de chicos con obesidad, porque había más proporción de niños prepúberes y hemos encontrado más rango de obesidad en la etapa prepuberal.

En este trabajo se han comparado los resultados en cuanto a cambios antropométricos y de hábitos de alimentación y de vida, tras tres formas de intervención para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en la población infantil. Valorando la distribución del número de pacientes en cada grupo de intervención, el de taller grupal tiene un número mucho menor de pacientes. Se ha ofrecido la participación en talleres grupales a familias con una motivación e interés en hacer cambios, y con compromiso para acudir a las sesiones. Este grado de compromiso hace probablemente que se pierdan o no acepten mayor número de pacientes, como se ve en otros estudios ^(23,24). También para participar en el grupo de intervención individual, se requería una implicación mayor para acudir a las visitas de seguimiento al hospital. Vivir en pueblos alejados de la capital también ha podido influir en la selección de los pacientes a un grupo u otro, aunque una de las familias que participaron en la intervención grupal vivía a 50 Km de Zaragoza.

Se han observado diferencias entre los grupos de intervención en cuanto al IMC al inicio, pero sin significación estadística. En el grupo de pacientes con controles habituales “sin intervención”, había más

niños con sobrepeso que con obesidad (53,5% vs 46,5%), al contrario que en los otros dos, en los que el porcentaje de obesidad era mayor. Relacionado con esto también podrían estar las diferencias en cuanto a hábitos de alimentación y de vida al inicio entre los grupos, con un mayor hábito de desayunar y significativamente mejor calidad de dieta mediterránea en el grupo “sin intervención”. Estas diferencias también se han observado en otros estudios ⁽²⁵⁾. Probablemente esto explique la menor motivación por parte de las familias de este grupo a una mayor implicación en el tratamiento, al no tener tanta conciencia de problema y de enfermedad en sus hijos. Al comparar la modificación de los parámetros antropométricos entre los grupos a los 6 meses, observamos que con la intervención mediante taller grupal e individual hay un mayor porcentaje de niños que mejoran su IMC comparado con el grupo “sin intervención”, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. A pesar de ser el grupo con mejor IMC al inicio, se observa una disminución del porcentaje de niños con sobrepeso y un aumento de la obesidad.

Se han observado en los 3 grupos cambios significativos en los hábitos nutricionales de los niños, objetivado por las puntuaciones en el cuestionario KIDMED, aunque con mayor mejora en el grupo taller grupal y de intervención individual que en el grupo “sin intervención”, aunque este grupo ya partía de una mejor calidad de dieta previamente. Estos cambios han sido principalmente en los ítems de consumo de una o más raciones de fruta y verduras al día, el desayuno a diario, consumir pan o cereales para desayunar, y en el menor consumo de dulces o chucherías. Esto se ha observado también en otros estudios ^(23,25). Un trabajo publicado recientemente de adolescentes del estudio Evasyon, concluye que la calidad de la dieta es un buen predictor de los cambios en la composición corporal en adolescentes con sobrepeso y obesidad que participan en un programa de tratamiento multidisciplinario basado en grupos ⁽²⁶⁾. En nuestro estudio, hubo diferencias significativas entre los grupos en el mayor número de comidas al día, disminución de la vida sedentaria y aumento de horas de ejercicio al día. Los grupos que más mejoraron fueron el de intervención taller grupal y el de seguimiento individualizado.

Existen numerosas publicaciones de programas de intervención para el abordaje del sobrepeso y la obesidad infantil, pero pocos que comparen diferentes formas de seguimiento. El trabajo de Bibiloni y colaboradores ⁽²⁵⁾ presentó los resultados sobre el estado nutricional de niños de 8 a 14 años con exceso de peso y poco activos, antes y después de una intervención nutricional con promoción de la actividad física (programa ACTIVA'T), de 6 meses de duración, en Vilafranca del Penedés (Barcelo-

na). Se compararon los resultados con un grupo control, que recibió la misma intervención nutricional y la misma frecuencia de visitas durante la intervención, pero no la de actividad física. Se observaron cambios en ambos grupos en cuanto a hábitos nutricionales, con una mayor disminución en la prevalencia de sobrepeso y obesidad y de obesidad abdominal en el grupo ACTIVA'T frente al grupo control. EL programa 'Niños en movimiento' fue una intervención realizada en 81 niños de 6 a 12 años de edad visitados en la unidad de endocrinología pediátrica del hospital materno-infantil Vall d'Hebron (Barcelona) durante los años 2005-2006 ⁽²³⁾. También se observó una disminución del IMC, un aumento de la calidad de la dieta mediterránea, a la vez que una disminución de los rasgos de ansiedad y depresión. Se compararon resultados en la evolución, pero no entre diferentes grupos. Un artículo publicado recientemente aplica este programa en la comarca de Bajo Deba (Guipúzcoa): al finalizar el programa el 88% habían mejorado su IMC, con mejoría significativa de la calidad de la dieta y sus hábitos de actividad física ⁽²⁷⁾.

Existen trabajos que comparan la intervención grupal con la intervención individual. En un trabajo realizado en Noruega se compararon cambios antropométricos y cambios psicológicos producidos en familias en las que se llevó a cabo una intervención individual, comparados con familias sometidas a una intervención grupal. Se trataba de niños obesos entre 6 y 12 años, con seguimiento durante 2 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al IMC en valor absoluto, pero sí en DE y en el perímetro abdominal a favor de la intervención familiar grupal ⁽²⁸⁾. Una revisión sistemática en el 2014, sobre la efectividad de los programas de intervención basados en actividad física y en control dietético sobre el sobrepeso y la obesidad infantil y en el adolescente, encontró 28 artículos que describían 23 programas diferentes, 6 de ellos específicamente para adolescentes. Los autores concluyeron que los programas que combinan orientación alimentaria y actividad física, se presentan como los más eficaces y recomendables en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad infantil ⁽²⁹⁾. El exceso de peso en la población pediátrica supone una complejidad terapéutica que pone de manifiesto la necesidad de crear unidades hospitalarias de obesidad infantil con equipos de atención multidisciplinar, así como programas de intervención, con protocolos unificados de actuación, a nivel individual o grupal.

Una limitación de este estudio es el hecho de que la distribución de los participantes en los diferentes grupos está determinada por la motivación del niño y de los padres, ya que la realización de los talleres grupales implica mayor tiempo y esfuerzo. Posiblemente debido a esto, el tamaño muestral en ese gru-

po de intervención se quedó reducido a 8 familias, lo que ha podido afectar la validez metodológica de las comparaciones. Como fortaleza, se trata de un estudio prospectivo, y todos los pacientes han sido seguidos por el mismo equipo sanitario, compuesto por un pediatra endocrinólogo, un residente de pediatría, y una enfermera de pediatría, que han realizado las sesiones y la evaluación y seguimiento.

Conclusiones

En este estudio, la evolución a los 6 meses de los pacientes con formas de intervención con talleres grupales o seguimiento individualizado, presentan una mejora de su IMC mayor que en el grupo con controles habituales, aunque sin diferencias significativas. En cuanto a mejoría de la dieta, mayor número de comidas al día, menos vida sedentaria y más horas de ejercicio a la semana, sí se ven diferencias significativas a favor de la intervención grupal seguida de la intervención individual. Son necesarios más estudios, con controles de seguimiento más a largo plazo y un tamaño muestral superior, para objetivar si los cambios antropométricos y de hábitos de alimentación y de vida que se consiguen con estos programas de intervención, se mantienen a lo largo del tiempo.

Conflictos de intereses

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

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-age children and adolescents. Bull WHO 2007;85:660-7.
2. Pérez-Farinos N, López-Sobaler AM, Dal Re MA, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. Estudio ALADINO 2011: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2011. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2013.

3. Ortega-Anta RM, López-Sobaler AM, Aparicio-Vizuet A, González- Rodríguez LG, Navia-Lombán B, Perea-Sánchez JM. Estudio ALADINO 2013: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2013. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2014.
4. Ortega-Anta RM, López-Sobaler AM, Aparicio-Vizuet A, Gonzalez-Rodriguez LG, Navia-Lomban B, Perea Sánchez JM. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2016.
5. Alviola PA, Nayga RM Jr, Thomsen MR; Danforth D, Smartt J. The effect of fast-food restaurants on childhood obesity: a school level analysis. *Econ Human Biol.* 2014;12:110-9.
6. Palomo-Atance E, Bahillo-Curienes P, Bueno-Lozano G, Feliu-Rovira A, Gil-Campos M, Lechuga-Sancho AM, et al. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica sobre hábitos de alimentación para la prevención de la obesidad y los factores de riesgo cardiovascular en la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2016;84(3):178.e1-7.
7. Zurriaga O, Pérez-Panadés J, Quiles-Izquierdo J, Gil-Costa M, Anes Y, Quiñones C, et al. Factors associated with childhood obesity in Spain. The OBICE study: a case-control study based on sentinel networks. *Public Health Nutr.* 2011;14(6):1105-13.
8. González-Jiménez E, Aguilar-Cordero MJ, García-García CJ, García- López P, Álvarez-Ferre J, Padilla-López CA, et al. Influencia del entorno familiar en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad en una población de escolares de Granada (España). *Nutr Hosp.* 2012;27(1):177-84.
9. Moreno LA; González-Gross M, Marcos A, Jiménez-Pavón D, Sánchez MJ, Mesana MI, et al. Promocionando un estilo de vida saludable en los adolescentes europeos mediante el ejercicio y la nutrición: El proyecto HELENA. *Selección* 2007; 16 (1):13-17.
10. Gaillard R, Felix JF, Duijts L, Jaddoe VW. Childhood consequences of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(11):1085-89.
11. Regueras-Santos L, Díaz-Moro A, Iglesias-Blázquez C, Rodríguez-Fernández C, Quiroga-González R, de Paz-Fernández JA, et al. Tratamiento de la obesidad en la consulta de endocrinología de un hospital. Influencia del índice de masa corporal de los padres. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(5):297-303.
12. Ariza C, Ortega-Rodríguez E, Sánchez-Martínez F, Valmayor S, Juárez O, Pasarín MI y Grupo de Investigación del Proyecto POIBA. La prevención de la obesidad infantil desde una perspectiva comunitaria. *Aten Primaria* 2015; 47(4):246-55.
13. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Ministerio de Ciencia e Innovación. Cataluña; 2009.
14. Lau DCW, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children (summary). *Can Med Assoc J* 2007;176(8):S1-S13.
15. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. Available at: <http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010>
16. Tanner JM. Foetus into man. Physical growth from conception to maturity (2nd ed.) Cambridge MA: Harvard University Press; 1989.
17. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61(2):381-8.
18. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents . The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
19. Merino-Merino B, González-Briones E, Aznar-Lain S, López-Chicharro J. Actividad física y salud en la infancia y la adolescencia. Guía para todas las personas que participan en su educación. Ministerio de Educación y Ciencia, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 2006:111
20. Daniels SR, Greer FR, Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122(1):198-208.

21. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Saavedra-Santana P, Peña-Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121(19):725-32.
22. Valdés-Pizarro J, Royo-Bordonada MA. Prevalence of childhood obesity in Spain: national health survey 2006-2007. *Nutr Hosp*. 2012;27(1):154-60.
23. Gussinyer S, García-Reyna NI, Carrascosa A, Gussinyer M, Yeste D, Clemente M, et al. Cambios antropométricos, dietéticos y psicológicos tras la aplicación del programa “Niños en movimiento” en la obesidad infantil. *Med Clin (Barc)* 2008;131(7):245-49.
24. Riggs K, Lozano P, Mohelnitzky A, Rudnick S, Richards J. An adaptation of family-based behavioral pediatric obesity treatment for a primary care setting: Group health family wellness program pilot. *Perm J* 2014;18(3):4-10.
25. Bibiloni MM, Fernández-Blanco J, Pujol-Plana N, Suriá-Sonet S, Pujol-Puyané MC, Mercadé-Fuentes S, et al. Reversión de sobrepeso y obesidad en población infantil de Vilafranca del Penedés: Programa ACTIVA T(2012). *Gac Sanit* 2019;33(2):197-202.
26. De Miguel-Etayo P, Moreno LA, Santabárbara J, Bueno G, Martín-Matillas M, Zapatera B, et al. Body composition changes during a multidisciplinary treatment programme in overweight adolescents: EVASYON Study. *Nutr Hosp* 2015;32(6):2525-34
27. Lizarralde-Atristain E, Herrero-García L, Del Río-Martínez P, Ibarguren-Bastarrika A, Martínez-Peña E, Arrate-Losa J, et al. Aplicación del programa “niños en movimiento” a nivel de una comarca: primeros datos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8:40-47. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Jan.441>.
28. Kokkvoll A, Grimsgaard S, Steinsbekk S, Flaestad T, Njolstad I. Health in overweight children: 2 year follow-up of Finnmark activity school-a randomised trial. *Arch Dis Child* 2015;100(5):441-8.
29. Rocha-Silva D, Martín-Matillas M, Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Delgado-Fernández M. Efectos de los programas de intervención enfocados al tratamiento del sobrepeso/obesidad infantil y adolescente. *Rev Andal Med Deporte* 2014;7(1):33-43.

Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento

GH therapy in Noonan syndrome: bibliographical review and guidelines

Atilano Carcavilla¹, Larisa Suárez-Ortega², Marta Ramón-Krauel², Begoña Ezquieta Zubicaray³, José Ignacio Labarta Aizpún⁴, Sofía Quinteiro González⁵, Amparo Rodríguez Sánchez⁶, Juan Pedro López Siguero⁷, Isolina Riaño Galán⁸, Isabel González Casado¹

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

²Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

³Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

⁴Endocrinología Pediátrica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

⁵Endocrinología Pediátrica. Complejo Universitario Insular. Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria

⁶Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

⁷Endocrinología Pediátrica. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

⁸Endocrinología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo/Oviéu, Asturias

Resumen

El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad genética debida a la hiperactivación de la vía de las RAS-MAPquinas. Una de sus características cardinales es la talla baja proporcionada de inicio postnatal. En las últimas décadas se han publicado múltiples estudios de tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en el SN con resultados discordantes. Los estudios muestran un aumento de la velocidad de crecimiento y una ganancia de talla en el primer año de tratamiento de entre 0,40 y 1,47 desviaciones estándar (DE), que tiende a atenuarse en los siguientes años. No hay

estudios controlados aleatorizados a talla adulta que permitan evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo; sin embargo, los estudios publicados muestran una ganancia de talla adulta de entre 0,6 y 1,8 DE. La edad y la talla al inicio del tratamiento, la edad de inicio puberal, la respuesta al primer año de tratamiento, la duración del tratamiento y la dosis empleada se cuentan entre los principales predictores de buena respuesta al tratamiento. Los estudios de seguimiento postcomercialización no observan un aumento del riesgo de neoplasias, aunque los datos son escasos. Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha aprobado la indicación del tratamiento con rhGH en pacientes con SN con talla baja; la presente revisión ofrece unas recomendaciones para el tratamiento con rhGH en estos pacientes basada en los datos disponibles en la literatura.

Palabras clave: *Hormona de crecimiento, Síndrome de Noonan, Rasopatías, Talla baja, Talla adulta*

Correspondencia:

Atilano Carcavilla, Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz,
Paseo de la Castellana, 261, 28046, Madrid
E-mail: atcarcavilla@gmail.com
E-mail: atilano.carcavilla@salud.madrid.org

Abstract

Noonan syndrome (NS) is a genetic disorder caused by up-regulated RAS-MAPK signaling. One of its main features is proportional postnatal growth failure. In the last decades several studies of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment on NS patients have been published with discordant results. Studies show an increase in growth velocity and a height gain in the first year of treatment from 0.40 to 1.47 standard deviation score (SDS) with a waning of the effect of rhGH therapy over time. No controlled trials reporting adult height are available. Nevertheless, among studies reporting adult height, GH therapy resulted in adult height SDS gain from 0.6 to 1.8. Age, height at treatment initiation, age at pubertal start, response to first year of treatment, treatment duration and dose are important predictors of response. Data on cancer development during rhGH treatment obtained from post-marketing studies give no cause for concern, although they are limited. Recently, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) approved rhGH treatment in NS patients with short stature; guidelines for treatment with rhGH in these patients based on the review of the literature are discussed.

Key Words: *Growth hormone, Noonan syndrome, Rasopathies, Short stature, Adult height*

Introducción

El síndrome de Noonan (SN, OMIM #163950) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante caracterizado por rasgos craneofaciales que confieren un fenotipo facial característico, cardiopatía congénita y talla baja, además de otras manifestaciones clínicas⁽¹⁻⁴⁾.

El hipocrecimiento postnatal proporcionado es una manifestación fenotípica característica del SN⁽⁵⁾. En las últimas décadas se han desarrollado varios estudios de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) encaminados a la mejoría sintomática de esta manifestación del síndrome, con resultados discordantes. El tratamiento con rhGH para la talla baja en el SN ha sido aprobada en EEUU (2007), en Suiza (2008), en Corea del Sur (2008), en Israel (2011), en Brasil (2016), en Japón (2017) y en Dinamarca (2020). En marzo de 2020 fue aprobado en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) mediante un mecanismo de reconocimiento mutuo, tras la aprobación en Dinamarca.

La presente revisión analiza los resultados de los estudios publicados hasta la fecha sobre tratamiento con rhGH en niños con SN así como los factores

predictores de buena respuesta al mismo, y ofrece unas recomendaciones para el tratamiento con rhGH en estos pacientes basada en los datos disponibles en la literatura.

El síndrome de Noonan y la familia de las rasopatías

En las últimas décadas, el conocimiento de la base genética del SN ha permitido desarrollar un marco conceptual más amplio que incluye, además del SN, otros trastornos genéticos descritos en los últimos 50 años, con importante solapamiento clínico con el SN. Se trata del síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (SNLM, OMIM # 151100, anteriormente denominado síndrome LEOPARD), el síndrome cardiofaciocutáneo (CFC, OMIM # 115150), el síndrome de Costello (SC, OMIM # 218040), la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1, OMIM # 162200), el síndrome de Legius (SL, OMIM # 611431), y el síndrome de Noonan-like con cabello anágeno suelto (SNCAS, OMIM # 607721). Todas estas entidades se deben igualmente a alteraciones en genes implicados en la vía de señalización de las RAS-MAPKinasas, motivo por el que han sido denominados colectivamente “rasopatías”⁽⁶⁾. A pesar de la aparente simplicidad de este marco, la heterogeneidad de locus y la heterogeneidad alélica hacen esta clasificación más complicada. Cada una de estas rasopatías asocian con más frecuencia cambios en algunos genes (tal es el caso de la asociación entre el síndrome de Costello y las variantes en HRAS), o incluso variantes concretas, tanto en genes habitualmente asociados a otros síndromes (como la variante p.Thr468Met en *PTPN11*, asociada al SNLM), como a genes asociados exclusivamente al síndrome en cuestión (como la variante p.Ser2Gly en *SHOC2*, la única variante establecida como patogénica en este gen, asociada al SNCAS). Sin embargo, la asociación entre las variantes en determinados genes y los fenotipos asociados no es constante, por lo que a día de hoy no se pueden clasificar las rasopatías en función del gen implicado, y todavía prevalece la clasificación tradicional basada en entidades nosológicas.

Crecimiento y desarrollo en el síndrome de Noonan

Crecimiento espontáneo en el síndrome de Noonan

Los niños con SN presentan clásicamente un hipocrecimiento postnatal proporcionado, con un peso y longitud normales al nacer. Sin embargo, en ocasiones se observa un aumento de peso al nacer que se ha atribuido a la existencia de linfedema pe-

riférico ⁽⁷⁾, y algunos autores observan mayor frecuencia de prematuridad y tamaño pequeño para la edad gestacional al nacer ⁽⁸⁾. Los pacientes presentan un deterioro de crecimiento patente durante el primer año, con un crecimiento prepuberal en el percentil 3. La maduración ósea está retrasada en dos años de media ^(9, 10), y es característico el retraso en el inicio de la pubertad con escaso estirón puberal.

La talla adulta se sitúa en promedio alrededor de -2 desviaciones estándar (DE) y un 20-50% de los adultos tienen una talla menor de -2 DE. Se han documentado tallas medias adultas en individuos europeos con SN de 153 cm para mujeres y entre 162,9 y 169,8 cm para hombres ⁽¹¹⁾. Asimismo, la altura adulta media de individuos de Norteamérica es inferior al p3 en el 54,5% de las mujeres (talla menor de 151 cm) y el 38% de los hombres (talla menor de 163,2 cm) ⁽¹²⁾.

En las últimas décadas se han podido establecer elementos de correlación entre genotipo y fenotipo en el patrón de crecimiento. Al nacimiento los pacientes con alteraciones en *RAF1* presentan un deterioro más marcado del crecimiento, mientras que aquellos con mutaciones en *KRAS* a menudo son grandes para la edad gestacional y ocasionalmente macrosómicos. Asimismo, los pacientes con variantes en *SOS1* ^(13, 14) y aquellos con SNLM ⁽¹⁵⁾ son más altos que aquellos con mutaciones en *PTPN11*, *RAF1* o *KRAS*.

Se han publicado varias gráficas de crecimiento específicas para pacientes con SN en población norteamericana ⁽¹⁰⁾, europea ⁽¹⁶⁾, brasileña ⁽¹⁷⁾ y japonesa ⁽¹⁸⁾, ninguna de ellas específicas de genotipo.

Fisiopatología del hipocrecimiento en el síndrome de Noonan

A pesar de la frecuencia de la afectación de la talla en el SN, su fisiopatología es todavía desconocida en buena medida. Las alteraciones en los genes de la vía de las RAS-MAPKinasas implicadas en el SN producen característicamente un aumento de la actividad a través de la vía de señalización, cuyo último efector a nivel nuclear es ERK1/2. Se ha propuesto que las alteraciones de crecimiento podrían deberse a una insensibilidad parcial a la hormona de crecimiento (GH) a nivel post-receptor ⁽¹⁹⁾. De hecho, muchos pacientes con SN, en particular aquellos con variantes en *PTPN11*, presentan niveles séricos normales-altos de GH asociados a niveles bajos del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF1), el mediador biológico de la GH que actúa en distintos tejidos diana, en particular en la placa de crecimiento.

Los modelos murinos reproducen un retraso de crecimiento de inicio postnatal que asocia niveles bajos de IGF1 secundarios a una hiperactivación de ERK1/2 ⁽²⁰⁾. De manera notable, la inhibición específica de la señalización de la vía de las RAS-MAPKinasas produce un incremento en los niveles de IGF1 *in vivo* e *in vitro*, que se asocia a una mejoría considerable del crecimiento ⁽²¹⁾.

Además de estos trastornos hormonales, recientes descubrimientos apuntan a un efecto directo (independiente de IGF1) de la hiperactivación de la vía de las RAS-MAPKinasas en la placa de crecimiento y en el crecimiento longitudinal ⁽⁵⁾. Es conocido que las mutaciones inactivantes en *PTPN11* son la causa de la metacondromatosis, un trastorno que asocia exóstosis múltiple y encondromas; asimismo, la activación prolongada de la vía RAS-MAPK a nivel de la placa de crecimiento se considera la responsable de las anomalías observadas en la acondroplasia. Recientemente se ha observado en el modelo de ratón *Ptpn11*^{D61G/+} un deterioro en la diferenciación de los condrocitos durante el periodo de osificación endocondral que provoca un empeoramiento del crecimiento longitudinal de los huesos. Cabe destacar que el deterioro de la placa de crecimiento fue revertido mediante la inhibición de la vía RAS-MAPK, pero no mediante el tratamiento con IGF1, aunque ambos aliviaran el defecto de crecimiento ⁽²²⁾.

Pubertad

La edad media de inicio de la pubertad se encuentra retrasada en niños con SN en comparación con la población general. Aproximadamente el 35% de los niños inician la pubertad después de los 13,5 años y el 44% de las niñas la inician después de los 13 años ⁽²³⁾. La edad media de la menarquia es de 14,6 ± 1,2 años ⁽⁹⁾.

El estirón puberal suele ser pobre, con un pico de velocidad de crecimiento bajo comparado con la media poblacional. Como consecuencia, la talla se deteriora aún más en términos relativos a partir de los 11 años en las mujeres y los 12 en varones. Dado el retraso madurativo de estos pacientes, los datos disponibles sobre talla adulta deben ser tomados con cautela ⁽¹⁷⁾. Binder y cols. obtuvieron datos de talla en 45 pacientes mayores de 25 años, pertenecientes a la cohorte de 144 pacientes publicada por Ranke en 1988 ⁽¹⁶⁾, y encontraron que la talla era mayor que la documentada como talla adulta en el estudio original (8 cm mayor en varones y 4 cm mayor en mujeres) ⁽²⁴⁾. Sus datos ilustran que algunos varones presentan crecimiento recuperador en la tercera década de la vida, y que las mujeres ganaban espontáneamente 1 DE de talla durante la segunda década de la vida, en relación con un retraso en el inicio puberal.

Manifestaciones nutricionales y alteraciones en la homeostasis energética

Los pacientes con SN pueden presentar durante los primeros dos años de vida fallo de medro con dificultad para ganar peso, tendencia al vómito, reflujo gastroesofágico, y dificultades para la alimentación que en ocasiones requieren alimentación a través de sonda nasogástrica o gastrostomía ⁽¹¹⁾. Más allá de estas dificultades, propias de los primeros años de vida, se ha documentado que los pacientes con rasopatías de todas las edades tienen menor frecuencia de sobrepeso y un índice de masa corporal más bajo que el de la población general, con compromiso no solo de la masa grasa sino también de la masa magra, a pesar de un consumo similar de macronutrientes ⁽²⁵⁾. La caracterización metabólica del modelo murino de SNLM *Ptp-n1^{flT468M/+}* observó adipogénesis reducida, gasto energético y actividad mitocondrial aumentadas, resistencia a dieta obesogénica, así como aumento de sensibilidad a la insulina ⁽²⁶⁾. En línea con este hallazgo, es conocido que los pacientes con SC presentan igualmente aumento de gasto energético ⁽²⁷⁾. En vista de las extensas implicaciones de la vía de las RAS-MAPKinasas en la homeostasis energética, cabe esperar que lleguen a identificarse otras disfunciones en procesos hormonales o metabólicos en los pacientes con rasopatías, sea de forma natural o intensificadas por los distintos tratamientos empleados ⁽¹⁾.

Tratamiento con rhGH en el síndrome de Noonan

A pesar de las múltiples experiencias de tratamiento con rhGH en el SN publicadas en la literatura no hay ningún ensayo clínico aleatorizado a talla adulta que demuestre una mejoría de la talla adulta con este tratamiento ⁽²⁸⁾. La heterogeneidad en los protocolos de tratamiento (dosis, duración, edad, criterios de inclusión) hacen difícil comparar de manera sistemática el resultado de los distintos ensayos. Hay varias revisiones narrativas publicadas al respecto ^(29,30), y solo una revisión sistemática ⁽²⁸⁾, que descartó la realización de un metaanálisis por lo limitado de los datos a talla adulta.

Los estudios pueden dividirse entre estudios observacionales postcomercialización, en general financiados por programas de seguimiento desarrollados por los laboratorios que comercializan los diversos preparados de rhGH disponibles, y ensayos clínicos, controlados o no, desarrollados de forma prospectiva o retrospectiva en grupos de pacientes seleccionados. Las tablas 1, 2 y 3 pretenden resumir los resultados de los estudios realizados hasta la fecha.

Ganancia de talla:

Resultados a corto plazo (Tabla 1)

La mayoría de estudios disponibles en la literatura provienen de estudios observacionales con un número limitado de pacientes, en la mayoría de casos sin un grupo control. El estudio de McFarlane y cols. ⁽³¹⁾ es el único ensayo clínico con controles sin tratamiento; sin embargo, los autores no especifican el método de aleatorización. La mayoría de los estudios muestran una mejoría de la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento y una ganancia de talla en DE (talla-DE) que oscila desde las 0,2 DE ⁽³²⁾ hasta 1 DE ⁽³³⁾, con un promedio cercano a las 0,5 DE ⁽³⁴⁻⁴²⁾.

Algunos de estos estudios muestran resultados parciales a 2-4 años, con disminución considerable de la mejoría anual. Los pacientes del estudio de McFarlane y cols. ⁽³¹⁾ alcanzaron una talla-DE de $-1,9 \pm 0,9$ DE partiendo de $-2,7 \pm 0,4$ DE, mientras que el grupo control se mantuvo en las $-2,5 \pm 0,8$ DE. En el estudio de Horikawa y cols. ⁽⁴³⁾ los pacientes tratados con 33 µg/kg/d aumentaron su talla-DE en 0,85 DE (IC95 0,59 - 1,12) tras 4 años, mientras que aquellos con 66 µg/kg/d la aumentaron en 1,84 DE (IC95 1,58 - 2,10).

Estudios a talla adulta (Tabla 2)

Excluyendo los estudios observacionales postcomercialización, hasta la fecha se han publicado 4 estudios a talla adulta, 5 si contamos con la experiencia de 4 pacientes documentada por Municchi y cols. en 1995 ⁽⁴⁴⁾. Ninguno de ellos cuenta con un grupo control, sino que se compara el crecimiento de los pacientes en tratamiento con las referencias clásicas de crecimiento en el SN, en su mayoría procedentes de estudios transversales sin confirmación genética y con escaso número de pacientes. El estudio de Osio y cols. ⁽⁴⁵⁾ siguió a 18 pacientes en tratamiento durante un promedio de 7,5 años y aporta datos de ganancia de talla adulta de $1,8 \pm 1,0$ DE en varones (13 cm) y $1,5 \pm 0,8$ DE en mujeres (9,8 cm). El estudio de Noordam y cols. ⁽⁴⁰⁾ obtuvo una ganancia de talla adulta de 1,3 DE en 29 pacientes, idéntica a la documentada en el más reciente de Malaquias y cols. ⁽⁴²⁾ en 17 pacientes con mutación confirmada en *PTPN11* en 15 de ellos. El estudio de Tamburrino y cols. ⁽⁴⁶⁾ tiene la peculiaridad de estudiar pacientes con rasopatías con déficit documentado de GH, a dosis de déficit clásico de GH, y obtuvo una mejoría de talla-DE de $0,58 \pm 0,87$ DE; los pacientes no tratados de una cohorte total de 33 pacientes no tenían déficit de GH y alcanzaron una talla más alta de manera espontánea.

Tabla 1. Estudios con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan sin alcanzar talla adulta.

Referencia	Estudio genético	Control	N/Perdidos	Duración (años)	Edad inicio (años)	HSDS inicio	Dosis (µg/kg/d)	HSDS 1a	ΔH-SDS 1a	V de C 1a (DE)	Resultados parciales
Thomas 1993 ⁽⁶⁸⁾	No	No	5	2,9	3,9 (2,5-6,0)	-3,3	55	-2,4	0,9	(3,1)	ΔH-SDS en 2,9a: 1,2
Cotterill 1996 ⁽⁶⁴⁾	No	10 pacientes con SN	30/6	1	8,9 ± 0,5 (4,8-13,7)	-3,01 ± 0,1	47	-2,36 ± 0,1	0,64	8,9 ± 0,3 (2,42 ± 0,32)	NO
De Schep- per 1997 ⁽³⁵⁾	No	17 pacientes con ST	23/0	1	9,4 ± 3 (5,4-14,3)	-2,3 ± 0,7	43	-1,78 ± 0,76	0,53 ± 0,46	8,5 ± 1,5	NO
Soliman 1998 ⁽⁶⁰⁾	No	20 IGHD 15 TBI 6 ST	4	1	10,5 ± 31,8 (2-16)	-2,2 ± 0,6	5	-1,45 ± 0,3	0,75	7,4 ± 0,6	NO
Noordam 2001 ⁽⁶⁶⁾	No	B A sin rhGH B	A: 8 B: 15 C: 14	4 (3er año sin rhGH) 3 3	9,5 ± 2,9 8,3 ± 3,2 10,1 ± 3,7 (5,4-17,5)	-3,2 ± 0,8 -3,4 ± 0,5 -2,9 ± 0,7	43 43 43		A+C: 0,5 ± 0,4 B: 0,5 ± 0,5	ND	ΔH-SDS en 3 a: A: 0,8 ± 7 (n = 7) B: 0,8 ± 5 (n = 10) C: 0,9 ± 9 (n = 6)
			30/7	3	9,3 ± 2,6 (4,5-14,0)	-2,7 ± 0,4	47	-2,2 ± 0,6	0,5	8,4 ± 1,7	HSDS en 3 a: -1,9 (n = 23)
			15/4	2	7,5 ± 2,5 (4,5-12,5)	-2,8 ± 0,7	25	-2,4 ± 0,7	0,4	7 ± 1,2	HSDS en 2 a: -2,2 ± 0,5 (n = 11)
Ferreira 2005 ⁽⁶⁸⁾	PTPN11	No	7+ 7-	14	12,9 ± 4 11,7 ± 3 (7,4-16,6)	-3,6 ± 1,0 -3,4 ± 1,0	47		0,30 ± 0,41 0,42 ± 0,43	6,8 ± 1,5 7,6 ± 1,9	ΔH-SDS en 3 a: 0,76 ± 0,41 (n = 4) 1,74 ± 0,10 (n = 4)
Limal 2006 ⁽⁶⁹⁾	PTPN11	No	25 prepu- beral 10 puberal	2	10,4 ± 3,1 14,7 ± 1,7	-3,3 ± 0,9	Prepuberal: 43 Puberal: 66	-2,8 ± 1,1	0,5	7,9 ± 1,6 (-2,8 ± 1,1) (-2,8 ± 0,9)	HSDS en 2 a: -2,7 ± 1,3 (n = 25)
Choi 2012 ⁽⁶⁵⁾	PTPN11, SOS1, MEK1, KRAS	No	19	1	8,4 ± 2,4 (4,4-13,2)	-2,8 ± 0,8	66	-2 ± 0,9	0,8	8,9 ± 1,6	NO

Lee 2012 ⁽⁵¹⁾	No	No	120 basal 76, 49, 31 y 17 a los 1, 2, 3 y 4 a	4	9,3 ± 3,8 (1,6-16,9)	-2,6 ± 0,7	47	-2,26	0,4	ND	HSDS en 4 a: -1,32 (n = 17)
Lee 2015 ⁽⁵²⁾	No	294 pacientes con ST	30	4	8,39 ± 3,45 (2,38-14,04)	-2,64 ± 0,96	48,85 ± 11,18	ND	0,50 ± 0,03	ND	HSDS en 4 a: -1,48 ± 0,09
Zavras 2015 ⁽⁵²⁾	<i>PTPN11, KRAS</i>	5 pacientes con IGHD	10	5	8,5 ± 3,1	-2,70 ± 0,42	41 (6d)	ND	ND	ND (-0,23)	ΔHSDS en 5 a: 0,29 ± 0,28
Siklar 2016 ⁽⁵⁷⁾	<i>PTPN11</i> : 39	37 pacientes SN	47 con GHD	3	9,8 ± 3,4 (0,08-17,83)	-3,62 ± 1,14	35	ND	0,4 ± 0,44	ND	ΔHSDS en 3 a: 0,76 ± 0,41
Jeong 2016 ⁽⁴¹⁾	<i>PTPN11, SOS1, KRAS</i> . Mutación no encontrada: 3	8 pacientes SN	15	3,3 - 6,6	7,97 ± 1,81 (5,7-11,3)	-2,64 ± 0,64	50-75(6d)	-2,13 ± 1,08	ND	8,57 ± 1,49	ΔHSDS en 3 a: 1,1
Jo 2018 ⁽⁵²⁾	<i>PTPN11, RAF1, SOS1</i> , Mutación no encontrada: 11		23	3 a	5,85 ± 2,67 (2-10)	-2,70	50-70 (6d)	-2,11	ND	8,9	ΔHSDS en 3 a: 0,35
Ozono 2018 ⁽⁵³⁾ Horikawa 2020 ⁽⁴³⁾	<i>PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, and RIT1</i>		51/3	4 a	6,57 ± 2,42 6,06 ± 2,25 (3,1-10,8)	-3,24 ± 76 -3,25 ± 0,71	33 (25) 66 (26)	-2,40 -1,78	0,84 1,47	ND	ΔHSDS en 4 a: 0,85 1,84

HSDS 1a: Talla al final del primer año de tratamiento en DE para la población de referencia. ΔH-SDS 1a: Incremento de talla al final del primer año de tratamiento en DE para la población de referencia. V de C 1a: Velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento en cm/año, entre paréntesis en DE para la población de referencia. HSDS: talla en DE para la población de referencia. ΔH-SDS: Incremento de talla en DE para la población de referencia. ST: Síndrome de Turner. TBI: Talla baja idiopática. IGHD: deficiencia idiopática de GH.

Tabla 2. Estudios postcomercialización con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan a talla adulta.

Referencia	Diseño	Estudio genético	Duración (años)	Edad inicio (años)	HSDS inicio	Dosis (µg/kg/d)	ΔHSDS 1a	Edad (años)/ Criterio talla adulta	Talla adulta	Δ talla adulta
Kirk 2001 ⁽⁴⁹⁾	Observacional KIGS	No	5,3	10,2 ± 3,3	-2,9 ± 0,7	40 ± 20	0,4	♂ >17 ♀ >15 VC <2,5 cm/a	(n=10) ♂ 159,9 cm (-2,2 SDS) ♀ 147,2 cm (-2,5 SDS)	3,1 cm (0,8 DE)
Raaijmakers 2008 ⁽⁵⁰⁾	Observacional KIGS	No	7,59	10,17	-3,24	34	0,54	♂ >17 ♀ >15 VC <2 cm/a	(n=24) ND	0,61 DE
Romano 2009 ⁽²³⁾	Observacional NCGS	No	5,6 ± 2,6	11,6 ± 3,0	-3,5 ± 1,0 ♂ -3,2 ♀ -3,8	47	ND	♂: EO ≥16 ♀: EO ≥14 (proyectada en el 30%)	(n = 64) ♂ -2,0 SDS ♀ -2,3 SDS media total: -2,1 ± 1,0 SDS	1,4 DE ♂ 8,9 cm (1,2 DE) ♀ 10,0 cm (1,5 DE)
Ranke 2019 ⁽⁴⁸⁾	Observacional KIGS	No	>3	9,6 (4,6-14,6)	♂ -3,3 ♀ -3,7	37 (24-53)	ND	♂: EO >16 ♀: EO >14 VC <2 cm/a	(n = 140) ♂ -1,3 SDS (n = 74) ♀ -1,3 SDS (n = 66)	♂ 1,2 DE ♀ 1,3 DE

HSDS: talla en DE para la población de referencia. HSDS 1a: talla al final del primer año de tratamiento en DE para la población de referencia. n: número de pacientes evaluados con talla adulta o talla próxima a talla adulta. Δ talla adulta: ganancia media de talla al llegar a talla adulta, calculada como DE para la población de referencia o su equivalente en centímetros. ND: no disponible.

Estudios observacionales postcomercialización (Tabla 3)

Los estudios observacionales se vienen desarrollando desde los años 80, y existe controversia acerca de su validez a la hora de valorar la eficacia del tratamiento. Entre sus ventajas hay que destacar que aportan un gran número de casos, proporcionan información a largo plazo, constituyen una representación de la heterogeneidad en la actuación médica (por ejemplo, en la dosis) y reflejan la situación de la "vida real" ⁽⁴⁷⁾. Los tamaños muestrales que manejan permiten realizar estudios de regresión múltiple para intentar detectar qué variables ayudan a predecir una mejor respuesta al tratamiento ⁽⁴⁸⁾, abordaje impracticable en los ensayos clínicos publicados. Entre sus limitaciones hay que destacar que las dosis empleadas, el tiempo de tratamiento, o los controles realizados no siguen un protocolo establecido, sino las costumbres y usos de cada clínico. En general, en estos estudios no hay referencia al tipo de defecto molecular subyacente, ni a las malformaciones asociadas, factores ambos que pueden influir decisivamente en la respuesta al tratamiento. En muchos de ellos, la edad a la que se considera alcanzada la talla adulta es inferior a la deseable, o desconocida.

El primero de los estudios del programa KIGS (*Pfizer International Growth Database*), desarrollado con pacientes de Reino Unido, obtuvo unos resultados decepcionantes con un incremento medio de la talla adulta de 0,8 DE. Se trataba de una cohorte de solo 10 pacientes, tratados durante una media de 5,3 años, y que empezaron el mismo a una edad relativamente tardía ⁽⁴⁹⁾. El segundo estudio, publicado por Raaijmakers y cols, obtuvo datos de talla adulta en 24 pacientes que habían sido tratados durante una media de 7,59 años, con una ganancia de talla-DE de 0,61 DE ⁽⁵⁰⁾. El más reciente y amplio de los estudios del programa KIGS, publicado en 2019, describe una cohorte de 140 pacientes tratados hasta una talla próxima a talla adulta ⁽⁴⁸⁾. Los varones alcanzaron una talla de 163,7 cm (-2,0 DE) y las mujeres de 149,5 cm (-2,5 DE), con un incremento de talla-DE de 1,1 en hombres y 1,3 DE en mujeres, y una duración media de tratamiento de 6,8 y 6,3 años respectivamente.

El estudio observacional del *National Cooperative Growth Study* (NCGS) publicado por Romano y colaboradores en 2009 ⁽²³⁾ estudió a 252 pacientes con SN y obtuvo datos de talla próxima a talla adulta de 65. La ganancia media de talla en estos pacientes fue de 1,4 DE, lo que equivale a 8,9 cm en mujeres y 10 cm en varones. Los autores compararon además estos datos con la respuesta al tratamiento en 3007 pacientes con déficit de GH idiopático y 1378 con síndrome de Turner, en los que la

ganancia de talla en desviaciones estándar fue de 1,7 y 1,2 DE respectivamente.

El programa ANSWER (*American Norditropin Studies: Web-Enabled Research*), iniciado en 2002 en EEUU, publicó un primer informe de resultados en 2012 en el que analizó datos de 120 pacientes al inicio del tratamiento, 76 al final del primer año, 49 tras el segundo, 31 al tercero y 17 al cuarto año con una mejora de -2,65 a -1,32 DE ⁽⁵¹⁾. Sólo 7 pacientes fueron seguidos durante los 4 años, obteniéndose en estos una mejora de 1,27 DE. Tres años después se publicaron los resultados de la combinación del programa ANSWER y el programa *NordiNet International Outcome Study* (IOS), lanzado en 2006 en Europa ⁽⁵²⁾ y los compararon con la respuesta al tratamiento en el síndrome de Turner; en este caso disponían de datos de 27 pacientes desde el primer hasta el cuarto año. El incremento de talla-DE fue de 0.42 ± 0.06 DE en el primer año, incrementándose a 1.14 ± 0.13 DE al final del cuarto año (frente a 0.50 ± 0.03 y 1.03 ± 0.04 respectivamente en el síndrome de Turner). En los 4 años de tratamiento se pasó de un 80% de pacientes con talla baja < -2DE a un 23%. Más recientemente se ha publicado un nuevo informe del resultado del programa ANSWER y el Estudio NordinetIOS que reúne datos de efectividad del tratamiento en 266 pacientes, y de seguridad en 412 ⁽⁵³⁾. Los resultados detallados sobre eficacia están pendientes de ser publicados, pero reviste especial interés los datos sobre seguridad en una cohorte tan amplia de pacientes. No parece que haya riesgos destacables, y los efectos secundarios son similares en población europea y estadounidense, a pesar de que la dosis en EEUU es considerablemente más alta.

Factores pronósticos de ganancia de talla

Edad al inicio

El inicio precoz del tratamiento con rhGH en el SN parece relacionarse con una mayor ganancia de talla en estudios tanto a corto plazo como a talla adulta, como se ha demostrado en otras indicaciones ⁽⁵⁴⁾.

Lee y cols. observaron una correlación negativa entre edad al inicio del tratamiento y ganancia de talla durante el primer y el segundo año de tratamiento ⁽⁵⁵⁾, y en general mejores resultados a 4 años cuanto menor era la edad de inicio ⁽⁵²⁾. Los estudios más recientes de Ozono y cols. ⁽³³⁾, y su extensión a 4 años ⁽⁴³⁾, muestran una mayor ganancia de talla cuando el tratamiento se inicia a una edad más precoz.

Varios estudios a talla adulta muestran que un inicio precoz del tratamiento, y una larga duración del

Tabla 3. Estudios independientes con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan a talla adulta.

Referencia	Diseño	Estudio genético	Duración (años)	Edad inicio (años)	HSDS inicio	Dosis (µg/kg/d)	ΔHSDS 1a	Edad (años)/ Criterio talla adulta	Talla adulta	Δ talla adulta
Municchi 1995 ⁽⁴⁴⁾	Observacional	No	3,6	13,5	<3, (-1,15 SDSR)	24 el 1º año 38 el 2º y 3º	ND	ND	n = 4 (♀) 149,2 cm	0,6 SDSR
Osio 2005 ⁽⁴⁵⁾	Ensayo clínico no controlado	No	7,5	7,7	-3,1 ± 0,5	33	0,8±0,4	19,5 ± 1,5	(n = 18) ♂ 174,5 ± 7,8 cm (-0,9 ± 1,2 SDS) ♀ 157,7 ± 4,7 cm (-1,6 ± 0,8 SDS)	♂ 13,0 cm (1,8 ± 1,0 SDS) ♀ 9,8 cm (1,5 ± 0,8 SDS)
				8,6	-2,7 ± 0,4	66		VC <1 cm/a		
Noordam 2008 ⁽⁴⁶⁾	Ensayo clínico no controlado	<i>PTPN11</i> (22+) <i>SOS1</i> (1+) <i>BRAF</i> (1+)	6,4	11,0	-2,8	50	0,5	1 año tras suspender GH VC <2 cm/a	n = 29) ♂ 171,3 cm ♀ 151,3 cm media total: -1,5 SDS	1,3 SDS
Tamburrino 2015 ⁽⁴⁶⁾	Estudio longitudinal	Sí (<i>PTPN11</i>)	9,3 ± 4,0	6,9 ± 3,6	-2,8 ± 0,8	35	ND	VC <1 cm/a	-2,2 ± 0,7 SDS	0,6 SDS
Malaquias 2019 ⁽⁴²⁾	Estudio longitudinal retrospectivo	Sí	5,1 ± 2,0	11,4 ± 3,4	-3,4 ± 0,8	47	0,4±0,3	VC <1 cm/a	-2,0 ± 0,7 SDS	1,3 ± 0,7 SDS

HSDS: talla en DE para la población de referencia. HSDS 1a: talla al final del primer año de tratamiento en DE para la población de referencia. n: número de pacientes evaluados con talla adulta o talla próxima a talla adulta. Δ talla adulta: ganancia media de talla al llegar a talla adulta, calculada como DE para la población de referencia y su equivalente en centímetros. SDSR: talla en DE para referencia específica de SN de Ranke. ND: no disponible.

mismo, se asocian a un mejor resultado^(23, 40, 45). La menor duración del tratamiento, y su inicio a una mayor edad podrían explicar los resultados más modestos de algunos estudios como el de Kirk y cols.⁽⁴⁹⁾, iniciado a una edad media de 10,2 años y con 5,3 años de duración, frente los de Osio y cols.⁽⁴⁵⁾, iniciado a una edad media de 8,1 años y con una duración de 7,5 años. Osio y cols. también observaron que tanto el incremento en talla-DE el primer año como la ganancia de talla-DE hasta el inicio de la pubertad eran mayores cuanto menor era la edad al inicio del tratamiento. Los niños menores de 8 años mostraron una ganancia de talla hasta el inicio de la pubertad ($2 \pm 0,5\text{DE}$) significativamente mayor que aquellos mayores de 8 ($0,9 \pm 0,4\text{DE}$, $p < 0,001$).

La edad de inicio de la pubertad parece ser uno de los factores implicados, de manera que a mayor duración de tratamiento prepuberal con rhGH y mayor talla (talla-DE) en el momento del inicio puberal, mejores resultados de talla adulta^(23, 40). Limal, sin embargo, muestra una ganancia de talla similar a 2 años en pacientes puberales y prepuberales, aunque el escaso número de pacientes en edad puberal del ensayo limita el alcance de esta observación⁽³⁹⁾.

Sexo

No hay datos suficientes para demostrar una diferencia en la respuesta a la rhGH en hombres y mujeres con SN. Mientras que Osio y cols. observaron una mayor ganancia de talla-DE adulta en hombres que en mujeres (1,8 frente a 1,5), Romano y cols.⁽²³⁾ y Ranke y cols.⁽⁴⁸⁾ observaron lo contrario (1,5 frente a 1,2 y 1,3 frente a 1,1 DE respectivamente) en sendos estudios observacionales. Una observación común es que las niñas tienden a ser más bajas que los niños al inicio del tratamiento, lo que podría atribuirse a un sesgo en favor de la selección de varones para el inicio de tratamiento⁽⁵⁶⁾. Llama la atención que esa diferencia usando referencias nacionales desaparece al usarse referencias específicas del SN, lo que podría sugerir que las niñas con SN tienen una afectación más marcada de la talla que los varones, o que las tablas de referencia adolecen del mismo sesgo de inclusión que los estudios observacionales sobre rhGH en el SN⁽⁴⁸⁾.

Atenuación del efecto

La mayoría de los estudios muestran una atenuación de la respuesta al tratamiento a lo largo de los años, como ocurre en otras indicaciones. Los estudios muestran un incremento considerable de la velocidad de crecimiento durante el primer año, que declina progresivamente en los siguientes años^{(31,}

32, 49, 50, 57, 58). En el reciente estudio de Horikawa y cols se reproduce esta tendencia a perder efecto, tanto a una dosis de $33 \mu\text{g/kg/d}$ como a $66 \mu\text{g/kg/d}$ ⁽⁴³⁾. Cabe destacar que, en la mayoría de los casos, la velocidad de crecimiento en DE (VC-DE) se mantuvo por encima de 0, y en todo momento superior a la basal. La única excepción a esta tendencia decreciente es el estudio observacional a 4 años de Lee y cols.⁽⁵¹⁾ en el que la menor ganancia de talla-DE se produjo en el primer año. En este estudio la dosis aumentó de $47 \mu\text{g/kg/d}$ el primer año a $59 \mu\text{g/kg/d}$ el cuarto año de tratamiento, mientras que en la mayoría de los estudios la dosis no sube de un año para el siguiente. De hecho, una posible solución a esta pérdida de efectividad podría ser aumentar la dosis a lo largo del seguimiento, como se ha propuesto en el síndrome de Turner⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, dada la naturaleza observacional del estudio de Lee y cols, la recogida transversal de datos, y el tamaño muestral decreciente a lo largo del seguimiento (120 al inicio del estudio y 17 al final del cuarto año), esta tendencia diferente podría deberse a limitaciones metodológicas. En cualquier caso, la correlación entre la talla adulta y la respuesta al primer año de tratamiento de algunos estudios observacionales sugiere que una respuesta vigorosa inicial predice un buen resultado a largo plazo⁽⁴⁸⁾.

Dosis

Los estudios a talla adulta o cercanos a talla adulta no identifican diferencias en el resultado en función de la dosis empleada. En particular Osio y cols. compararon el efecto del tratamiento a 33 y $66 \mu\text{g/kg/d}$ sin observar diferencias en el crecimiento prepuberal ni en los resultados a talla adulta, con lo que los autores consideraban que una dosis de $33 \mu\text{g/kg/d}$ es suficiente para obtener buenos resultados. Cabe destacar sin embargo que se trataba de un estudio no aleatorizado y sin enmascaramiento. Más recientemente Horikawa y cols.⁽⁴³⁾ compararon el efecto del tratamiento a 33 y $66 \mu\text{g/kg/d}$ en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego a 4 años demostrando una significativa mayor ganancia de talla-DE con la dosis más alta (1,84 DE frente a 0,85 DE). Aunque el estudio no se prolonga hasta talla adulta representa un argumento a favor del uso de dosis más altas en pacientes con respuesta ineficaz, o a favor del aumento gradual de la dosis para evitar la pérdida de efecto mencionada. No obstante, en el grupo de $66 \mu\text{g/kg/d}$ hasta 12 pacientes presentaron valores de IGF1 por encima de +2 DE, frente a dos pacientes en el grupo de $33 \mu\text{g/kg/d}$; también en el grupo con mayor dosis se observó un mayor avance de la edad ósea. Si bien el uso de dosis tan elevadas es inusual en nuestro medio, se trata de una dosis no tan infrecuente en EEUU. Las causas para esta diferente práctica de prescripción no están claras y se extienden al resto de indicacio-

nes de rhGH, sin que haya claras diferencias en la frecuencia de efectos secundarios entre ambas pautas de tratamiento ⁽⁵³⁾.

Genotipo

Los estudios orientados a identificar la influencia del genotipo en la respuesta a rhGH clásicamente han comparado la respuesta de pacientes con y sin alteraciones en *PTPN11*. Varios estudios han documentado una peor respuesta a 1-3 años en los pacientes con variantes en *PTPN11* ^(19, 38, 39, 41). Esta observación es consistente con el papel de SHP2 como regulador negativo del receptor de GH, con lo que su activación constitucional conferiría una insensibilidad parcial a la GH. Sin embargo, el estudio de Choi y cols. ⁽⁵⁵⁾ no observó diferencias entre pacientes con y sin mutación en *PTPN11* tras un año a 66 µg/kg/d. Los estudios a talla adulta tampoco han demostrado esas diferencias ⁽⁴⁰⁾, e incluso Malaquias y cols. ⁽⁴²⁾ observaron mejor respuesta en los pacientes con variantes en *PTPN11*. Por un lado, el escaso tamaño muestral y las limitaciones metodológicas de estos estudios hacen difícil extraer conclusiones. Por otra parte, ahora sabemos que en el grupo de pacientes "PTPN11 negativos" hay múltiples causas genéticas diferentes, algunas de ellas con correlación importante con el crecimiento y posiblemente con la respuesta a la rhGH. Recientemente Jo y cols. ⁽³²⁾ intentaron comparar la respuesta al tratamiento entre pacientes con mutaciones en *PTPN11*, *RAF1* y *SOS1* y un grupo de pacientes sin mutaciones en 5 genes (*PTPN11*, *RAF1*, *SOS1*, *BRAF* y *KRAS*), y encontraron que los pacientes sin mutación identificada crecían mejor que cualquiera de los 3 grupos con variantes ⁽³²⁾. De nuevo el inconveniente de usar un grupo sin mutaciones como control es que se desconoce qué se está comparando.

Tamburrino y cols. ⁽⁴⁶⁾ compararon la respuesta al tratamiento en pacientes con SN debido a alteraciones en *PTPN11* y pacientes con SNCAS debido a la variante p.Ser2Gly en *SHOC2*, observando una mejor respuesta en los pacientes con la alteración en *SHOC2* que aquellos con cambios en *PTPN11* ⁽⁴⁶⁾, si bien el tamaño muestral era escaso, los pacientes con alteración en *SHOC2* partían de peor talla y eran más jóvenes, y los autores no especifican la duración del tratamiento en cada grupo.

Estatus del eje somatotropo

Los pacientes con SN tienen con frecuencia bajos niveles de IGF1 y el tratamiento con rhGH tiende a normalizarlos en paralelo a una mejoría de la talla-DE (33, 60). Sin embargo, no se ha demostrado que los niveles de IGF1 sean buenos predictores de la

respuesta al tratamiento ⁽⁶¹⁾. Dos estudios han investigado la respuesta al tratamiento con rhGH en pacientes con SN con diagnóstico de déficit de GH. El estudio de Tamburrino y cols. ⁽⁴⁶⁾ observó que los pacientes deficitarios, tratados con dosis de déficit clásico de GH, obtenían una mejoría de la talla-DE que les situaba en percentiles normales para el SN, pero bajos para las referencias nacionales, lo que sugiere que el déficit de GH no es la única explicación de la talla baja en estos pacientes, y que las dosis de déficit son insuficientes para normalizar la talla en ellos. Zavras y cols. ⁽⁶²⁾ compararon la respuesta al tratamiento con rhGH a 36 µg/kg/d en 5 pacientes con SN con déficit de GH y 5 pacientes con déficit idiopático de GH. Hallaron una leve mejoría de talla-DE en los pacientes con SN, significativamente menor que la observada en pacientes con déficit idiopático de GH.

Datos de seguridad

Tratamiento con rhGH y riesgo oncológico

Los pacientes con SN tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer, que en la actualidad se estima en 8 veces el de la población general ⁽⁶³⁾. Entre las neoplasias descritas se encuentran tanto los gliomas como los tumores disembrionarios neuroepiteliales, la leucemia aguda linfoblástica, el neuroblastoma y el rabdomiosarcoma, así como la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y síndromes mieloproliferativos parecidos a la LMMJ. Algunas variantes genotípicas se asocian al desarrollo de neoplasias en el SN y requieren una vigilancia estrecha; tal es el caso de la sustitución p.Thr73Ile y las sustituciones en el codón p.Asp61 en *PTPN11*, que se asocian a LMMJ. Aunque de manera menos clara, los cambios p.Glu139Asp y p.Met504Val en *PTPN11* también se han asociado con mayor frecuencia a neoplasias en el SN. También asocian más riesgo de neoplasias la sustitución p.Thr58Ile en *KRAS*, y las variantes en el gen *CBL*, ambas asociadas a una mayor frecuencia de LMMJ ⁽⁶⁴⁾.

Strullu y cols. ⁽⁶⁵⁾ observaron que la frecuencia de LMMJ en estos pacientes puede ser más alta de lo que se pensaba previamente, y de hecho podría ser responsable de algunos casos de mortalidad perinatal sin diagnóstico, si bien el estudio basa sus conclusiones en una muestra de pacientes remitidos para estudio onco-hematológico ⁽⁶⁵⁾. Los pacientes característicamente presentan esta neoplasia hematológica en los primeros 7 meses de vida, a menudo en el periodo neonatal. Cabe destacar que, en su muestra de 22 pacientes supervivientes a una LMMJ, dos desarrollaron una segunda neoplasia.

En la actualidad se considera que el tratamiento con rhGH no aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias en pacientes sin factores de riesgo de malignidad. En pacientes con síndromes de predisposición al cáncer, los datos disponibles no permiten concluir si el tratamiento con rhGH aumenta o no el riesgo de desarrollar neoplasias, por lo que se considera que su uso debe considerarse críticamente de manera individualizada, y requiere de un seguimiento apropiado ⁽⁶⁶⁾. A pesar de que hay casos descritos en la literatura ^(45, 67-69), los ensayos clínicos y los estudios postcomercialización no han identificado un aumento de la frecuencia de neoplasias en pacientes con SN tratados con rhGH. Aun así, debe recordarse que no hay estudios a largo plazo específicamente diseñados para evaluar el desarrollo tardío de neoplasias en pacientes con SN tratados con rhGH.

Tratamiento con rhGH y cardiopatía congénita

Los efectos del tratamiento con rhGH en la función y anatomía cardíaca de pacientes con SN han sido evaluados en dos estudios prospectivos específicamente diseñados para este propósito, sin encontrar motivos de preocupación. Cotterill y cols. evaluaron el grosor de la pared ventricular tras un año de tratamiento sin observar empeoramiento, si bien excluyeron a pacientes con grosor ventricular superior a 1 cm ⁽³⁴⁾. Noordam y cols. no encontraron empeoramiento tras 4 años de tratamiento, y su muestra incluyó un paciente con miocardiopatía hipertrófica obstructiva ⁽⁷⁰⁾. Horikawa y cols. no hallaron mayor frecuencia de efectos adversos cardiovasculares en los pacientes con dosis de 66 µg/kg/d frente a aquellos con 33 µg/kg/d tras 4 años de tratamiento, y los efectos adversos identificados (taquicardia, fibrilación auricular, síndrome de Wolf-Parkinson-White y extrasístoles ventriculares) fueron considerados leves y probablemente no relacionados con el tratamiento con rhGH ⁽⁴³⁾.

Los datos obtenidos en ensayos clínicos a largo plazo ^(40, 45) y los estudios postcomercialización ^(23, 48, 50) tampoco identifican un empeoramiento de la función miocárdica atribuible al tratamiento.

Tratamiento con rhGH en otras rasopatías

En la actualidad son escasos los datos de pacientes con rasopatías distintas del SN tratados con rhGH. Tamburrino y cols. ⁽⁴⁶⁾ estudiaron 88 pacientes con rasopatías y diagnosticaron déficit de GH (dos test farmacológicos con pico inferior a 10 ng/mL) en 33 de ellos (25 pacientes con SN, 1 con CFC, y 7 con SNCAS). Estos 33 pacientes recibieron tratamiento con rhGH por una media de 6,76 años, y 16 de ellos alcanzaron talla adulta. Los pa-

cientes con rasopatías distintas del SN venían representados fundamentalmente por los pacientes con SNCAS por el cambio p.Ser2Gly en *SHOC2*, y como se ha comentado la ganancia de talla-DE fue mayor en los pacientes con SNCAS que en los pacientes con SN por alteraciones en *PTPN11*. Este subgrupo de rasopatías, relacionado con alteraciones en *SHOC2* y *PPP1CB*, reviste especial interés porque en ellos es particularmente frecuente el retraso del crecimiento y se ha documentado con frecuencia déficit de GH ^(71, 72), así como un componente de insensibilidad a la GH ⁽⁷³⁾. Aparte de la experiencia de Tamburrino, hay casos documentados de buena respuesta a la rhGH en pacientes con SNCAS ^(73, 74). Cabe entonces preguntarse si de cara a la indicación de tratamiento con rhGH los pacientes con SNCAS deben considerarse pacientes con una rasopatía distinta del SN, o pacientes con SN por una alteración en *SHOC2* o *PPP1CB*. En el caso de los pacientes con SNCAS y aquellos con SNLM, variantes del SN en ocasiones indistinguibles del SN antes de la llegada de los estudios genotípicos, esta cuestión resulta particularmente pertinente.

No hay estudios del impacto de la rhGH en pacientes con CFC, y la única indicación aprobada en este grupo de pacientes es el déficit de GH ⁽⁷⁵⁾. Por último, los pacientes con SC por alteraciones en *HRAS*, en los que también se han descrito casos de déficit de GH ^(76, 77), representan un tipo de rasopatía con un elevado riesgo de cáncer (hasta un 17%) y con elevada frecuencia de miocardiopatía hipertrófica ⁽⁷⁸⁾. En ellos el tratamiento con rhGH debe ser considerado con especial cautela, como ilustran los casos descritos de neoplasias y empeoramiento de miocardiopatía hipertrófica en pacientes tratados con rhGH ^(79, 80).

Recomendaciones para el tratamiento con rhGH en el síndrome de Noonan

Elaborar una guía para el tratamiento con rhGH en el SN exige en cualquier caso recordar que los datos disponibles son escasos y en ocasiones contradictorios, y las conclusiones que se pueden extraer a día de hoy son susceptibles de ser revisadas y mejoradas conforme se desarrollen nuevos estudios. En ese sentido cabe destacar que a medida que se publiquen cohortes más numerosas y mejor documentadas los elementos de correlación entre genotipo y fenotipo que actualmente asumimos pueden modificarse o incluso rectificarse, de la misma forma que pueden emerger correlaciones nuevas. De manera genérica, los datos disponibles en la literatura médica hacen razonable atender las siguientes recomendaciones:

En los pacientes con SN el tratamiento con rhGH debe ser considerado de manera individual y con una actitud crítica.

Edad: Es aconsejable el inicio precoz del tratamiento para obtener mejores resultados. Sin embargo, la frecuencia de déficits nutricionales durante los dos primeros años de vida y el riesgo aumentado de síndromes mielodisplásicos hacen aconsejable diferir su inicio hasta los 3-4 años de edad.

Talla: No todos los pacientes con SN tienen talla baja, ni la van a tener como adultos. Se ha documentado una recuperación estatural espontánea de hasta 1 DE en relación con retraso puberal. Los ensayos clínicos publicados incluyen pacientes con tallas menores de -2 DE, aunque hay datos que sugieren una mejor respuesta cuanto menor es la talla al inicio del tratamiento.

Patología asociada: La miocardiopatía hipertrófica no debe ser considerada una contraindicación absoluta del tratamiento, si bien hay pocos datos de pacientes afectados sometidos a tratamiento y de iniciarse es aconsejable un seguimiento estrecho. En los pacientes con antecedentes de neoplasias, así como aquellos con variantes de alto riesgo (p. Thr73Ile y las sustituciones en el codón p.Asp61 en *PTPN11*, p. Thr58Ile en *KRAS*, y las variantes en el gen *CBL*) la indicación de iniciar tratamiento debe ser evaluada con especial cuidado, y de iniciarse tratamiento es recomendable un seguimiento estrecho. La escoliosis requerirá seguimiento cercano porque podría empeorar durante el tratamiento. La situación nutricional debe ser abordada y las deficiencias calóricas resueltas antes de iniciar un tratamiento.

Dosis: La dosis recomendada de inicio es de 33 µg/kg/d, pero si la respuesta no es apropiada podrá incrementarse hasta un máximo de 66 µg/kg/d, con especial atención a los niveles de IGF1, el metabolismo hidrocarbonado y otros datos de efectos adversos del tratamiento. Probablemente en la tradición de prescripción de nuestro medio es prudente no sobrepasar la dosis de 50 µg/kg/d, si bien la dosis deberá individualizarse según la respuesta, los valores de IGF1, y la dosis total. Si la respuesta no es adecuada tras 1-2 años de tratamiento a pesar de usar dosis elevadas, buen cumplimiento del tratamiento y ausencia de comorbilidad se deberá considerar suspenderlo, dado que la respuesta empeora con el tiempo de tratamiento.

Genotipo: El estudio genotípico con paneles con todos los genes implicados hasta el momento sigue sin encontrar una causa para cerca del 20-30% de los pacientes con SN. Para concluir que un paciente tiene estudio genético negativo sería deseable que se hubieran descartado alteraciones en todos los genes descritos hasta la fecha. Los pacientes con diagnóstico clínico confirmado con estudio genético negativo deberían ser también candidatos para recibir tratamiento, aunque en esos casos se-

ría deseable disponer de la evaluación por parte de un experto clínico con experiencia en rasopatías y mantener una actitud crítica y atenta a lo largo del seguimiento.

Conclusiones

La aprobación del tratamiento con rhGH en el paciente con SN con problemas de crecimiento por parte de las agencias reguladoras europea y española abre una nueva etapa en el abordaje sintomático de estos pacientes. Si bien los datos disponibles en la literatura sugieren una ganancia significativa de talla adulta con el tratamiento, no debe olvidarse que hasta la fecha no hay ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones metodológicas que demuestren la eficacia del mismo. Los datos de seguridad obtenidos en los estudios postcomercialización son tranquilizadores, aunque no se dispone de estudios controlados a largo plazo que evalúen la seguridad del tratamiento. Por todo ello, el tratamiento con rhGH en el SN debería ser considerado en cada paciente de modo individual, y con una actitud atenta y vigilante mientras el mismo se mantenga.

Conflictos de intereses

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

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr Rev.* 2018;39(5):676-700.
2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet.* 2013;381(9863):333-42.
3. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 126(4):746-59.
4. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, et al. [Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options]. *An Pe-*

- diatr (Barc). 2020. Published online May 31, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.008>.
5. Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(1):67-73.
6. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19(3):230-6.
7. Miller M, Motulsky AC. Noonan syndrome in an adult family presenting with chronic lymphedema. *Am J Med*. 1978;65(2):379-83.
8. Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):641-50.
9. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 1992;67(2):178-83.
10. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet*. 1986;30(3):150-3.
11. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Paton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Child*. 2007;92(2):128-32.
12. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003;123A(1):68-71.
13. Zenker M, Horn D, Wieczorek D, et al. SOS1 is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Med Genet*. 2007;44(10):651-6. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.051276>. Epub 2007 Jun 23.
14. Ko JM, Kim JM, Kim GH, Yoo HW. PTPN11, SOS1, KRAS, and RAF1 gene analysis, and genotype-phenotype correlation in Korean patients with Noonan syndrome. *J Hum Genet*. 2008;53(11-12):999-1006.
15. Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, et al. LEOPARD syndrome: a variant of Noonan syndrome strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2013;66(5):350-6.
16. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr*. 1988;148(3):220-7.
17. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(11):2700-6.
18. Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, et al. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res*. 2016;79(4):543-8.
19. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5377-81.
20. De Rocca Serra-Nédélec A, Edouard T, Tréguer K, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants inhibit insulin-like growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyperactivation, which contributes to short stature. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(11):4257-62.
21. Nakamura T, Gulick J, Pratt R, Robbins J. Noonan syndrome is associated with enhanced pERK activity, the repression of which can prevent craniofacial malformations. *Proc Natl Acad Sci U A*. 2009;106(36):15436-41.
22. Tajan M, Pernin-Grandjean J, Beton N, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants impair ERK-dependent chondrocyte differentiation during endochondral bone growth. *Hum Mol Genet*. 2018;27(13):2276-89.
23. Romano AA, Dana K, Bakker B, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2338-44.
24. Binder G, Grathwol S, von Loeper K, et al. Health and quality of life in adults with Noonan syndrome. *J Pediatr*. 2012;161(3):501-5.e1.
25. da Silva FM, Jorge AA, Malaquias A, et al. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am J Med Genet A*. 2016;170(6):1525-31.
26. Tajan M, Batut A, Cadoudal T, et al. LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutation confers leanness and protection from diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(42):E4494-503.

27. Leoni C, Onesimo R, Giorgio V, et al. Understanding Growth Failure in Costello Syndrome: Increased Resting Energy Expenditure. *J Pediatr*. 2016;170:322-4.
28. Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):167-76.
29. Carcavilla A, López-Siguero JP, Ezquieta B. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. *Rev Esp Endocrinol Pediátrica*. 2014;5(1):12-28. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatria.pre2014>.
30. Noonan JA, Kappelgaard A-M. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):157-66.
31. MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1953-6.
32. Jo KJ, Kim YM, Yoon JY, et al. Comparison of effectiveness of growth hormone therapy according to disease-causing genes in children with Noonan syndrome. *Korean J Pediatr*. 2019;62(7):274-80.
33. Ozono K, Ogata T, Horikawa R, et al. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2018;65(2):159-74.
34. Cotterill AM, McKenna WJ, Brady AF, et al. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2291-7.
35. De Schepper J, Otten BJ, François I, et al. Growth hormone therapy in pre-pubertal children with Noonan syndrome: first year growth response and comparison with Turner syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1997;86(9):943-6.
36. Noordam C, Van der Burgt I, Sengers RC, Delemarre-van de Waal HA, Otten BJ. Growth hormone treatment in children with Noonan's syndrome: four year results of a partly controlled trial. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2001;90(8):889-94.
37. Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, et al. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. *Endocr J*. 2004;51(1):61-8. . doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.61>.
38. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonça BB, Jorge AA. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5156-60.
39. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):300-6.
40. Noordam C, Peer PGM, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):203-8.
41. Jeong I, Kang E, Cho JH, et al. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):26-30.
42. Malaquias AC, Noronha RM, Souza TTO, et al. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height in Patients with PTPN11 Mutations Related to Noonan Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):252-61.
43. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. Published online April 9, 2020.
44. Municchi G, Pasquino AM, Pucarelli I, Cianfarani S, Passeri F. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height. *Horm Res*. 1995;44(4):164-7.
45. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2005;94(9):1232-7.
46. Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(11):2786-94.

47. Ranke MB. Noonan syndrome: growth to growth hormone - the experience of observational studies. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:36-40.
48. Ranke MB, Lindberg A, Carlsson M, Camacho-Hübner C, Rooman R. Treatment with Growth Hormone in Noonan Syndrome Observed during 25 Years of KIGS: Near Adult Height and Outcome Prediction. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(1):46-55.
49. Kirk JM, Betts PR, Butler GE, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Child.* 2001;84(5):440-3.
50. Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(3):267-73.
51. Lee PA, Ross J, Germak JA, Gut R. Effect of 4 years of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome in the American Norditropin Studies: Web-Enabled Research (ANSWER) Program® registry. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):15.
52. Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naïve patients enrolled in the NordiNet® International Outcome Study and the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015(1):17.
53. Sävendahl L, Polak M, Backeljauw P, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet® IOS and ANSWER Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4730-42.
54. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1936-41.
55. Choi JH, Lee BH, Jung CW, et al. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(6):388-93.
56. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner 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.* 2017;87(1):30-41.
57. Şıklar Z, Genens M, Poyrazoğlu Ş, et al. The Growth Characteristics of Patients with Noonan Syndrome: Results of Three Years of Growth Hormone Treatment: A Nationwide Multicenter Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(3):305-12.
58. Thomas BC, Stanhope R. Long-term treatment with growth hormone in Noonan's syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1993;82(10):853-5.
59. van Teunenbroek A, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Yearly stepwise increments of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome. Dutch Working Group on Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):4013-21.
60. Soliman AT, Rajab A, el Zalabany M, alSalmi I, Fattah MA. Defective growth hormone (GH) secretion and short-term treatment in Noonan syndrome. *Indian J Pediatr.* 1998;65(5):741-9.
61. Noordam C, van der Burgt I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(1):53-9.
62. Zavras N, Meazza C, Pilotta A, et al. Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr.* 2015;41:71.
63. Kratz CP, Franke L, Peters H, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1392-7.
64. Villani A, Greer M-LC, Kalish JM, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017;23(12):e83-e90.
65. Strullu M, Caye A, Lachenaud J, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2014;51(10):689-97.
66. Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, et al. Risk of Neoplasia in Pediatric Patients Receiving Growth Hormone Therapy--A Report From

- the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2192-203.
67. McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(1):195-201.
68. Bangalore Krishna K, Pagan P, Escobar O, Popovic J. Occurrence of Cranial Neoplasms in Pediatric Patients with Noonan Syndrome Receiving Growth Hormone: Is Screening with Brain MRI prior to Initiation of Growth Hormone Indicated? *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):423-6.
69. Jacquinet A, Bonnard A, Capri Y, et al. Oligoastrocytoma in LZTR1-related Noonan syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020;63(1):103617.
70. Noordam C, Draaisma JM, van den Nieuwenhof J, van der Burgt I, Otten BJ, Daniels O. Effects of growth hormone treatment on left ventricular dimensions in children with Noonan's syndrome. *Horm Res.* 2001;56(3-4):110-3.
71. Mazzanti L, Cacciari E, Cicognani A, Bergamaschi R, Scarano E, Forabosco A. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: a new syndrome? *Am J Med Genet A.* 2003;118A(3):279-86.
72. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009;41(9):1022-6.
73. Takasawa K, Takishima S, Morioka C, et al. Improved growth velocity of a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair (NS/LAH) without growth hormone deficiency by low-dose growth hormone therapy. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(10):2425-9.
74. Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, et al. GH Therapy and first final height data in Noonan-like syndrome with loose anagen hair (Mazzanti syndrome). *Am J Med Genet A.* 2013;161A(11):2756-61.
75. Pierpont MEM, Magoulas PL, Adi S, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1149-62.
76. Stein RI, Legault L, Daneman D, Weksberg R, Hamilton J. Growth hormone deficiency in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004;129A(2):166-70.
77. Legault L, Gagnon C, Lapointe N. Growth hormone deficiency in Costello syndrome: a possible explanation for the short stature. *J Pediatr.* 2001;138(1):151-2.
78. Kerr B. The Clinical Phenotype of Costello Syndrome. In: Zenker M, ed. *Noonan Syndrome and Related Disorders. A Matter of Deregulated Ras Signaling. Monographs in human genetics.* Karger; 2009:83-93.
79. Kobayashi D, Cook AL, Williams DA. Progressively worsening hypertrophic cardiomyopathy in a child with newly diagnosed Costello syndrome while receiving growth hormone therapy. *Cardiol Young.* 2010;20(4):459-61.
80. Kerr B, Einaudi MA, Clayton P, et al. Is growth hormone treatment beneficial or harmful in Costello syndrome? *J Med Genet.* 2003;40(6):e74.

Hiperplasia suprarrenal congénita debida a déficit de 21-hidroxilasa: a propósito de una nueva mutación en el gen *CYP21A2*

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a novel mutation of the *CYP21A2* gene

Laura García Alonso¹, Antía Fiel Costas², Carmen Lourdes Rey Cordero³, Pilar Fernández Eire⁴

¹ *Pediatría. Hospital de Pontevedra. Pontevedra*

² *Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra*

³ *Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra*

⁴ *Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra*

Resumen

El déficit de 21-hidroxilasa (21-OHD) causante de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones del gen *CYP21A2*. Se describe el caso de una paciente afecta de 21-OHD clásico, que presenta en heterocigosis compuesta las mutaciones c.652-2A>G (IVS5-2A>G) y c.1119-1G>A (IVS8-1G>A). Esta última no ha sido descrita previamente asociada a la patología.

Palabras clave: *Hiperplasia suprarrenal congénita, Mutación, gen CYP21A2*

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) is an autosomal recessive disease due to mutations of the *CYP21A2*

gene. We report the case of a woman with a classic 21-OHD, and with c.652-2A>G (IVS5-2A>G) and c.1119-1G>A (IVS8-1G>A) mutations in compound heterozygosity. The later, has not been described in association with the disease, previously.

Key Words: *Congenital adrenal hyperplasia, Mutation, CYP21A2 gene*

Sr. Director:

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) (ONIM:201910) es una enfermedad monogénica de herencia autosómica recesiva producida por un fallo en la estereoidogénesis. La forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa (21-OHD) se debe a mutaciones del gen *CYP21A2*, los alelos se heredan de los padres portadores y las mutaciones *de novo* en el transcurso de la gametogénesis son excepcionales. El análisis molecular del gen *CYP21A2* permite confirmar el diagnóstico, identificar portadores y realizar diagnóstico prenatal ⁽¹⁾. Se describe el caso de una paciente afecta de 21-OHD clásico, que presenta en heterocigosis compuesta las mutaciones c.652-2A>G (IVS5-2A>G) y c.1119-1G>A (IVS8-1G>A), esta última no ha sido descrita previamente asociada a la patología.

Correspondencia:

Laura García Alonso
Pediatría

Hospital de Pontevedra, Praza da Curtidoira, 2, 4F, 36003,
Pontevedra, Tel: 670520920
E-mail: laura14_01_88@hotmail.com

Se trata de una recién nacida mujer que ingresó en la UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) al nacimiento tras detección de genitales ambiguos. Era una segunda gestación a término de padres no consanguíneos que cursó sin incidencias. En la exploración física se observó clitoromegalia, un seno urogenital y labios mayores escrotalizados sin gónadas palpables (Prader V)⁽²⁾. El estudio hormonal reveló unos niveles elevados de 17 hidroxiprogesterona (127,63 ng/mL). Se solicitó cariotipo con resultado normal (46,XX) y ecográficamente se apreciaban imágenes compatibles con hidrometrocolpos visualizándose ovarios. Tras confirmación con resonancia magnética de los hallazgos radiológicos previos (agenesia del 1/3 externo vaginal no comunicante con la cavidad abdominal), se obtuvo el consentimiento informado y se procedió al estudio molecular del gen *CYP21A2*.

El ADN se sometió a PCR para la amplificación específica del gen *CYP21A2* en dos fragmentos superpuestos: el fragmento 1 extendido del promotor al exón 6 y los iniciadores utilizados para la amplificación fueron 5'-GACTGCCATTTCTCTCTGAGACAA-3' y 5'-GCATCTCCACGATGTGA-3'. El fragmento 2 se extendió desde el exón 3 hasta el extremo 3'UTR del gen *CYP21A2* y los iniciadores utilizados fueron 5'-TGTCCTGGGAGACTACTCC-3' y 5'-ACCTCTCGACCCCAGTATGACT-3'. Los productos de PCR se purificaron y ambas cadenas se sometieron a secuenciación de Sanger con cebadores internos que cubren el gen completo, tanto exones como intrones, usando el kit 'BigDye terminator' y se procesaron en el analizador de ADN 3730 xl (Applied Biosystems, Foster City, CA EE.UU.). El estudio molecular del gen *CYP21A2* puso de manifiesto dos mutaciones en heterocigosis: c.652-2A>G (IVS5-2A>G) y c.1119-1G>A (IVS8-1G>A). En el estudio genético paterno se halló la mutación c.652-2A>G (IVS5-2A>G) ya descrita⁽³⁾ y, en el materno, la mutación c.1119-1G>A (IVS8-1G>A). Las predicciones in silico del defecto de esta última indican que probablemente se trate de una mutación patogénica severa. Se trata de un genotipo muy infrecuente, pues no presenta alteración recurrente en ninguno de los dos alelos y en ambas alteraciones implican a nucleótidos que forman parte de las secuencias consenso para el procesamiento del ARN mensajero. En el estudio de secuenciación no se encontró ninguna otra alteración o variante. Dado que los alelos presentaban alteraciones patogénicas se confirmó genéticamente un déficit de 21-OH forma clásica.

Ante la sospecha de HSC forma clásica a los 3 días de vida se inició tratamiento con hidrocortisona (19 mg/m²/día) y 9-alfa-fluorhidrocortisona (0,025 mg/día) con buena evolución clínica. La paciente se sometió a cirugía correctora a los 15 meses de edad (Figura 1) realizándose clitoroplastia y vaginoplastia

con buenos resultados funcionales y cosméticos (Figura 2).

La incidencia de HSC para las formas clásicas en recién nacidos es de 1/10.000-1/20.000⁽¹⁾. Los objetivos de la detección precoz de HSC mediante el cribado metabólico neonatal son anticiparse a la detección de una crisis de pérdida salina, evitar la incorrecta asignación de sexo y diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples^(4,5). Aparte de aportar la confirmación genotípica y posibilitar el asesoramiento genético, la caracterización molecular de los pacientes con HSC por deficiencia de 21-OH posibilita establecer una estrecha relación entre los hallazgos moleculares y el fenotipo o grado de severidad de la presentación clínica. Dicha relación entre genotipo/fenotipo es muy intensa ya que la severidad de los signos clínicos depende del grado de déficit enzimático determinado por el tipo de afectación molecular derivada de ambos alelos, y el análisis de correlación genotipo-fenotipo solo puede hacerse sobre los pacientes completamente genotipados. El fenotipo viene condicionado por el alelo más leve; las mutaciones graves pueden encontrarse en fenotipos graves y leves⁽⁶⁾. En las formas graves ambos alelos presentan mutaciones severas, pero en las formas no clásicas, e incluso crípticas, podemos encontrar que ambos alelos presenten mutaciones leves o incluso uno con mutación leve y otro grave⁽⁷⁾.

La detección temprana de formas virilizantes neonatales de HSC es importante, ya que el tratamiento adecuado implica una evolución clínica más favorable. La sospecha se confirma mediante el diagnóstico genético, que se debe extender a los familiares de primer grado lo cual por una parte permite el genotipado correcto del caso índice⁽⁸⁾. El consejo genético es necesario en el contexto familiar de las formas clásicas, pero en las formas menos severas de la enfermedad, permite detectar pacientes portadores de mutaciones graves en heterocigosis, que pueden ser transmitidas a la descendencia.

Aunque continúa siendo un tema polémico, desconociendo los efectos a largo plazo y proponiendo que el tratamiento sea solo realizado en centros de referencia en familias afectas, es posible evitar la virilización de un feto femenino mediante el tratamiento prenatal corticoideo iniciado antes de la octava semana de gestación, de ahí la importancia del diagnóstico prenatal y de la necesidad de consulta preconcepcional⁽⁸⁾.

En conclusión, se ha presentado el caso de una paciente mujer con dos mutaciones en heterocigosis compuesta del gen *CYP21A2*; una de ellas, c.1119-1G>A (IVS8-1G>A), no ha sido descrita previamente. La evolución clínica de la paciente indica que se trata de una mutación severa, responsable de un



Figura 1. Exploración física previa a la cirugía.



Figura 2. Exploración física tras cirugía correctora.

fenotipo grave; sin embargo, será necesaria la descripción de nuevos casos y el estudio in vitro de la nueva alteración para establecer mejor el grado de severidad de dicha mutación.

Conflictos de intereses

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

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133-60.
2. Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw Hill; 2009. p. 583-608.
3. Taboas M, Gomez Acuna L, Scaia MF, Bruque CD, Buzzalino N, Stivel M, Ceballos NR, Dain L. Functional studies of p.R132C, p.R149C, p.

M283V, p.E431K, and a novel c.652-2A>G mutations of the *CYP21A2* gene. PLoS One 2014;9:e92181.

4. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(7): 2014-20.
5. Belgorosky A, Marino R, Rivarola M. Molecular analysis of the 21-hydroxylase gene. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58(2):247.
6. Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz-Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, et al. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. Prenat Diagn 2006; 26 (12): 1172-8.
7. Ezquieta B, Santomé L, Barrio R, Barrionuevo JL, López-Siguero JP, Oliver A et al. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify apparently mild CYP21A2 alleles which associate salt-wasting disease. Prenat Diagn. 2010;30(8):758-63.
8. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365:2125-36.

Agranulocitosis inducida por metimazol en una adolescente que presenta diabetes tipo 1 e hipertiroidismo

Methimazol-induced agranulocytosis in a girl with type 1 diabetes and hyperthyroidism

Alejandra Vomero¹, Federico Garafoni², Stefano Fabbiani², Noelia Speranza²,
Magdalena Schelotto³, Valentina Díaz¹, Loreley García¹

¹*Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.*

²*Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.*

³*Centro Hemato-oncológico Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay*

Resumen

Introducción. Se estima que 25% de los pacientes con una enfermedad autoinmune específica pueden desarrollar otra durante su vida. El hipertiroidismo se presenta en 1,3% de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Estas cifras si bien son bajas son significativamente mayores que la población pediátrica general. Se recomienda el tratamiento médico inicial con metimazol. **Objetivo.** Notificación del caso clínico de una paciente de 13 años diabética tipo 1 e hipertiroides que presentó una agranulocitosis y generó dificultades de diagnóstico etiológico y manejo terapéutico. **Caso clínico:** Adolescente de 13 años, sexo femenino, en su historial se destacaba ser afectada de diabetes mellitus tipo 1 e hipertiroidismo en tratamiento con metimazol. In-

gresó por un cuadro de ectima gangrenoso en el contexto de una neutropenia febril severa. En este caso si bien se plantearon posibles causas infecciosas o autoinmunes, el hecho de que mejorara los recuentos de neutrófilos al suspender el metimazol sugiere fuertemente la relación causal del fármaco con la neutropenia. **Discusión:** Los efectos adversos de los fármacos antitiroideos son más frecuentes en la población pediátrica. La agranulocitosis puede aparecer en un 0,3 a 0,6% de los casos. Requiere la suspensión del tratamiento médico farmacológico ya que existe la posibilidad de eventos de sensibilidad cruzada entre los diferentes fármacos antitiroideos.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Hipertiroidismo, Enfermedad de Graves Basedow, Neutropenia, Agranulocitosis

Abstract

Introduction. About 25% of patients with an autoimmune disease will develop a second disorder. Hyperthyroidism is present in 1.3% of type 1 diabetics, a low rate but significantly higher than in the general pediatric population, and methimazol is recommended as an initial treatment. **Case report.** A

Correspondencia:

Alejandra Vomero

Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Juan Manuel Blanes 1347, 11400, Montevideo, Uruguay, Tel: (+598) 0991126

E-mail: alvomero@internet.com.uy

E-mail: alvomero2@gmail.com

13-year-old female patient with history of type 1 diabetes and hyperthyroidism treated with methimazol presented with agranulocytosis, complicating its etiologic diagnosis and therapeutic management. She was admitted with ecthyma gangrenosum-like lesions in the course of a severe febrile neutropenia. In this case, while the different infectious and autoimmune causes were considered, the fact that methimazol discontinuation significantly improved neutrophil counts suggested a drug-related etiology for the neutropenia. **Discussion.** Antithyroid adverse events are more frequent in the pediatric population, and agranulocytosis can develop in 0.3-0.6% of the cases. It requires discontinuation of treatment to prevent cross-sensitivity to different antithyroid drugs.

Key Words: *Diabetes mellitus, Hyperthyroidism, Graves disease, Neutropenia, Agranulocytosis*

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad crónica endocrinológica más frecuente en la edad pediátrica. Diferentes procesos patogénicos están involucrados en los distintos tipos de DM e incluyen déficit de la secreción o acción de la insulina. La DM tipo 1 autoinmune (DM1) es la entidad más frecuente en niños, niñas y adolescentes representando más del 90 % de los casos. Es secundaria a la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos de causa inmunológica lo que determina deficiencia en la secreción de insulina⁽¹⁻⁴⁾.

El hipertiroidismo es un síndrome clínico, producido por una secreción excesiva de hormona tiroidea. En 95% de los casos en este grupo etario es secundario a la enfermedad de Graves (EG); patología autoinmune secundaria a anticuerpos estimulantes de receptor de hormona tiroestimulante (TSH); estos anticuerpos si bien se detectan en la mayoría de los pacientes, pueden ser negativos en algunos casos. En su etiopatogenia están implicados diversos factores que interaccionan entre sí en diferente grado: la susceptibilidad genética, factores endógenos y ambientales. Asocia bocio difuso, hipertiroidismo, oftalmopatía infiltrativa (exoftalmos) y dermopatía (mixedema pretibial). La clínica es variable e incluye pérdida de peso, temblor, taquicardia, palpitaciones, aceleración del crecimiento lineal, pérdida de mineralización ósea y dificultades escolares⁽⁵⁻⁷⁾. Otras causas infrecuentes de hipertiroidismo que se han observado en niños son el bocio tóxico unimodular (Enfermedad de Plummer), el carcinoma hipertiroides hiperfuncionante, tiroiditis aguda supurada y tiroiditis subaguda. El hipertiroidismo debido al exceso de secreción de tirotrópina es infrecuente⁽⁸⁾.

La asociación de DM1 y enfermedades tiroideas se presenta habitualmente en pacientes genéticamente predispuestos, como son los portadores del haplotipo HLA-DR3. De manera similar ambas son más frecuentes en la adolescencia, y su prevalencia es creciente⁽⁸⁻¹⁰⁾. Se estima que el 25% de los pacientes con una enfermedad autoinmune específica pueden desarrollar otra durante su vida. La enfermedad tiroidea autoinmune (TAI) es el trastorno autoinmune más frecuentemente asociado con DM1. La prevalencia de hipotiroidismo entre los pacientes con DM1 es dos veces mayor que la población general (9,8 vs 4,6%) y el hipertiroidismo se presenta en hasta 1,3% de pacientes con DM1. Estas últimas cifras si bien bajas son significativamente mayores que la población pediátrica general^(3, 11-14).

En la mayoría de los pacientes pediátricos con DM1 e hipertiroidismo, la concomitancia de las 2 patologías si bien se asocia con la presencia de complicaciones agudas de la diabetes como cetoacidosis diabética e hipoglucemias no determina un mal control metabólico a largo plazo, así como tampoco un aumento de los requerimientos de insulina. Con respecto al hipertiroidismo este es subclínico, o bien se manifiesta con pocos signos o síntomas clínicos^(3, 15, 16). La DM1 y la EG pueden ser parte de un síndrome poliglandular autoinmune (SPA). Los síndromes SPA son condiciones caracterizadas por la asociación de 2 o más trastornos órgano específicos. Su diagnóstico debe ser considerado en pacientes que manifiesten 2 o más endocrinopatías autoinmunes. Su presentación clínica suele ocurrir en etapas y se manifiesta de forma inicial como una enfermedad endocrina de etiología autoinmunitaria, y tras unos meses o incluso años, van apareciendo otras, que no siempre son endocrinas, con lo cual se confirma el diagnóstico. El tipo III presenta concurrencia de enfermedad tiroidea autoinmune con DM, anemia perniciosa o una enfermedad autoinmune no endocrina como vitíligo, alopecia, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide o enfermedad celíaca, en ausencia de insuficiencia adrenal primaria. La asociación de DM1 con EG es esporádica^(15, 17-19).

El tratamiento del hipertiroidismo inicial, de mantenimiento y a largo plazo es complejo; la mayoría de los endocrinólogos pediátricos recomiendan el tratamiento médico inicial con fármacos antitiroideos. Teniendo en cuenta que el propiltiouracilo (PTU) puede desencadenar fallo hepático grave; existe en la actualidad consenso en que el metimazol (MTZ) es el tratamiento del hipertiroidismo en niñas, niños y adolescentes. Los efectos adversos de los fármacos antitiroideos son más frecuentes en la población pediátrica que en los adultos pudiendo llegar al 20 a 30 % de los casos y en un 90 % aparecen en los primeros 3 meses de tratamiento. La

mayoría son efectos secundarios leves y en un 2 a 5% los efectos adversos son graves que obligan a suspender la medicación ⁽⁵⁻⁷⁾.

El objetivo de esta comunicación es la notificación del caso clínico de una paciente de 13 años diabética tipo 1 e hipertiroidea que presentó una agranulocitosis y generó dificultades de diagnóstico etiológico y manejo terapéutico.

Caso clínico

Paciente de, 13 años sexo femenino. Entre sus antecedentes personales destacaba ser afecta de DM1 diagnosticada a los 14 meses e hipertiroidismo desde los 12 años en tratamiento con metimazol 7,5 mg/día. Sin antecedentes familiares a destacar. Comenzó una semana previa a la consulta con lesión macular en labio inferior, eritematosa, pequeña, dolorosa, con parestesia local que posteriormente se ulceró. Concomitantemente fiebre de hasta 39,5 °C diaria. Al examen físico al ingreso se constató un buen estado general. Temperatura axilar 37,5 °C. Normocoloreada, bien hidratada y perfundida. A nivel de labio inferior presentaba una úlcera redondeada en sacabocado de aproximadamente 1 cm de diámetro con bordes sobre elevados eritematosos cubierta de una costra seca de color negro, edema perilesional, discreto edema de hemicara izquierda, sin elementos patológicos a destacar en el resto del examen físico (Figura 1).

En la analítica de laboratorio se destacaba: hemograma con hemoglobina 11,5 mg/dL, leucocitos 2000/mm³, número absoluto de neutrófilos de 200



Figura 1. Ectima gangrenoso. Úlcera redondeada en sacabocado con bordes sobreelevados eritematosos cubierta de una costra seca de color negro, edema perilesional.

mm³ y de plaquetas de 273 000/mm³; PCR 107 mg/dL; glicemia 230 mg/dL; cetonemia negativa; gasometría venosa con pH 7,41 / Hco3 24 / BE 0; ionograma con Na 130 mEq/L, K 4 mEq/L; hepatograma con GOT 21 U/L, GPT 13 U/L y GGT 17 U/L.

Ingresó con juicio clínico de ectima gangrenoso en el contexto de una neutropenia febril severa. Se inició tratamiento antibiótico con ceftazidime, amikacina y clindamicina. Recibió una dosis de 300 mcg de factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos (G-CSF). Permaneció ingresada 14 días, con buena evolución clínica (Figura 2). Se obtuvieron dos hemocultivos siendo ambos negativos. Se realizó hemograma de control posterior que informó neutrófilos 1600/mm³. En cuanto a la causa de la neutropenia se plantearon como posibles diagnósticos: origen infeccioso, si podía corresponder a un fenómeno autoinmune o si podría tratarse de una neutropenia farmacológica. Se otorgó alta a domicilio luego de finalizado el tratamiento antibiótico, con recuento de neutrófilos en rango normal. Se recibieron los anticuerpos anti-neutrófilos negativos.



Figura 2. Ectima gangrenoso. Seguimiento.

En control posterior a la semana se constató paciente asintomática (Figura 3), se realizó hemograma que mostró Leucocitos 2000/mm³, Neutrófilos 320/mm³ por lo cual ingresa nuevamente. Se decide suspender el metimazol. Como complicación durante el reingreso posterior a la suspensión del fármaco presentó clínica de tirotoxicosis iniciándose tratamiento con propranolol. Se realizó en la evolución radioyodo como tratamiento definitivo de su hipertiroidismo. Se realizaron controles hematológicos regulares posteriores. No reiteró alteraciones hematológicas.



Figura 3. Ectima gangrenoso. Evolución favorable de la lesión.

Discusión

Se define neutropenia como un descenso en el número absoluto de neutrófilos segmentados y cayados en sangre periférica. Esta puede ser leve cuando el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es de 1000-1500/ μ L moderada entre 500-1000/ μ L y severa un RAN menor de 500/ μ L. El RAN menor de 200/ μ L se denomina agranulocitosis y constituye un trastorno hematológico grave caracterizado por una reducción severa y selectiva de los neutrófilos circulantes que puede determinar riesgo vital ⁽²⁰⁾.

La disfunción del sistema inmunológico en pacientes neutropénicos los predispone a una amplia variedad de infecciones como la ectima gangrenosa que consiste en una úlcera necrótica cubierta de una escara de color negro grisáceo. Cuando esta lesión aparece en el contexto de una neutropenia febril es generalmente un signo de infección severa e invasiva; *Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno más frecuentemente identificado. Es necesario obtener hemocultivos y biopsias cutáneas de ser posible para cultivo. Debe iniciarse tratamiento sistémico empírico de amplio espectro que incluya cobertura para *P. aeruginosa*. En este caso clínico no se logró aislamiento de ningún agente microbiano y recibió tratamiento con triple plan antibiótico lo que permitió una buena cobertura de los agentes etiológicos probables ^(21, 22).

La paciente presentó una buena evolución clínica a pesar de cursar una enfermedad grave y que presentaba comorbilidades como la diabetes. Los me-

canismos de interacción entre diabetes e infección no están totalmente aclarados. Dentro de las alteraciones posibles se ha descrito: compromiso de la barrera epitelial, disminución de la función de los neutrófilos, quimiotaxis leucocitaria y fagocitosis, así como disminución de la producción de citoquinas y alteración de la producción y función del complemento. Diversos estudios sugieren que la deficiencia de insulina produce compromiso de la inmunidad y que la hiperglucemia determina disfunción inmunológica además de modificar la virulencia de algunos patógenos. Estas alteraciones se modificarían al lograr un buen control metabólico ⁽²³⁻²⁵⁾.

La persistencia de neutropenia en la evolución de la paciente asintomática hizo poco probable su origen infeccioso. La presencia de anticuerpos antineutrófilos negativos aleja la posibilidad de una causa autoinmune si bien no la descarta totalmente dado la baja sensibilidad del estudio. La larga evolución de su DM1 hace poco probable su vinculación con esta alteración hematológica. Se ha descrito la asociación entre DM1 y neutropenia que podría aparecer en el inicio de la DM1 y remitir posteriormente en forma espontánea. En 2013, Valle A y cols. informaron que la reducción de neutrófilos circulantes en los primeros años de la enfermedad podría acompañar a la fase de destrucción autoinmune pancreática. En 2014, Saygin C y cols. reportaron un caso de neutropenia asociada con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) en un paciente adulto portador de DM1. Recientemente, Wintrob ZA y cols. en 2017, y Cui y cols. en 2018, comunicaron que la insulina podría influir en la hematopoyesis al interferir en el inicio de la enfermedad con la producción de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y del factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

La neutropenia inducida por fármacos es la segunda causa de neutropenia luego de la etiología infecciosa. En este caso clínico la paciente recibía como tratamiento antitiroideo metimazol. Este fármaco actúa bloqueando la síntesis de hormonas tiroideas T3 y T4 interfiriendo así en la incorporación del yodo en los residuos tirosil de la tiroglobulina lo que reduce la concentración de yodo inorgánico disminuyendo la formación de los precursores de las hormonas tiroideas di-yodotirosina y tiroxina. Es un fármaco con gran absorción en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 93%. Presenta una amplia distribución, baja unión a proteínas plasmáticas, alcanza una concentración máxima a la hora y se concentra activamente en la tiroides. Su metabolización es hepática y se excreta por la orina y bilis, presentando una vida media de 5-6 horas. Dentro de sus efectos adversos, se describe la mielotoxicidad. Se ha comunicado agranulocitosis que

si bien; suele producirse durante las primeras semanas del tratamiento, puede manifestarse varios meses después del inicio del fármaco y tras su reintroducción, por lo que se recomienda una monitorización estrecha del hemograma antes y después del inicio de su administración. El tiempo de recuperación de la agranulocitosis descrita en estudios con un reporte de 114 casos fue de 13 ± 7 días, sin diferencias entre el grupo que recibió factor estimulador de colonia y el que no. En otra serie la media de duración fue 5,5 días con un rango entre 1 y 20 días. La aparición de otras reacciones adversas mielotóxicas es poco frecuente ^(30, 31).

En este caso, si bien se plantearon posibles causas infecciosas o autoinmunes, el hecho de que mejorara los recuentos de neutrófilos al suspender el metimazol sugiere fuertemente la relación causal del fármaco en la neutropenia. Una vez tomada la decisión de prescribir medicamentos la monitorización clínica de los posibles eventos adversos mediante farmacovigilancia intensiva debe formar parte de la práctica clínica. La notificación de estos eventos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia es fundamental para conocer la epidemiología y la toma de decisiones en la gestión de los riesgos relacionados con los medicamentos. Se trata de una ciencia que implica un conjunto de actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. La misma tiene como objetivo mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos y dispositivos médicos, entre otros ⁽³²⁾.

Todo efecto adverso (EA) constituye cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Mientras que la reacción adversa a un medicamento (RAM) implica el EA y relación de causalidad con el mismo ⁽³³⁾. El algoritmo de Karch y Lasagna es uno de los instrumentos de evaluación más utilizados para establecer la causalidad de una RAM; intenta establecer una asociación a partir de los datos de secuencia temporal, antecedentes conocidos y reportados de ese evento, efecto de la retirada, efecto de reexposición y la existencia de explicaciones alternativas. Cada uno de estos elementos se marca como presentes o ausentes y de acuerdo al resultado final obtenido el EA se podrá establecer como una RAM definida, probable, posible o condicional. Este tipo de análisis es propio de la farmacología clínica como especialidad y específicamente de la farmacovigilancia. El clínico debe conocer de su existencia y su utilidad, pero no necesariamente debe ser

parte de su ejercicio clínico diario. Si es una responsabilidad inherente a su ejercicio profesional mantener una actitud alerta y de sospecha ante eventos clínicos "fuera de los esperados" durante o luego de un tratamiento farmacológico ⁽³⁴⁾.

Siguiendo una línea de razonamiento planteada por la secuencia de eventos antes definida (Karch y Lasagna), se puede apreciar en la historia clínica analizada una posible secuencia temporal. En este caso la paciente inició el tratamiento con metimazol un año previo aproximadamente al evento reportado, a dosis de 7,5 mg/día. Si bien en ficha técnica de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) así como de la *Food and Drug Administration* (FDA) indican que el mismo se suele presentar en las primeras semanas del tratamiento con una frecuencia de 0,3 al 0,6%, otras fuentes reportan que dicho evento puede ocurrir incluso en los primeros tres meses, estableciendo una leucopenia benigna y pasajera de 25% en niños, que no requeriría suspensión del tratamiento ⁽³⁴⁻³⁷⁾. Diversos estudios describen agranulocitosis por exposición tanto para metimazol como propiltiouracilo, existiendo la posibilidad de eventos de sensibilidad cruzada para los diferentes antitiroideos, lo que determina la suspensión del tratamiento farmacológico. En esta línea la evidencia consultada propone como mecanismo causal la producción de anticuerpos antigranulocitos. Estos EA en general se han reportado con metimazol a dosis altas (mayores a 30 mg/día) y para propiltiouracilo a dosis habituales ⁽³⁸⁻⁴⁵⁾.

Continuando con el algoritmo de asociación causal es importante valorar los efectos que se observan al retirar y eventualmente reexponer al fármaco en cuestión. En este caso clínico dificulta dicha interpretación ya que en el manejo terapéutico de la primera internación no se retiró el antitiroideo y se compensó la leucopenia mediante la administración de un factor estimulante de colonias granulocíticas. En su segunda internación, consecuencia de una nueva neutropenia constatada durante el control evolutivo, se decide retirar metimazol, recuperando un recuento de neutrófilos dentro de valores normales. No se cuenta con la experiencia de haber reexpuesto a la paciente a metimazol una vez suspendido el mismo a pesar de haber reinstalado sintomatología compatible con una crisis tirotóxica, dado que se resolvió oportunamente con el inicio de propranolol y tratamiento final con radioyodo. En la [Tabla 1](#) se resume la evaluación de la causalidad por metimazol según el algoritmo de Karch y Lasagna.

En conclusión, la evidencia descrita apoyaría la probabilidad de que la agranulocitosis sea consecuencia de la exposición a metimazol. No es posible catalogarla como una RAM definida dado que no se reexpuso a la paciente, sin embargo, se man-

Tabla 1. Evaluación de causalidad de agranulocitosis por metimazol según el algoritmo de Karch y Lasagna.

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	Sí
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No
Mejora al retirar el medicamento	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparece al reintroducirlo	Sí	¿?	¿?	¿?

tuvo el tratamiento en la primera internación, lo cual podría explicar el nuevo evento de agranulocitosis en la segunda internación, simulando una reexposición. Dado que en esta segunda instancia corrigió la agranulocitosis con la retirada de metimazol apoya esta relación causal. Por lo tanto, a esta RAM puede clasificarse como probable. Las RAM causan importante morbimortalidad. Su detección y evaluación sistemática constituye una estrategia para promover el uso racional de los medicamentos, determinar la relación riesgo-beneficio y mejorar la calidad de la asistencia ⁽³²⁾.

Conflictos de intereses

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

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Svoren B, Jospe N. Diabetes Mellitus En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Tratado de Pediatría. 20 ed. Barcelona: Elsevier, 2016: 2882-914
2. Ramos O, Ferraro M. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. Buenos Aires: Journal, 2015.
3. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care

2020;43 (Suppl.1): S163-S182. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S013>.

4. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018; 19 (Suppl 27): 7-19.
5. Huang S, LaFranchi S. Hipertiroidismo. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson. Tratado de Pediatría. 20 ed. Madrid: Elsevier, 2016: 2797-2802.
6. Sanz Fernández M, Rodríguez Arnao M. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 1: 157-69.
7. Ibañez L, Marcos M, Actualización en patología tiroidea. En: AEPap (ed.). Curso de actualización pediatría 2017.Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017: 161-74.
8. Valdés Alonso MC, M, Basain Valdés JM, Llopiz Herrera L, Li de la Rosa A, Alvarez Alvarez A. Enfermedades tiroideas en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017; 19:249-57.
9. Jung ES, Han DK, Yang EM, Kim MS, Lee DY, Kim CJ. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014; 19(2):76-9.
10. Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, Clemente EL Vasconsellos Mde F, Pereira LC Júnior et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2013; 5:58.

11. Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12:27-31.
12. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011; 34:1211-3.
13. Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et al.; Better Diabetes Diagnosis Study Group. Thyroid and islet autoantibodies predict autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(4): 1277-85.
14. Associated autoimmune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;(2): 135-44.
15. Dost A, Rohrer TR, Frohlich-Reiterer E, et al. DPV Initiative and the German Competence Network Diabetes Mellitus. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015; 84:190-8.
16. Dabelea D, Rewers A, Stafford J, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2014; 133: e938-e 945.
17. Moriguchi M, Noso S, Kawabata Y, Yamauchi T, Harada T, Komaki K et al. Clinical and genetic characteristics of patients with autoimmune thyroid disease with antiislet autoimmunity. *Metabolism* 2011; 60: 761-6.
18. Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Banecka B: Type III polyglandular autoimmune syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20: 140-6.
19. Otto-Buczkowska E, Jarosz Chobot P. Autimmunologiczne zespoły poliendokrynne. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2000; 6(2): 117-9.
20. Walkovich K, Newburger P Leucopenia En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20 ed. Barcelona: Elsevier, 2016:1096-104.
21. Juern A, Drolet B. Ectima. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20 ed. Barcelona: Elsevier, 2016: 3341-2.
22. Al.Zubeidi D, Jackson M. Skin Infections. En: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier;2019: 562-8.
23. Korbel L, Easterling R, Punja N, Spencer J. The burden of common infections in children and adolescents with diabetes mellitus: A Pediatric Health Information System Study. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(3): 512-519.
24. Becknell B, Schwaderer A, Hains DS, Spencer JD. Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(11):642-55.
25. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 (suppl 1): S27-S36.
26. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, Stabilini A, Grogan P, Bianconi E, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013; 62:2072-7.
27. Saygin C, Uzunaslan D, Ugurlu S. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated neutropenia in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Lab Hematol* 2014; 20:7-8.
28. Wintrob Z, Hammel J, Nimako G, Gaile D, Forrest A, Ceacareanu A. Dataset on granulopoiesis- and lymphopoiesis-stimulating cytokine levels in insulin secretagogue users with incident breast cancer. *Data Brief*. 2017; 11:277-83.
29. Cui J, Chunzhen L, Zhang L. Neutropenia in 6 cases of childhood onset type 1 diabetes and its possible mechanisms. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(5):1034-1038.
30. Puthenpura V, Desai K, Bauer A, Marshall, I. Delayed methimazole-induced agranulocytosis in a 6-year old patient with Graves' disease. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016 (1):16.
31. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Sanz Fernández M. Hipertiroidismo y yodo radioactivo en infancia y adolescencia. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* 2015;6 (Suppl 1). doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Apr.286>.
32. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados un problema de salud pública. *Rev Med Urug*. 2008; 24 :161-166.

33. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002. Available at: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4893e/>.
34. Karch F, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-54.
35. Ficha técnica Tirodril. AEMPS. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/24700/FT_24700.pdf.
36. Ficha técnica Tapazole. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/040320s005lbl.pdf.
37. Jesús Flórez. Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos. *Farmacología humana*. 6ª edición; Elsevier Masson; Madrid 2014 p 9.
38. Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1273-83. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01054-1>. Epub 2019 May 27.
39. Yu W, Wu N, Li L. Side effects of PTU and MMI in the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2019 Oct 25. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0221>.
40. Kobayashi S, Noh JY, Mukasa K. Characteristics of agranulocytosis as an adverse effect of antithyroid drugs in the second or later course of treatment. *Thyroid*. 2014;24(5):796-801. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0476>. Epub 2014 Jan 29.
41. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4776-83. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2569>. Epub 2013 Sep 20.
42. Bilezikian SB, Laleli Y, Tsan MF. Immunological: reactions involving leukocytes: III. Agranulocytosis induced by antithyroid drugs. *Johns Hopkins Med J*. 1976;138(4):124-9.
43. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 1984;311(21):1353-62. .
44. Wall JR, Fang SL, Kuroki T. In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole, and carbimazole in patients with Graves' disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 58(5):868-72.
45. Takata K, Kubota S, Fukata S. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid*. 2009;19(6):559-63. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0364>.

Estudios genéticos en pacientes asintomáticos a demanda de la familia

Family demand for genetic testing in asymptomatic minors

Ignacio Díez López, Grupo de Trabajo de Bioética - SEEP*

*Grupo formado por:

Ignacio Díez López¹, Ana Dolores Alcalde De Alvare², María Alija Merillas³, Lidia Castro Feijóo⁴, María Chueca Guindulain⁵, M^a Del Carmen De Mingo Alemany⁶, María de los Ángeles Donoso Sanz⁷, Gertrudis Martí Aromir⁸, Isolina Riaño Galán⁹.

¹ Servicio de Pediatría, Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Álava, OSI ARABA, Álava

² Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Sofía, Madrid

³ Servicio de Pediatría, CUN, Madrid

⁴ Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña

⁵ Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra

⁶ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

⁷ Servicio de Pediatría, Universitario del Henares, Madrid

⁸ Servicio de Pediatría, Endocrinología Pediátrica, Fundació Hospital de Nens de Barcelona, Barcelona

⁹ Endocrinología Pediátrica, AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. CIBERESP. ISPA. Oviedo, Asturias

Resumen

La solicitud de estudios y consejo genético en el día a día de las consultas de Endocrinología Pediátrica, es una demanda cada vez más frecuente. Algunas veces, estos estudios son solicitados por pacientes con determinados síntomas, pero también pueden ser solicitados por o para familiares asintomáticos de pacientes afectos. A continuación, presentamos

dos casos clínicos en los que se solicita un estudio genético predictivo de enfermedad monogénica, sobre los que reflexionamos desde el punto de vista ético, aplicando un esquema modificado de deliberación según el modelo propuesto por Diego Gracia. Nuestro objetivo es el de servir de ejemplo, para ayudar a los Pediatras con dedicación a la endocrinología a la toma de decisiones con respecto a este tipo de estudios genéticos.

Palabras clave: Estudio genético, Ética

Abstract

Nowadays, requests for genetic studies and counselling in our pediatric endocrinology daily practice are continuously increasing. Sometimes these studies are requested from patients with certain symptoms, but they might be requested from the asymp-

Correspondencia:

Ignacio Díez López
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Álava, OSI ARABA
Jose Atxotegui sn., 01010, Vitoria-Gasteiz, Álava,
Tel: 619845144
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.eus
E-mail: idlcorreo@hotmail.com

tomatic relatives of an affected patient as well. We report two clinical cases in which the request for a monogenic predictive analysis was made, and we make a reflection from the ethical point of view, using a modified deliberation scheme according to the model proposed by Diego Gracia, with the aim to be used as an example of help for pediatric endocrinologists in their decision-making processes about requesting genetic studies.

Key words: *Genetic testing, Ethics*

Es cada vez más frecuente la solicitud de estudios genéticos en el día a día de las consultas de Endocrinología Pediátrica en nuestro medio. En ocasiones estos estudios pueden dirigirse a pacientes con síntomas de una enfermedad, pero en otras ocasiones pueden solicitarse por o para los familiares asintomáticos de un paciente afecto.

En este sentido el consejo de Europa ⁽¹⁾ distingue entre:

- Análisis genéticos diagnósticos, en los que el propósito es diagnosticar una enfermedad en una persona que presenta los síntomas de la misma.
- Tests genéticos predictivos, los cuales se realizan en individuos que todavía no presentan síntomas de la enfermedad. Están dirigidos a la detección de cambios genéticos que sugieren un riesgo de desarrollar la enfermedad más adelante.
- Por último, estarían los análisis farmacogenéticos, que se realizan para conocer la sensibilidad de un individuo a una terapia concreta.

El análisis predictivo puede ser monogénico (mendeliano), en los que se estudia la presencia de una mutación de un gen específico que determina el padecimiento de la enfermedad. Estos suelen ser los casos que se presentan en la consulta médica, donde se solicita el estudio genético para un paciente asintomático con un familiar afectado. La finalidad de este tipo de estudios es predecir la aparición de una enfermedad a los efectos de adoptar medidas de diagnóstico y tratamiento precoz.

Los análisis predictivos también pueden ser poligénicos, en los que se analizan diferentes genes que podrían indicar un riesgo especial y superior a la media de padecer una enfermedad entre las que están la enfermedad de Alzheimer, determinados procesos onco-hematológicos, enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. Este tipo de estudios no se solicitan en el marco de la consulta

médica, y se realizan sin que existan antecedentes familiares ni signos o síntomas de una enfermedad. Se estudian diferentes genes que permitirán predecir enfermedades multifactoriales. En este contexto se sitúan los tests genéticos predictivos que se ofrecen directamente al consumidor ⁽²⁾.

A continuación, presentamos dos casos clínicos en los que se realiza la solicitud de un análisis predictivo monogénico, y realizamos una reflexión desde el punto de vista ético utilizando un esquema modificado de deliberación según el modelo propuesto por Diego Gracia ⁽³⁾.

Caso clínico 1

Lactante varón, asintomático, hijo de padre afecto de enfermedad de Steinert e hipercolesterolemia monogénica heterocigota por afectación del gen del receptor del LDL. Su pediatra de atención primaria remite al lactante a las consultas de neuropediatría y endocrinología pediátrica para realizar estudio genético de ambas enfermedades. En el momento de la evaluación, el lactante no presenta ninguna característica fenotípica ni sintomática de enfermedad de Steinert. El pediatra de atención primaria plantea que un estudio genético negativo evitaría un seguimiento clínico innecesario por parte de neuropediatría y endocrinología.

Caso clínico 2

Escolar asintomático, hijo de padre afecto de hipercolesterolemia grave HMG-CoA. El pediatra de atención primaria lo remite a consulta de Endocrinología Pediátrica para realizar estudio genético de la enfermedad; en la solicitud no constan ni siquiera los niveles de colesterol-LDL del paciente al que remite.

Discusión y Conclusiones

Discutimos a continuación de forma pormenorizada la forma de proceder en estos casos:

1. Análisis de los hechos ⁽⁴⁻⁵⁾

La distrofia miotónica (DM), también conocida como distrofia tipo Steinert es una enfermedad de herencia autosómica dominante, multisistémica crónica, de progresión lenta y de heredabilidad altamente variable que se puede manifestar en cualquier momento de la vida desde el nacimiento a la vejez; tanto en hombres como en mujeres. Se caracteriza por una reducción de la masa muscular (distrofia muscular), cataratas posteriores subcap-

sulares iridiscentes (opacidad del cristalino) defectos en la conducción del impulso cardíaco, cambios endocrinos y miotonía. La edad de aparición, que es variable, descende con las sucesivas generaciones. Es decir, la enfermedad aparece a una edad cada vez menor, fenómeno denominado anticipación.

Aunque no es objeto de estos autores ni de este trabajo realizar una descripción pormenorizada de las alteraciones endocrinas de esta enfermedad ⁽⁶⁾, destacaríamos que estos pacientes hay que vigilar: aparición de hipotiroidismo a lo largo de la enfermedad, atrofia testicular con hipogonadismo hipergonadotrofo, alteraciones del metabolismo de la glucosa, llegando a desarrollar diabetes mellitus e hiperparatiroidismo ⁽⁷⁻⁹⁾.

Así mismo es reseñable las cataratas: casi todos los pacientes desarrollan en el tiempo, algunos de forma tan precoz como en el periodo neonatal ⁽¹⁰⁾.

La Hipercolesterolemia Familiar (abreviada HF), es una enfermedad genética caracterizada por niveles altos de colesterol (hipercolesterolemia) en la sangre, específicamente, altos niveles de lipoproteína de baja densidad. La versión heterocigota de la HF es un desorden genético común, heredado de forma autosómica dominante con una frecuencia de ocurrencia de 1500 personas en la mayoría de los países. La versión homocigota es poco probable y muy rara de encontrar ya que ocurre 1 vez por cada millón de personas. Muchas de las personas afectadas por esta enfermedad poseen mutaciones en el gen *LDLR* que codifica para el receptor de la lipoproteína de baja densidad, encargado de reconocer al colesterol de baja densidad, favoreciendo su retirada del flujo sanguíneo, o bien, en el gen que codifica para la apolipoproteína B (ApoB), causando el mal funcionamiento de esta proteína encargada también de movilizar al colesterol cuando éste se une al receptor de la lipoproteína de baja densidad.

2. Reflexión ética

En primer lugar, debemos tener en consideración que el tratamiento de las enfermedades relacionadas en los casos clínicos expuestos (enfermedad de Steinert e hipercolesterolemia) es sintomático, no existe tratamiento curativo ni preventivo en el momento actual para estas enfermedades.

Un atributo importante de una prueba genética es su utilidad clínica, es decir, en qué manera el resultado incide en la salud y bienestar de las personas. Esto incluye posibilitar intervenciones de prevenir, mejorar o curar la enfermedad. La información que brinda también puede servir en la planificación re-

productiva para evitar hijos afectados, reducir la ansiedad por la incertidumbre y evitar controles médicos innecesarios ⁽¹¹⁾. Aunque es posible que un estudio genético negativo pudiese ahorrar un seguimiento clínico innecesario.

No obstante, la información genética puede ocasionar daños psicológicos, estigmatización, discriminación en seguros de salud y en el empleo ⁽¹¹⁾.

Por otro lado, se trata de pacientes menores de edad que no pueden otorgar consentimiento informado, si no que éste lo entregan los padres o tutores legales en representación del menor. En el caso de menores de edad existe consenso de que las pruebas genéticas predictivas para enfermedades de comienzo tardío no deberían realizarse, excepto cuando la información sea necesaria para instaurar un método de prevención o tratamiento de eficacia comprobada ⁽¹¹⁾.

Debemos tener en cuenta también, las recomendaciones internacionales y nacionales sobre cuándo se debe hacer perfil lipídico a familiares de pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar. Este panel recomienda que el diagnóstico se debe realizar a partir de los 2 años, especialmente cuando uno de los progenitores ya está diagnosticado, y a ser posible antes de los 8 años ⁽¹²⁾.

3. Valoración de ambos casos desde una perspectiva bioética

a. No maleficencia:

Sólo se debe proponer el consejo genético cuando esté médicamente indicado, no produzca daño psicológico, no altere sustancialmente las relaciones familiares, ni ponga en peligro la situación laboral o de seguros médicos.

b. Justicia:

Todos los ciudadanos en el ámbito de nuestro actual sistema nacional de salud deben tener acceso a los estudios genéticos necesarios, sin discriminación asistencial, territorial, económica, social, racial o étnica ni religiosa.

c. Autonomía:

El sometimiento al consejo genético debe ser libre, voluntario y sin coacción. En este caso, dado que hablamos de un menor, el consentimiento lo otorgarían sus padres o tutores legales, por representación, no ellos.

d. Beneficencia:

El estudio genético sólo debe ofrecerse cuando se estima que los beneficios del mismo sobrepasan los riesgos, y que la información de sus resultados mejorará el bienestar del individuo.

4. Conflicto

De la reflexión ética previa, se desprende que los valores en conflicto a tener en cuenta son:

1. Derecho a no conocer del menor
2. Necesidad de otros (padres, neuropediatra) de conocer
3. Actuar de acuerdo a la Lex Artis
4. Satisfacer inquietudes personales

Resulta útil señalar cuales serían los cursos extremos de acción posibles:

- No hacer el test
- Hacer el test

Entre los posibles cursos intermedios de acción, cabe destacar los siguientes:

- Abordaje conjunto de los servicios implicados (Genética, Pediatría de atención primaria, Endocrino pediátrico y Neuropediatría).
- Reforzar la información a los padres en colaboración con Neuropediatría, incluyendo la explicación de que se realizará el test en caso de que aparezcan síntomas.
- Apoyo psicológico, acompañamiento emocional a los padres.

5. Recomendación

Teniendo en cuenta esos posibles cursos de acción, el curso recomendado que consideramos más prudente es el siguiente:

En cuanto al diagnóstico de DM, se recomienda que el caso sea valorado conjuntamente por todos los servicios implicados (Genética, Pediatría de atención primaria y Neuropediatría) quienes estiman más adecuado no hacer el test, con el fin de salvaguardar el derecho del menor a no conocer el riesgo de padecer una enfermedad que no tiene tratamiento preventivo. Ello no aumenta el riesgo de

infra diagnosticar la enfermedad en caso de que aparezca. Conscientes de la inquietud y preocupación de los padres que desean saber si su hijo puede padecer la enfermedad en el futuro o bien es un niño sano, y por ello, es importante ofrecer una información colegiada además del apoyo emocional y psicológico que requieran para hacer frente a su preocupación. Es fundamental hacerles ver que sin duda se realizará la prueba genética pertinente en caso de que aparezcan síntomas sugestivos de la enfermedad.

En cuanto al diagnóstico de HF, se recomienda realizar un control de perfil lipídico pasada la lactancia, y posponer la decisión del estudio genético en función de los resultados.

En resumen, no se puede recomendar un estudio genético a un menor asintomático o carente de una sospecha clínica que pueda justificar el estudio, alegando solamente el “querer saber”, “descartar patología por los antecedentes familiares” o el deseo de los padres a saber por propia angustia familiar ⁽¹³⁾.

Si esta prueba se realizase y se demostrase presencia de una predisposición genética a desarrollar una patología, este hecho podría violar el “derecho a no saber del menor” ⁽¹⁴⁾, ya que esta enfermedad podría manifestarse o no a lo largo de la vida, y menos aun antes de que cumplierse 18 años. En este caso la decisión por representación de los padres NO tiene efecto. A partir de esta edad una persona puede libremente decidir que realizan estudios genéticos a demanda (otro caso es que estén financiados o no) aunque esté asintomático.

Por último, debemos tener en cuenta la consideración de que una de las excepciones a no recomendar estudios genéticos sistematizados en niños asintomáticos, son los niños con antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple (MEN II) y carcinoma medular familiar de tiroides (CMFT) ⁽¹⁵⁾. La importancia de la detección temprana de alteraciones en el proto-oncogén RET ⁽¹⁶⁾, reside en el carácter dominante de la transmisión de la mutación y la prevalencia de carcinoma in situ, asintomático, en la mayoría de los casos, aun en edades tempranas. Esto hace aconsejable, por el riesgo vital, el estudio genético en niños asintomáticos. En estos niños existe la posibilidad de prevenir el desarrollo del cáncer medular de tiroides altamente agresivo.

Conflictos de intereses

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

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

(<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Consejo de Europa, Análisis genéticos por motivos de salud, 2012, p 6. Available at: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/home>.
2. Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies, Direct-to-consumer genetic testing, The National Academy Press, Washington, DC, 2011, p.19.
3. Gracia D. Teoría y práctica de la deliberación moral. En: Lydia Feito, Diego Gracia, Miguel Sánchez (editores). Bioética: el estado de la cuestión. Triacastela; Madrid, 2011, pp. 110-52.
4. Burke W. Genetic Testing. N Engl J Med 2002; 347:1867-1875.
5. Federico de Montalvo Jääskeläinen. La capacidad del menor en el ámbito del tratamiento médico: problemas de autonomía e intimidad. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016;7(2):6-11. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Nov.383>.
6. Dahlqvist JR, Ørngreen MC, Witting N, Vissing J. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. European Journal of Neurology 2014; 22(1):116-122. doi: <http://doi.org/10.1111/ene.12542>.
7. Ørngreen MC, Arlien-Soborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. J Neurol 2012; 259: 912-20.
8. Harper PS. Endocrine and other systemic abnormalities in myotonic dystrophy. In: Bromage M, ed. Myotonic Dystrophy. New York: Harcourt Publishers, 2009.
9. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, et al. A crosssectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. J Neurol Sci 2009; 276: 60-6.
10. González de Dios J, Martínez Frías ML, Egües Jimeno J, Gairi Tahull JM, Gómez Sabrido F. Estudio epidemiológico de la distrofia miotónica congénita de Steinert: Características dismórficas. An Esp Ped 1999;51 (4):389-96.
11. Enhancing the Oversight of Genetic tests. Recommendations of the Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing, 2000. <https://www4.od.nih.gov/oba/sacgt.htm>.
12. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Jaunety JR. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. Rev Sermer 2015; 41 (1):24-33.
13. Fenwick A, Plantinga M, Dheensa S, Lucassen A. Predictive genetic testing of children for adult-onset conditions: negotiating requests with parents. J Genet Counsel 2017; 26: 244-50.
14. Borry P, Shabani M, Howard HC. Is there a right time to know? The right not to know and genetic testing in children. J Law Med Ethics. 2014;42(1):19-27.
15. Villamayor R, Bartucci A, Muñoz MT, Pozo J, Argente J. Mutación en gen RET: tiroidectomía profiláctica y valoración postoperatoria. An Pediatr (Barc). 2016; 85(5):266-72.
16. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/RET>. Accessed September 2019.

Hiperplasia hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario autoinmune evolucionado

Pituitary hyperplasia secondary to primary autoimmune long-standing hypothyroidism

Jesús Domínguez Riscart, Cristina Mora Palma, Luis Salamanca Fresno, Isabel González Casado

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

La hiperplasia hipofisaria es una entidad poco descrita en edad pediátrica. El hipotiroidismo de larga evolución puede ser la causa de dicho hallazgo. Presentamos una paciente de 8 años que acude por estancamiento estatural, ganancia de peso y cefalea de un año de evolución. Se realiza estudio analítico y resonancia magnética cerebral se determina la presencia de un hipotiroidismo autoinmune establecido y de una masa hipofisaria. El tratamiento hormonal sustitutivo conllevó la normalización del perfil tiroideo con desaparición de la sintomatología clínica y con una imagen hipofisaria normal.

Palabras clave: *Hiperplasia hipofisaria, Hipotiroidismo*

Abstract

Pituitary hyperplasia caused by long-standing hypothyroidism is a poorly described entity in children. An 8-year-old girl was admitted due to one-year evolution of growth retardation, weight gain and headache. Laboratory test and magnetic resonance imaging showed an autoimmune hypothyroidism

and a pituitary mass. Levothyroxine replacement therapy led to thyroid profile normalization with improvement of clinical symptoms and a normal pituitary image.

Key Words: *Pituitary hyperplasia, Hypothyroidism*

Introducción

La hiperplasia hipofisaria se caracteriza por un aumento considerable del tamaño de la adenohipófisis secundaria a múltiples causas, de la más frecuentes en pediatría se encuentran las secundarias a déficit grave y/o prolongado de hormonas efectoras, y que pueden ser confundidos con un tumor hipofisario. A diferencia de otros hallazgos hipofisarios, el tratamiento se centra en resolver la causa subyacente, que permita revertir dicha hiperplasia ⁽¹⁾. Una causa de hiperplasia hipofisaria es el hipotiroidismo autoinmune o enfermedad de Hashimoto, ya que produce una falta de inhibición a nivel central, que conduce a un aumento de la liberación de TSH y proliferación de células tirotropas a nivel hipofisario. La hiperplasia hipofisaria tirotropa es un hallazgo conocido, pero escasamente comunicado en la población pediátrica. Su conocimiento evita estudios, seguimientos y tratamientos innecesarios, ya que se resuelve con el tratamiento hormonal sustitutivo ⁽²⁾.

A continuación, presentamos el caso de una paciente de 8 años, a la que, en el contexto de un hipotiroidismo primario evolucionado, se le realiza RNM craneal por clínica de cefalea de larga evolu-

Correspondencia:

Jesús Domínguez Riscart
Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz,
Paseo de la Castellana 361, 28039, Madrid
E-mail: jesus.dominguezriscart@gmail.com
E-mail: jesus.dominguez@salud.madrid.org

ción, encontrando una imagen compatible con adenoma hipofisario que, al resolverse con tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, podemos concluir que en realidad se trataba de una hiperplasia tirotrópica, como respuesta adaptativa al hipotiroidismo primario.

Caso clínico

Niña de 8 años y 6 meses que acude derivada por su pediatra a la consulta de endocrinología pediátrica por presentar estancamiento del crecimiento en el último año. Había presentado adecuado desarrollo pondero-estatural hasta el último año, con peso y talla alrededor de un Z-score (SDS) de -1,5; además de referir cansancio e intolerancia al frío, asocia cefalea vespertina casi diaria, en los últimos dos meses. No refería estreñimiento, alteraciones del sueño ni pérdida llamativa de cabello. Tampoco asociaba alteraciones de la marcha, auditivas o de la agudeza visual, ni más clínica neurológica. No presentaba antecedentes personales de interés, sin enfermedades crónicas ni cirugías previas. Tampoco refería medicación de base habitual. No contaba con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, patología tiroidea u otras patologías de interés endocrinológico.

En relación a la exploración física, la talla era de 114,7 cm (-2,93 SDS) con una talla diana de 166 ± 5 cm (0,32 SDS), el peso de 24,0 Kg (-0,99 SDS), el IMC de 18,4 (0,23 SDS), se estimaba una velocidad de crecimiento de aproximadamente 1 cm/año (-3,0

SDS) y un desarrollo puberal en estadio Tanner I. Destacaba la presencia de mixedema, palidez cérea y alopecia distal de cejas (signo de Hertoghe). El resto de la exploración física no mostraba alteraciones significativas. No presentaba bocio palpable.

Dada la asociación de estancamiento estatural con cefalea persistente de dos meses de evolución, se solicita simultáneamente, RNM craneal centrada en área hipotálamo-hipofisario y estudio hormonal hipofisario. En la RNM craneal se observó la presencia de una masa homogénea bien definida con ocupación selar y supraselar de $17 \times 18 \times 12$ mm, sin aspecto infiltrativo, compresión de la vía visual ni afectación hipotalámica (Imagen A en Figura 1). La analítica sanguínea muestra una elevación de TSH (TSH: 1364,8 mIU/mL) niveles muy descendidos de T4 libre (T4L: 0,13 ng/dL), elevación discreta de prolactina (PRL: 44,8 ng/dL) y alteración leve del perfil lipídico (colesterol total: 225 mg/dL; LDL-colesterol: 176 mg/dL). Se amplía estudio de autoinmunidad tiroidea mostrando una elevación de anticuerpos antiperoxidasa (anticuerpo anti-TPO >300 UI/mL) (Tabla 1). Se realizó una ecografía tiroidea en la que destacaba una glándula tiroides más pequeña de lo normal para la edad de la paciente, con parénquima heterogéneo e hipervascularizado compatible con tiroiditis autoinmune. Se realizó también una edad ósea que presentaba un año de atraso con respecto a su edad cronológica (edad ósea de 7 años y 6 meses). Del mismo modo, se realizó ecocardiografía en la que se evidenció derrame pericárdico leve sin datos de taponamiento

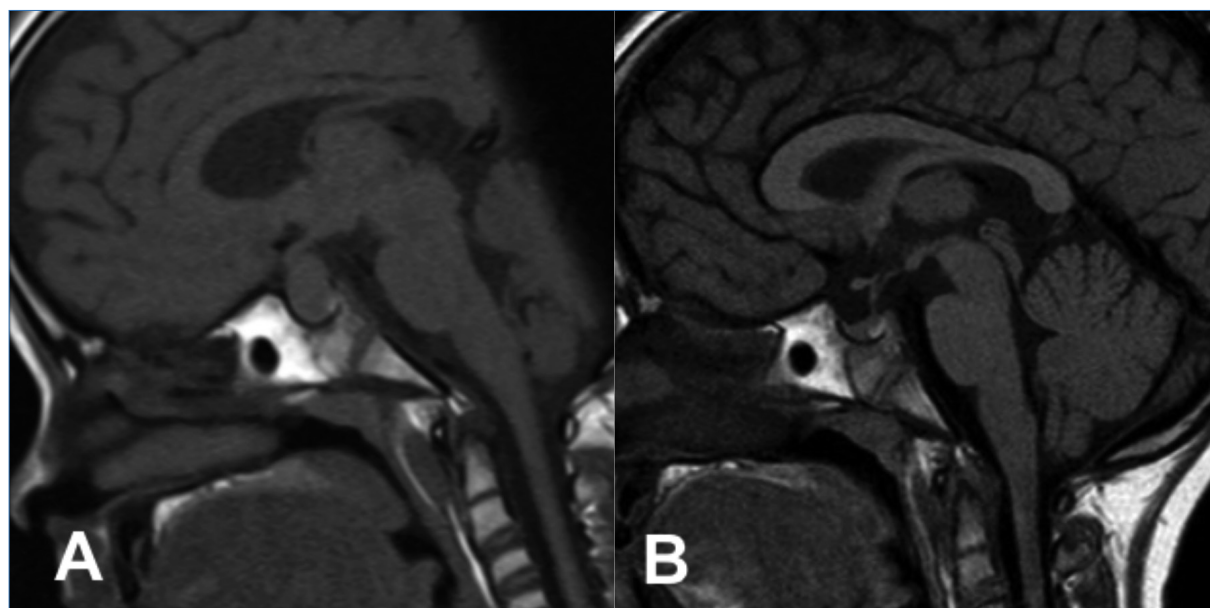


Figura 1. Resonancia magnética hipofisaria al diagnóstico. A. Hallazgos al diagnóstico: lesión homogénea a nivel selar con extensión supraselar. B. Hallazgos a los 6 meses tras inicio del tratamiento: desaparición de la lesión.

Tabla 1. Resultados analíticos al diagnóstico.

Prueba	Rango de referencia	Al diagnóstico
TSH (mcUI/mL)	0,64-6,27	1364,8
FT4 (ng/dL)	0,78 - 1,53	0,13
TPO Ab (UI/mL)	< 60	>1300
PRL (ng/dL)	2,8 – 29,2	44,8
Cortisol (mcg/dL)	4,3 - 22,4	19,4
IGF-1 (ng/dL)	57 - 272	46
FSH (mUI/mL)	1,4 - 18,1	8,57
LH (mUI/mL)	1,9 - 12,5	<0,07

Tabla 2. Evolución del perfil tiroideo tras iniciar tratamiento con levotiroxina.

Prueba	Rango de referencia	Al diagnóstico	A las 4 semanas	A las 6 semanas	A las 12 semanas
TSH (mcUI/mL)	0,64-6,27	1364,8	362,26	5,74	1,4
T4L (ng/dL)	0,78 - 1,53	0,13	0,93	1,5	1,32

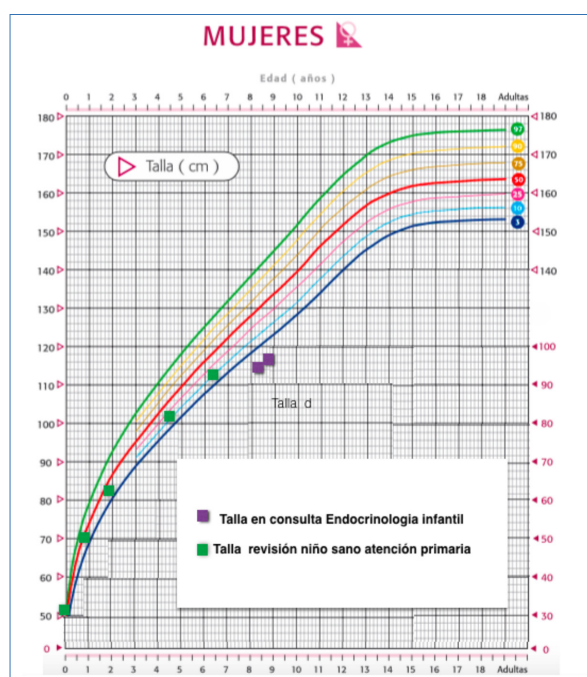


Figura 2. Evolución de la talla.

cardíaco y estudio oftalmológico en el que no se observó afectación del campo ni de la agudeza visual.

Ante estos hallazgos se sospechó una hiperplasia hipofisaria tirotrópica secundaria a hipotiroidismo primario autoinmune de larga evolución. Se instauró tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis de 2,0 mcg/kg/día inicialmente, que se aumentó hasta dosis 2,5 mcg/kg/día de mantenimiento. Se consta-

tó un descenso gradual de los valores de TSH y el ascenso de los de T4L hasta la completa normalización de ambos niveles a las 12 semanas (Tabla 2). Al mes del inicio de tratamiento refería ya ausencia de astenia y de intolerancia al frío. En la exploración física desapareció la palidez cérea y el mixedema, presentó crecimiento recuperador (Figura 2) y desaparición de las cefaleas vespertinas. Para constatar la evolución de los hallazgos radiológicos, se realizó estudio de imagen hipofisario a los 6 meses de iniciar tratamiento, y se comprobó la desaparición de la imagen anterior (Imagen B en Figura 1).

Discusión

La hiperplasia hipofisaria puede aparecer por múltiples causas. Las más frecuentes son el embarazo, el fallo del órgano diana en los ejes hipotálamo-hipofisarios, el exceso de estímulo por hormonas hipotálamicas, los tumores neuroendocrinos o la ingesta de medicación (estrógenos, análogos de GnRH y determinados antipsicóticos). En pacientes pediátricos, puede además producirse de forma fisiológica durante la pubertad, periodo en el que podría crecer hasta 10 mm en niñas y 8 mm en niños⁽³⁾. En pacientes pediátricos es frecuente encontrar esta entidad secundaria a hipotiroidismos primarios evolucionados, como es el caso de nuestra paciente⁽⁴⁾. La hiperplasia hipofisaria se produce en el hipotiroidismo primario dado que los niveles bajos de hormonas tiroideas inducen una pérdida de regulación negativa a nivel central (hipotálamico e hipofisario), que aumenta la secreción de TRH y estimulación hipofisaria con proliferación e hiperplasia de células hipofisaria productoras de TSH.

La principal manifestación clínica de estos pacientes es el estancamiento estatural con ganancia ponderal secundaria al hipotiroidismo. No es habitual encontrar clínica neurológica asociada. En la RNM, la hiperplasia hipofisaria se presenta como aumento homogéneo de la glándula que puede tener extensión extraselar pero que no debería distorsionar la estructura sellar, producir invasión del seno cavernoso, ni afectar a la vía visual ⁽⁵⁾. El tratamiento con levotiroxina debe conseguir la recuperación de la función tiroidea y la reversión de los hallazgos en imagen ⁽⁶⁾, como en el caso que presentamos. No resulta posible conocer la gravedad o la duración del hipotiroidismo precisa para el desarrollo de hiperplasia tirotrópica tan voluminosas.

Desconocemos el mecanismo de las cefaleas que presentaba la paciente, aunque nos parece altamente improbable que se debiera al crecimiento de la adenohipófisis en sí. Se ha descrito que aproximadamente el 30% de adultos con reciente diagnóstico de hipotiroidismo, presenta cefalea generalmente leve, no pulsátil, bilateral y continua, de predominio vespertino, que frecuentemente se confunden con cefaleas tensionales y que responden transitoriamente a AINEs, y se resuelven completamente con la resolución del hipotiroidismo ⁽⁷⁾. Hasta donde sabemos, no hay estudios similares en edad pediátrica.

En conclusión, ante el hallazgo de una masa hipofisaria, es importante realizar, un diagnóstico diferencial para asegurar un adecuado manejo médico y quirúrgico. El diagnóstico diferencial principal de la hiperplasia tirotrópica, es el adenoma hipofisario, aunque a veces no es fácil diferenciarlos, el manejo de ambas patologías es completamente diferente y por tanto es preciso un adecuado diagnóstico, en el que la constatación de la etiología autoinmune es el principal apoyo.

Conflictos de intereses

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

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW. Pituitary hyperplasia. *Pituitary*. 1999;1(3-4):169-79. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1009952930425>.
2. Shivaprasad KS, Siddardha K. Pituitary Hyperplasia from Primary Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2019;380(8):e9. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1805378>.
3. Chaudhary V, Bano S. Imaging of pediatric pituitary endocrinopathies. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(5):682-691.
4. Cao J, Lei T, Chen F, Zhang C, Ma C, Huang H. Primary hypothyroidism in a child leads to pituitary hyperplasia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12703
5. Mazumdar A. Imaging of the pituitary and sella turcica. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6 (Suppl 9):S15-S22.
6. Kocova M, Netkov S, Sukarova-Angelovska E. Pituitary pseudotumor with unusual presentation reversed shortly after the introduction of thyroxine replacement therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14: 1665-9.
7. Lima Carvalho MF, de Medeiros JS, Valença MM. Headache in recent onset hypothyroidism: Prevalence, characteristics and outcome after treatment with levothyroxine. *Cephalalgia*. 2017;37(10):938-46. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102416658714>.

Hipocalcemia grave secundaria a déficit de vitamina D en lactante con alergia a proteínas de leche de vaca

Severe hypocalcemia secondary to vitamin D deficiency in an infant with cow-milk allergy

Manuel Lubián-Gutiérrez¹, Pablo Ruiz-Ocaña², Estrella Peromingo-Matute¹, Alfonso María Lechuga-Sancho²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz, Cádiz.

²Servicio de Pediatría, Departamento Materno Infantil y Radiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz, Cádiz.

Resumen

La vitamina D, sus acciones y su déficit, son motivo frecuente de estudio por parte de la comunidad médica. Múltiples trabajos poblacionales han demostrado que la prevalencia de estados deficitarios asintomáticos es elevada incluso en países desarrollados y con horas de sol como el nuestro. El déficit grave de vitamina D está de nuevo apareciendo con frecuencia en dichas sociedades, especialmente en relación con el aumento de población inmigrante y los lactantes sin suplementación. La lactancia supone un periodo de riesgo incrementado de déficit de vitamina D y, como consecuencia, se puede originar una situación de hipocalcemia y llevar a raquitismo si el estado carencial se cronifica. Presentamos el caso de un lactante de un mes y medio con hipocalcemia sintomática grave debida

a déficit de vitamina D y revisamos las causas y su manejo clínico.

Palabras clave: Deficiencia de vitamina D, Hipersensibilidad a la leche, Hipocalcemia, Lactancia materna

Abstract

Vitamin D, its actions and deficiency are subject of interest to medical community. Numerous population based studies have shown that asymptomatic deficiency status is common even in developed countries with supposedly enough sunlight exposure such as Spain. The incidence of severe vitamin D deficiency is increasing in these countries especially in relation with immigrant population and non-supplemented infants. Infants are at increased risk of vitamin D deficiency, which may cause hypocalcemia and eventually lead to rickets in children. We report a case of a six-week-old infant with severe symptomatic hypocalcemia secondary to vitamin D deficiency, and review the causes, and clinical management.

Key Words: Vitamin D deficiency, Milk hypersensitivity, Hypocalcemia, Breast feeding

Correspondencia:

Alfonso María Lechuga-Sancho
Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar.
Departamento Materno Infantil y Radiología,
Área de Pediatría, Facultad de Medicina,
Universidad de Cádiz. Cádiz.
Dr. Maraño, 3, 11002, Cádiz, Tel: 956 015 299
E-mail: alfonso.lechuga@uca.es
E-mail: alfonso.lechuga@uca.edu.es

Introducción

El déficit de vitamina D constituye un problema de salud a nivel mundial, siendo la mayoría de los casos asintomáticos. En los estados carenciales graves, se presentan las clásicas manifestaciones en forma de raquitismo en la infancia. Se ha descrito, además, su participación en procesos oncológicos, autoinmunes, respiratorios, infecciosos o psiquiátricos. A pesar de las recomendaciones establecidas por diversas sociedades pediátricas en cuanto a las necesidades de suplementación vitamínica en la infancia, con frecuencia se encuentran estados deficitarios en países desarrollados⁽¹⁻⁵⁾, incluso en regiones con elevada exposición a la luz solar⁽⁶⁾. Aunque es infrecuente que estas situaciones de déficit se acompañen de manifestaciones clínicas^(7,8), en los últimos años se han comunicado casos graves, sobre todo en población inmigrante especialmente susceptible y en lactantes sin suplementación o con suplementación insuficiente^(9,10).

Por otra parte, las alergias alimentarias suponen un problema sanitario en alza, siendo la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) la más prevalente en pediatría^(11,12). La restricción nutricional asociada a este cuadro puede conllevar una menor disponibilidad del aporte dietético de calcio y vitaminas^(13,14). Además, la malabsorción intestinal objetivada en casos avanzados de enteropatía, es un factor que podría favorecer el desarrollo de manifestaciones graves relacionadas con un déficit de vitamina D en estos pacientes.

Caso clínico

El paciente era un lactante de un mes y medio, de origen marroquí, hijo de padres no consanguíneos, fruto de tercera gestación, controlada y sin incidencias. La madre refería una escasa exposición a la luz solar desde el nacimiento de su primer hijo debido al uso habitual de una vestimenta que deja pocas áreas corporales fotoexpuestas y a su relativo confinamiento domiciliario. La madre presentaba además, una llamativa pérdida progresiva de piezas dentales desde su segundo embarazo. El lactante estaba siendo alimentado mediante lactancia mixta desde el nacimiento y presentaba numerosas deposiciones diarias. Ingresó a los 45 días en su hospital de origen por un cuadro de diarrea de cinco días de evolución con hasta diez deposiciones al día, líquidas, y sin productos patológicos. En el estudio analítico se detectó hipocalcemia (calcio total: 6,9 mg/dL [VN 9-11 mg/dL]), con acidosis metabólica, para la que se inició rehidratación y corrección intravenosa de la acidosis, sin que en el informe de traslado conste la pauta empleada para ello.

A pesar de una mejoría clínica inicial en el número de deposiciones diarias, aparentemente relacionada con la interrupción de la alimentación oral, al segundo día de ingreso se constató un agravamiento de la hipocalcemia (calcio total: 5,8 mg/dL, calcio iónico: 0,86 mmol/L [VN 1,12-1,32 mmol/L]), acompañada de espasmo carpopedal, hipertonía muscular de predominio en miembros superiores y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (0,47 s) que motivaron su traslado a nuestro hospital. No se detectó germen causal en coprocultivo ni serología infecciosa, y la IgE específica a PLV fue informada como "negativa".

A su llegada a nuestro Hospital, pesaba 5,8 kg (p15), y presentaba coloración cutánea pajiza, el signo de Trousseau, la presencia de pulgares incluidos con flexión del carpo, hipertonía de los cuatro miembros, fontanela anterior amplia (4x4 cm), y se confirmó la prolongación del intervalo QT en el ECG, siendo de 0,45 s. Junto a estas manifestaciones clínicas características de hipocalcemia grave se determinaron niveles de calcio total de 6,9 mg/dL, calcio iónico de 0,86 mmol/L, fósforo de 3,8 mg/dL [VN 3,8-7,5 mg/dL] y magnesio de 1,5 mg/dL [VN 1,5-2,5 mg/dL] con albúmina en límite bajo para su edad (3,6 g/dL [VN 3,8-5,4 g/dL]).

En este momento, se trató de manera urgente la hipocalcemia con una perfusión intravenosa de gluconato cálcico al 10% i.v. a 0,5 ml/kg/h y se administró 1,25-(OH)₂-vitamina D vía oral. A las 24 horas de inicio de tratamiento, se constató la mejoría en los niveles de calcio total que ascendieron a 7,8 mg/dL, sin cambios relevantes en las cifras de fósforo ni magnesio. El análisis de orina de 24 horas mostró una calciuria y un índice calcio/creatinina de 0. Al día siguiente, una vez corregida la sintomatología neurológica y con mejor nivel de calcio (8,3 mg/dL), pasamos a administrarlo por vía oral (80 mg/kg/d) y se sustituyó la 1,25-(OH)₂-vitamina D, por vitamina D3 (800 UI/d). Los valores de 25-OH-vitamina D tardarían 12 días más en normalizarse.

La evolución de los valores del metabolismo P-Ca a lo largo del tratamiento, se resume en la tabla 1. Puede observarse que el tratamiento con 1,25-(OH)₂-vitamina D y vitamina D3, consecutivamente, produjo un aumento progresivo y mantenido de la calcemia y de los niveles de 25-OH-vitamina D, congruentes con hipocalcemia secundaria a déficit de vitamina D. Los niveles de PTH se mantuvieron elevados hasta alcanzar valores normales de 25-OH-vitamina D y calcio.

En la serie ósea realizada en busca de signos radiológicos de raquitismo, tan sólo se encontró cierto estrechamiento de la cortical de la diáfisis de huesos largos, sin ensanchamiento de las metáfisis,



Figura 1. Serie ósea del paciente a su ingreso, sin evidencia de los signos clásicos de raquitismo

ni epífisis en copa ni ningún otro signo radiográfico característico (Figura 1).

Determinamos también los niveles maternos de vitamina D, que resultaron ser gravemente deficitarios (11,3 ng/mL [VN 21-100 ng/mL]). Dada la historia clínica, la evolución favorable con suplementación de vitamina D3 y el aumento de los niveles plasmáticos tanto de calcio como de 25-OH-vitamina D, fue diagnosticado de hipocalcemia secundaria a déficit de vitamina D.

Desde el punto de vista digestivo, se comenzó con lactancia materna exclusiva, suplementando calcio y vitamina D a la madre, con lo que se fue recuperando progresivamente el cuadro diarreico. A petición familiar, y con el resultado previamente negativo de IgE específica frente a PLV, se reintrodujo la lactancia artificial con fórmula de inicio, reapareciendo el cuadro de vómitos y deposiciones diarreicas, interpretado clínicamente como una reacción de provocación positiva a PLV. Dados los niveles bajos de IgE específica a PLV, se llega al diagnóstico de APLV no IgE mediada y se sustituyó la fórmula de inicio por hidrolizado extenso, logrando así el cese completo de la sintomatología.

En la analítica previa al alta (tras 2 semanas de ingreso), y alimentado con fórmula hidrolizada y suplementación oral de calcio y vitamina D3, se objetivaron valores tendentes a la normalización de calcio (8,3 mg/dL), fósforo (3,7 mg/dL), magnesio (1,6 mg/dL) y 25-OH-vitamina D (23 ng/mL), manteniéndose asintomático y con una evolución ponderal favorable hasta el momento actual (Tabla 1).

Discusión

La vitamina D, sus requerimientos y su suplementación continúan siendo objeto de controversia en la

literatura científica y en la práctica clínica ⁽¹⁵⁾. Los motivos son múltiples, como se expone en las “Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D” emitidas por la Asociación Española de Pediatría en 2011 ⁽¹⁶⁾. Por un lado, no existe aún un marcador analítico concreto ni un umbral considerado universalmente válido para definir el déficit, lo que motiva una gran disparidad en las cifras de prevalencia de déficit de vitamina D comunicadas en la literatura ^(1,7,17-20). Además, las unidades de análisis clínicos no utilizan una metodología uniforme en la evaluación bioquímica del metabolismo de la vitamina D ^(21,22). Debido a su mecanismo de síntesis a través de la exposición solar fundamentalmente ⁽²³⁾, la etnia y el color de piel se han considerado clásicamente uno de los determinantes que más que influye en el riesgo de desarrollo de raquitismo por la variación en la síntesis endógena ^(24,25). Esto se ha demostrado en varios estudios, que evidencian niveles menores de Vitamina D en magrebíes, indio-pakistaníes, subsaharianos y afro-americanos, que en población caucásica ^(26,27). Cabe destacar que, a pesar de ser poblaciones más proclives al déficit por su pigmentación cutánea, también son las que menos suplementación alimentaria realizan. La mayoría de casos publicados de lactantes con raquitismo por déficit de vitamina D asociado a APLV son de etnias no caucásicas ^(9,28,29).

Las costumbres sociales, como la vestimenta o la baja exposición solar, pueden influir en este hecho y han sido ampliamente estudiadas ⁽³⁰⁻³²⁾. La falta de suplementación materna de vitamina D durante el embarazo supone también un problema, ya que se ha demostrado que una gran cantidad de gestantes no la llevan a cabo ⁽³³⁾, a pesar de haberse objetivado un estado deficitario en mujeres jóvenes en diversos contextos socioeconómicos ⁽³⁴⁾. Existen estudios que constatan niveles bajos de vitamina D en sangre de cordón umbilical al nacimiento en estos casos, y en la leche materna con posterioridad ^(3,27).

Tabla 1. Evolución de las variables relacionadas con el metabolismo P-Ca a lo largo del tratamiento del paciente.

Tratamiento	25-OH-Vitamina D	PTH	Calcio total	Calcio iónico	Fósforo	Magnesio	Fosfatasa alcalina
A su llegada a nuestro hospital			6,9 mg/dL	0,86 mmol/L	3,8 mg/dL	1,5 mg/dL	
Tras 12 horas de calcio iv			7,8 mg/dL		3,6 mg/dL	1,5 mg/dL	
Tercer día de ingreso (calcio iv)	4,2 ng/mL	140,1 pg/mL	6,8 mg/dL	0,82 mmol/L	3,4 mg/dL	1,3 mg/dL	567 U/L
Cuarto día de ingreso (calcio iv + 1,25-OH-Vitamina D)	<4 ng/mL	179,8 pg/mL	8,3 mg/dL	0,94 mmol/L	4,1 mg/dL	2,5 mg/dL	669 U/L
Octavo día de ingreso (calcio oral + vitamina D3)	6,6 ng/mL	180,3 pg/mL	10 mg/dL	1,55 mmol/L	2,9 mg/dL	2 mg/dL	768 U/L
Dos semanas de ingreso (calcio oral + vitamina D3)	23 ng/mL		8,3 mg/dL		3,7 mg/dL	1,6 mg/dL	
Tras un mes de tratamiento domiciliario con calcio oral y vitamina D3	20 ng/mL		9,5 mg/dL		8 mg/dL		

Sin embargo, aunque se cuestiona la efectividad de la suplementación con vitamina D durante el embarazo como medida preventiva para evitar el déficit tanto materno como en el niño (considerándolo como <20 ng/mL de 25-OH-vitamina D)⁽³³⁾, la recomendación sobre su uso en la literatura es prácticamente universal^(35,36). Como se ha mencionado, varios estudios apuntan a una mayor prevalencia de déficit de vitamina D en las mujeres embarazadas árabes⁽³⁷⁾. Resulta necesario unificar y establecer la necesidad de un posible cribado de los niveles de vitamina D en embarazadas de riesgo, ya que su suplementación durante el embarazo podría tener significación clínica a diferentes niveles.

La *American Academy of Pediatrics* recomienda la suplementación para todos los lactantes de 400 UI/d de vitamina D durante el periodo de lactancia. En cuanto a las recomendaciones de tratamiento del raquitismo carencial, no existe uniformidad a la hora de establecer un esquema y dosificación de tratamiento. La pauta más aceptada consiste en la administración de vitamina D durante dos o tres meses, hasta constatar la normalización bioquímica. En lactantes menores de un año, las dosis propuestas oscilan entre 1000 y 50000 UI diarias⁽³⁸⁾. En nuestro caso, se procedió a la administración de

3000 UI al día, con evolución favorable en el seguimiento posterior.

En el caso que comunicamos, la deficiencia de vitamina D de la madre (que también tratamos), podría estar condicionando un aporte insuficiente a un niño alimentado con lactancia materna exclusiva. Aunque nuestro paciente seguía una lactancia mixta, la absorción de vitamina D podría estar gravemente condicionada por la enteropatía resultante de la APLV. Del mismo modo, no podemos descartar que el resultado negativo de IgE específica a proteínas de leche de vaca, no estuviera condicionada por la enteropatía pierde-proteínas que presentaba al momento del diagnóstico⁽³⁹⁾, aunque no parece probable, pues en la enteropatía pierde-proteínas se pierden sobre todo albúmina e IgG, pero apenas IgE⁽⁴⁰⁾.

Varios factores parecen haber influido en la hipocalcemia por déficit de vitamina D. Por un lado, la etnia y los hábitos de vida desde el nacimiento, así como la ausencia de suplementación tanto en alimentación materna durante la gestación como en la lactancia posteriormente. Por otro lado, la afectación entérica debido a APLV y la malnutrición que supone. La escasa afectación radiológica en nuestro

caso podría deberse a la corta edad del paciente, y el escaso tiempo de evolución del cuadro.

Conclusiones

Debemos recordar que los estados carenciales y el raquitismo por déficit de vitamina D han incrementado su incidencia en los últimos años. En su fisiopatología intervienen factores como la etnia, el color de piel o las costumbres sociales, por lo que la población inmigrante es especialmente vulnerable a este déficit. Debemos por tanto sospecharlo, buscarlo, prevenirlo y, en caso necesario, tratarlo.

La APLV constituye por su parte la alergia alimentaria más prevalente y, aunque son pocos los casos publicados, se ha descrito su asociación con el déficit de vitamina D y calcio. Es fundamental una adecuada historia nutricional y valorar la presencia o no de suplementación, siendo necesarios más estudios que establezcan el grado de relación entre ambas patologías y el abordaje de estos pacientes.

Consideraciones finales

Por sus consecuencias en un periodo crítico en el crecimiento como la lactancia, es fundamental buscar el déficit de vitamina D a estas edades teniendo en cuenta su origen multifactorial en la mayoría de las ocasiones. La influencia del estado nutricional y las posibles comorbilidades han de tenerse en cuenta. El abordaje terapéutico deberá incluir tanto la suplementación como cambios en el estilo de vida en la mayoría de los casos.

Conflictos de intereses

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

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):529S-533S. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/88/2/529S/4650429>.

2. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D Deficiency in Breastfed Infants in Iowa. *Pediatrics*. 2006;118(2):603-10. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-0108>.
3. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne TH, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:161-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076015300789>.
4. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US Children Aged 1 to 11 Years: Do Children Need More Vitamin D? *Pediatrics*. 2009;124(5):1404-10. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-2041>.
5. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia: análisis de 62 casos. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(1):23-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775303741153>.
6. Ruiz-Ocaña P, Carrasco-Rodríguez C, Zopeque-García N, Sáez-Benito A, Novalbos-Ruiz JP, Lechuga-Sancho AM. Niveles de vitamina D al final de la estación invernal en una población escolar sana. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5(2):19-27. Doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Mar.214>.
7. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D Among Healthy Children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):513. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.162.6.513>.
8. Weng FL, Shults J, Leonard MB, Stallings VA, Zemel BS. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):150-8. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/86/1/150/4633106>.
9. Walter C, Muñoz-Santanach D, Marín del Barrio S, Corrales Magín E, Pou Fernández J. Hipocalcemia sintomática secundaria a raquitismo carencial. Presentación de dos casos clínicos. *An Pediatr*. 2010;72(5):343-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403310000809>.
10. Kemp FW, Neti PVS, Howell RW, Wenger P, Louria DB, Bogden JD. Elevated Blood Lead

- Concentrations and Vitamin D Deficiency in Winter and Summer in Young Urban Children. *Environ Health Perspect.* 2007;115(4):630-5. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.9389>.
11. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674907009918>.
12. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):594-602. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674910018683>.
13. Davidovits M, Levy Y, Avramovitz T, Eisenstein B. Calcium-deficiency rickets in a four-year-old boy with milk allergy. *J Pediatr.* 1993;122(2):249-51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347606801241>.
14. Levy Y, Davidovits M. Nutritional rickets in children with cows' milk allergy: calcium deficiency or vitamin D deficiency? *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):553-553. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3038.2005.00270.x>.
15. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(8):466-79. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2017.31>.
16. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr.* 2012;77(1):57.e1-57.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403311006096>.
17. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):531. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.158.6.531>.
18. Looker A., Dawson-Hughes B, Calvo M., Gunter E., Sahyoun N. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone.* 2002;30(5):771-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328202006920>.
19. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/84/1/18/4633029>.
20. Intakes I of M (US) SC on the SE of DR. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academies Press (US). 1997 [cited 2020 May 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109825/>.
21. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay Variation Confounds the Diagnosis of Hypovitaminosis D: A Call for Standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3152-7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2003-031979>.
22. Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: Where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):473-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076006003608>.
23. Balk SJ. Ultraviolet Radiation: A Hazard to Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2011;127(3):e791-817. Available from: <http://pediatrics.aapublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3502>.
24. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra070553>.
25. Fraser D. Vitamin D. *Lancet.* 1995;345(8942):104-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673695900675>.
26. Sánchez Muro JM, Yeste Fernández D, Marín Muñoz A, Fernández Cancio M, Audí Parera L, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. *An Pediatría.* 2015;82(5):316-24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403314002963>.
27. Manzano Varo C, García-Algar O, Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernández D, et al. [Plasma 25-OH Vitamin D Concentrations in Cord Blood after Summer Months, Spain]. *Rev Esp Salud Publica.* 2017;91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28124681>.

28. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):566-9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3038.2004.00158.x>.
29. Yu JW, Pেকেles G, Legault L, McCusker CT. Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2006;96(4):615-9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120610635582>.
30. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Baoglu K, Berk F, et al. Subclinical Vitamin D Deficiency Is Increased in Adolescent Girls Who Wear Concealing Clothing. *J Nutr.* 2005; 135(2):218-22. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/135/2/218/4663618>.
31. Parisi A V., Wilson CA. Pre-vitamin D3 effective ultraviolet transmission through clothing during simulated wear. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21(6):303-10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0781.2005.00180.x>.
32. Callegari ET, Garland SM, Gorelik A, Reavley NJ, Wark JD. Predictors and correlates of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in young women: results from the Safe-D study. *Br J Nutr.* 2017;118(4):263-72. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114517002021/type/journal_article.
33. Li W, Green TJ, Innis SM, Barr SI, Whiting SJ, Shand A, et al. Suboptimal Vitamin D Levels in Pregnant Women Despite Supplement Use. *Can J Public Heal.* 2011;102(4):308-12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03404056>.
34. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Chabros E, et al. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(4):533-41. Available from: <http://www.nature.com/articles/1602108>.
35. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398-417. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-1894>.
36. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. In: De-Regil LM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008873.pub2>.
37. Al-Musharaf S, Fouda MA, Turkestani IZ, Al-Ajlan A, Sabico S, Alnaami AM, et al. Vitamin D Deficiency Prevalence and Predictors in Early Pregnancy among Arab Women. *Nutrients.* 2018;10(4):489. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/4/489>.
38. Wagner CL, Greer FR. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-52. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-1862>.
39. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP:TLPL:landingpage&an=00005176-201208000-00028->
40. Amiot A. Gastro-entéropathies exsudatives. *La Rev Médecine Interne.* 2015;36(7):467-73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866314011047>.