



## Sumario

Diciembre 2021, VOLUMEN 12 (2)

### Editorial

- Anorexia nerviosa del adolescente y COVID-19: la pandemia colateral ..... 1  
*Anorexia nervosa in adolescents and COVID-19: the collateral pandemic*

### Originales

- Evaluación de la transición de adolescentes con diabetes de tipo 1 desde la unidad de diabetes pediátrica a la de adultos..... 6  
*Assessment of the transition of adolescents with type 1 diabetes from the paediatric to the adult diabetes unit*
- Optimización del control metabólico en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diabetes mellitus de tipo 1 tras el inicio de terapia con el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G® ..... 10  
*Improvement of metabolic control in paediatric patients and young adults with type 1 diabetes mellitus after starting therapy with MiniMed™ 670G hybrid closed loop system*
- Evaluación de la precisión de la monitorización flash de glucosa intersticial en función del momento de activación del sensor ..... 21  
*Evaluating the accuracy of flash monitoring of interstitial glucose as a function of sensor activation time*
- Programa de tratamiento integral contra el sobrepeso y la obesidad infantil. “El Viaje de Mangols. Caminando hacia una vida saludable” ..... 32  
*“Mangols’ Journey. Walking towards a healthy life”: A programme to treat childhood overweight and obesity*

### Revisiones

- Papel de la epigenética en el crecimiento del niño pequeño para la edad gestacional..... 39  
*The role of epigenetics in the growth of the small for gestational age child*

### Casos Clínicos

- Hipertrigliceridemia grave secundaria a cetoacidosis diabética grave: manejo y complicaciones ..... 50  
*Severe hypertriglyceridaemia secondary to severe diabetic ketoacidosis: management and complications*
- Pancreatitis aguda tras la suspensión de tratamiento con metreleptina en una mujer joven afecta de lipodistrofia congénita generalizada de tipo 1 ..... 56  
*Acute pancreatitis after stopping metreleptin treatment in a young woman with congenital generalised lipodystrophy type 1*
- Evolución a lo largo de 18 meses de tratamiento con sebelipasa alfa en un paciente pediátrico diagnosticado de déficit de lipasa ácida lisosómica ..... 62  
*Evolution over 18 months of treatment with Sebelipase alfa in a paediatric patient diagnosed with DLAL*
- Talla baja, pequeño para la edad gestacional y algo más ..... 68  
*Short stature, small for gestational age and something else*

### Premios

- Convocatoria: Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2022 ..... 74  
*FSEEP Awards 2022*



## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidencia

Itxaso Rica Echevarría

### Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

### Tesorería

Francisco Javier Arroyo Díez

### Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Roque Cardona Hernández

José M<sup>a</sup> Gómez-Vida

### SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7<sup>a</sup> Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

**NOTA:** Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Lidia Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. IDIS.

### Directores asociados

Laura Audí Parera

Unidad de Investigación en Endocrinología e Investigación Pediátricas (*retired*).

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron

Universidad Autónoma de Barcelona

Diego de Sotto Esteban

Pediatría Clínica Rotger Palma

Universidad Islas Baleares

Concepción Fernández-Ramos

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario. Basurto. Vizcaya

José M<sup>a</sup> Gómez-Vida

Servicio de Pediatría

Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" de Granada

Alfonso Lechuga Sancho

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Leandro Soriano Guillén

Servicio de Pediatría

Hospital Fundación Jiménez Díaz

Universidad Autónoma de Madrid

Revista Española  
Endocrinología Pediátrica.



  
PULSO  
ediciones

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

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

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

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

### Publicación en línea [Internet]

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

### Normas de publicación

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

### Contacto

[soporte.revista@seep.es](mailto:soporte.revista@seep.es)

# sumario



Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

Volumen 12  
Número 2

## EDITORIAL

- Anorexia nerviosa del adolescente y COVID-19: la pandemia colateral..... 1  
*Anorexia nervosa in adolescents and COVID-19: the collateral pandemic*  
Aranzazu Fernández Rivas

## ORIGINALES

- Evaluación de la transición de adolescentes con diabetes de tipo 1 desde la unidad de diabetes pediátrica a la de adultos ..... 6  
*Assessment of the transition of adolescents with type 1 diabetes from the paediatric to the adult diabetes unit*  
M<sup>a</sup> Pilar Bahillo Curieses, Emilia Gómez Hoyos, Rebeca Jiménez Sahagún, Ana María Vidueira Martínez, M<sup>a</sup> de la O Nieto de la Marca, Daniel Antonio de Luis Román
- Optimización del control metabólico en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diabetes mellitus de tipo 1 tras el inicio de terapia con el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G® ..... 10  
*Improvement of metabolic control in paediatric patients and young adults with type 1 diabetes mellitus after starting therapy with MiniMed™ 670G hybrid closed loop system*  
Estela Gil Poch, Pilar Isabel Beato Víbora, María del Mar Romero Pérez, Francisco Javier Arroyo Díez
- Evaluación de la precisión de la monitorización flash de glucosa intersticial en función del momento de activación del sensor ..... 21  
*Evaluating the accuracy of flash monitoring of interstitial glucose as a function of sensor activation time*  
Ana García Zarzuela, Pablo Ruiz Ocaña, David Mesa Collantes, Isabel Benavente Fernández, Alfonso María Lechuga Sancho
- Programa de tratamiento integral contra el sobrepeso y la obesidad infantil. “El Viaje de Mangols. Caminando hacia una vida saludable” ..... 32  
*“Mangols’ Journey. Walking towards a healthy life”: A programme to treat childhood overweight and obesity*  
Iratxe Salcedo Pacheco, Nicolás González López, J. Manuel Peralez García, Elena Fernández Alonso, Marta Miguel Salazar, M. José Fuentes Medina, Amaya Rodríguez Estévez, Elena Larrea Tamayo, Elena Alustiza Martínez, Irene Ozcoidi Erro, Magdalene Aga Aguirre, Amaia Aristizabal Segarra, Nerea Trebolazabala Quirante, Laura Herrero García, Naiara Parraza Díez

## REVISIONES

- Papel de la epigenética en el crecimiento del niño pequeño para la edad gestacional ..... 39  
*The role of epigenetics in the growth of the small for gestational age child*  
Judith Bassols, Gemma Carreras Badosa, Anna Prats Puig, Silvia Xargay Torrent, Abel López Bermejo

## CASOS CLÍNICOS

- Hipertrigliceridemia grave secundaria a cetoacidosis diabética grave: manejo y complicaciones ..... 50  
*Severe hypertriglyceridaemia secondary to severe diabetic ketoacidosis: management and complications*  
Isora González Roca, Lucía Carrascón González Pinto, Marina Mora Sitjà, María Sanz Fernández, Daniel Barraca Núñez, Amparo Rodríguez Sánchez
- Pancreatitis aguda tras la suspensión de tratamiento con metreleptina en una mujer joven afecta de lipodistrofia congénita generalizada de tipo 1 ..... 56  
*Acute pancreatitis after stopping metreleptin treatment in a young woman with congenital generalised lipodystrophy type 1*  
Patricia García Navas, María Ruiz del Campo, María Yolanda Ruiz del Prado, María Ángeles Martínez de Salinas Santamaría, David Araújo Vilar
- Evolución a lo largo de 18 meses de tratamiento con sebelipasa alfa en un paciente pediátrico diagnosticado de déficit de lipasa ácida lisosómica ..... 62  
*Evolution over 18 months of treatment with Sebelipase alfa in a paediatric patient diagnosed with DLAL*  
Ana Revuelta Cabello, Clara Laliena Oliva, Ana Escribano García, Gloria Bueno Lozano, Laura Escartín Madurga
- Talla baja, pequeño para la edad gestacional y algo más ..... 68  
*Short stature, small for gestational age and something else*  
Rumyana Rosenova Ivanova, Rubén Gastón Téllez, Roberto Llorens Salvador, Natalia Julve Chover

## PREMIOS

- Convocatoria: Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2022 ..... 74  
*FSEEP Awards 2022*

# Anorexia nerviosa del adolescente y COVID-19: la pandemia colateral

## Anorexia nervosa in adolescents and COVID-19: the collateral pandemic

Aranzazu Fernández Rivas

*Profesora Asociada de Psiquiatría, Universidad del País Vasco. Jefe de Sección de Psiquiatría infanto-juvenil. Jefe de Estudios de Formación Sanitaria Especializada. Hospital Universitario Basurto- OSI Bilbao Basurto. Bilbao, España*

La anorexia nerviosa es la causa más frecuente de pérdida de peso en adolescentes. La prevalencia a lo largo de la vida en adolescentes y jóvenes adultos, previa a la pandemia de la COVID-19, era del 6,2% en las mujeres y del 0,3% en los varones, ascendiendo a un 17,9% y un 2,4% respectivamente si se consideran todos los diferentes trastornos de conducta alimentaria (TCA) <sup>(1)</sup>. Es un trastorno más prevalente en mujeres (8-9 mujeres/1 varón), con una típica edad de inicio en la adolescencia precoz o media, si bien el inicio prepuberal se está viendo incrementado en los últimos años. Se trata de un trastorno psiquiátrico grave, con un incremento de seis veces del riesgo de mortalidad respecto a la población general y una tasa de mortalidad bruta del 4%. La mortalidad se debe, fundamentalmente, a las consecuencias físicas del trastorno, si bien en uno de cada cinco casos el fallecimiento se debe a suicidio <sup>(2)</sup>. En el 30-50% de los casos, la evolución es satisfactoria <sup>(2)</sup>, y se llega a la recuperación completa tras un periodo medio de 6-7 años <sup>(3)</sup>. No obstante, el 10-20% de los casos persisten crónicamente enfermas, requieren múltiples hospitalizaciones y padecen las graves secuelas psíquicas y físicas del

trastorno, y los demás casos permanecen en niveles intermedios de afectación <sup>(2)</sup>.

Estos datos de prevalencia se han visto muy incrementados a consecuencia de la pandemia de la COVID-19 en todo el mundo occidental, convirtiendo a la anorexia nerviosa en una pandemia colateral en los adolescentes.

### Efecto de la pandemia de la COVID-19 en la prevalencia de la anorexia nerviosa en el adolescente

Desde el inicio de la pandemia se detectó un incremento de nuevos casos de anorexia nerviosa y un agravamiento en los ya existentes. Ello ha llevado a un gran incremento de los pacientes atendidos por esta patología en los dispositivos de salud mental. Ya en julio de 2020 se publicaban datos de Australia donde se destacaba un incremento del 104% de los ingresos hospitalarios de niños por esta patología desde el comienzo de la pandemia <sup>(4)</sup>.

En el Reino Unido se duplicaron en 2020 las derivaciones a salud mental, tanto urgentes como programadas <sup>(5)</sup>.

El estudio de Spettigue et al. en Canadá <sup>(6)</sup>, analizando la demanda de atención de niños y adolescentes a una unidad de TCA graves, ha evidenciado cómo la pandemia ha sido un factor determinante del inicio de la patología alimentaria de los menores muy frecuente, presentando los

#### Correspondencia:

Aranzazu Fernández Rivas  
Profesora asociada de Psiquiatría  
Universidad del País Vasco  
Jefe de Sección de Psiquiatría infanto-juvenil  
Jefe de Estudios de Formación Sanitaria Especializada.  
Hospital Universitario Basurto-OSI Bilbao Basurto,  
Bilbao, España  
E-mail: ARANZAZU.FERNANDEZRIVAS@osakidetza.eus

menores que desarrollaron un TCA durante la pandemia una mayor gravedad que los previos a la COVID-19, asociado a más inestabilidad física y mayor desnutrición, y requiriendo ingreso hospitalario más frecuentemente.

El incremento de casos de TCA durante la pandemia se ha producido más específicamente en mujeres de edades comprendidas entre 10 y 19 años y que padecen mayoritariamente anorexia nerviosa. Además, en una mayor proporción de estas pacientes se ha asociado la presencia de ideación o tentativas suicidas <sup>(7)</sup>.

Datos nuestros, de Vizcaya, demuestran un incremento del 153,33% de los ingresos psiquiátricos de adolescentes a causa de anorexia nerviosa en el año 2020 comparado con el 2019 <sup>(8)</sup>, siguiendo un perfil en curvas superpuestas a las olas de la pandemia de la COVID-19 (Figura 1). Este alarmante incremento ha continuado agravándose de tal modo que en los meses de enero-octubre de 2021 han ingresado cuatro veces más de niños y adolescentes con anorexia nerviosa y otros TCA en la unidad de hospitalización psiquiátrica infanto-juvenil del Hospital Universitario Basurto (hospital referente para toda Vizcaya) que en todo el 2019, y tememos acabar el año con unas cifras cinco veces superiores al 2019.

### Posibles mecanismos causales de la pandemia colateral de anorexia nerviosa

La pandemia de la COVID-19 ha impactado de un modo tan global y profundo en la población que ha

generado múltiples factores de riesgo para el desarrollo de anorexia nerviosa y otros TCA en la adolescencia.

En primer lugar, recordemos que la adolescencia se trata de un momento evolutivo en el que se adquiere la maduración de la identidad-personalidad. Para ello se requieren las relaciones interpersonales con iguales, fundamentalmente, además de con las figuras de cuidado-autoridad. Será a través de esas relaciones y del desempeño de su día a día como los adolescentes van a ir construyendo su autoestima y madurando su personalidad.

Con el confinamiento, las relaciones sociales pre-sociales con iguales se suspendieron drásticamente. Además, el rendimiento escolar perdió importancia y con ello desapareció una fuente muy relevante de autoestima para muchos adolescentes.

La pandemia y el confinamiento supusieron una fuente de intensa incertidumbre sobre el futuro: incertidumbre por la salud personal y/o de familiares, por la situación laboral y por la escolar. Esto ocasionó grave ansiedad a los menores, y también a muchos adultos.

No menos relevante ha sido la angustia que ha provocado la pandemia directamente: miedo a padecer la enfermedad, y miedo a las repercusiones familiares, económicas y sociales. También ha provocado sentimientos de culpabilidad: ser foco de contagio, de preocupación por otros familiares, de la falta de actividad académica, entre otros.



Figura 1. Número de ingresos psiquiátricos por anorexia nerviosa en menores de Vizcaya (Unidad de hospitalización psiquiátrica de adolescentes, Hospital Universitario Basurto-Bilbao).

Además, los adolescentes han sufrido pérdidas y a consecuencia de ello han desarrollado sentimientos de tristeza: familiares que fallecieron o enfermaron, amigos y familiares con los que no podían estar o visitar, o la pérdida del estilo de vida previo.

Las vivencias de ansiedad, incertidumbre, tristeza, culpabilidad, pérdida de autoestima, todo ello percibido sin un final cercano, llevaron al sufrimiento, al estrés crónico y persistente, que fácilmente aboca en síntomas depresivos.

En este contexto de intensa fragilidad y vulnerabilidad aparecieron otros factores ambientales que incidieron muy negativamente en los adolescentes. El primero es el miedo a la escasez alimentaria (*inseguridad alimentaria*) que se sabe que incrementa el riesgo de conductas de atracones o restricciones alimentarias. El segundo fueron los mensajes repetidos sobre la importancia de una dieta "sana" y el ejercicio físico dentro de una campaña de prevención de la obesidad. Ambos hechos sociales pusieron demasiado intensamente el foco en la alimentación y el ejercicio físico, y las personas vulnerables a los TCA los asumieron como modos de afrontar el malestar emocional. Por último, la pérdida de relaciones sociales con iguales llevó a los adolescentes a buscar conexión a través de redes sociales, en ellas encontraron tanto mensajes estresantes en relación con la pandemia como un bombardeo de mensajes sobre la imagen corporal ideal y consejos sobre el ejercicio físico y hábitos alimentarios para la prevención del temido sobrepeso.

Sabemos que la ansiedad, el estrés crónico y mantenido, la incertidumbre, las pérdidas, la culpabilidad y el rechazo/aislamiento son factores de alto riesgo de depresión y de crisis personal. Algunos adolescentes, especialmente perfeccionistas, vieron en la alimentación un modo de afrontar este malestar emocional optando por su control (hiperautocontrol): controlar el cuerpo, controlar la alimentación, hacerla restrictiva, para así ver que podían controlar la vida que se descontrolaba. Se apoyaron en las recomendaciones dietéticas y el ejercicio físico saludable, pero su alimentación fue cada vez más restrictiva asociándola a un intenso ejercicio físico, llevándolos así al desarrollo de anorexia nerviosa con grave desnutrición secundaria, e incluso llegando a un peso crítico.

Mientras estos menores enfermaban, toda la sociedad, y también sus familias, estaban inmersos en el impacto ocasionado por la pandemia, y no fueron capaces en muchos casos de percibir precozmente los indicadores del inicio de esta patología, facilitando de este modo que la anorexia nerviosa se instaurara profundamente en la menor.

El agravante final de esta situación tan crítica para estas adolescentes ha sido la limitación en la atención sanitaria, lo cual ha facilitado que se empeore aún más esta grave pandemia colateral. El descenso de las consultas presenciales como medida de prevención de contagios de la pandemia ha ocasionado un retraso en la detección precoz de estas menores por parte de sus médicos pediatras. Además, la asistencia en salud mental también se limitó inicialmente en sus consultas ambulatorias presenciales, propiciando así una merma de la atención y secundariamente facilitando el agravamiento de los casos.

Muchos autores han alertado de la relevancia de estos factores<sup>(9-11)</sup>, entre los que destacan Cooper et al<sup>(12)</sup>. Otros, como Rodgers et al<sup>(13)</sup>, consideran tres posibles vías por las cuales la pandemia ha podido exacerbar los factores de riesgo de TCA<sup>(1)</sup>: el confinamiento pudo activar las preocupaciones en relación con el peso y la imagen corporal e impactar de modo negativo en la ingesta alimentaria, el ejercicio y los patrones del sueño, además de dejar al individuo con menor apoyo social y menos estrategias de afrontamiento<sup>(2)</sup>; la mayor exposición a mensajes en los medios de comunicación sobre alimentación-peso corporal, además de incrementarse la comunicación por videollamada<sup>(3)</sup>; el miedo al contagio pudo aumentar los síntomas de TCA, bien relacionados específicamente con las preocupaciones de salud, bien por la búsqueda de dietas restrictivas dirigidas a aumentar la inmunidad. Además, señalan cómo los elevados índices de estrés y emociones negativas y el aislamiento social debidos a la pandemia también han contribuido a aumentar el riesgo.

### Recomendaciones para afrontar la **pandemia colateral de anorexia nerviosa en las adolescentes**

La pandemia de la COVID-19 ha puesto en evidencia cómo los TCA, y específicamente la anorexia nerviosa, son patologías de salud global que deben abordarse desde el sistema sanitario, el educativo, la familia y la sociedad en su conjunto.

En el escalón inicial de promoción de la salud se llevarán a cabo políticas sociosanitarias específicas. Además, será importante tener presente que el desarrollo de políticas sanitarias y recomendaciones que se lleven a cabo en la prevención de otros trastornos, como la obesidad, deberán a la vez evaluar su interferencia o potenciación de otro tipo de patologías, como ha ocurrido con la anorexia nerviosa en menores durante el tiempo de pandemia de la COVID-19<sup>(5)</sup>.

Como recomendaciones generales, destaquemos la importancia de estimular en los adolescentes una actitud crítica hacia el consumo de información e imágenes en los medios de comunicación. Debemos hacer hincapié en la importancia de la conexión directa con sus iguales y el bienestar derivado de ello. Es importante también recomendar la realización de actividades que promuevan el sentimiento de competencia, aceptación y valía personal, así como las dirigidas al placer-diversión <sup>(12)</sup>.

La promoción de la salud deberá realizarse también desde el sistema educativo. Para ello se deberá garantizar que los centros escolares ofrezcan información y orientación equilibradas sobre el peso, la alimentación, la imagen corporal y el ejercicio, estando atentos en todo momento a los posibles daños secundarios de las iniciativas de bienestar escolar en estos ámbitos <sup>(6)</sup>, así como a la detección precoz de posibles casos.

El sistema sanitario debe tener presente la gravedad de estas patologías y la necesidad de su rápida detección y oferta de tratamiento específico tan intensivo como sea preciso. La detección precoz se sustenta sobre las familias y los profesionales de la pediatría de atención primaria y medicina familiar y comunitaria. Los padres necesitan apoyo en cómo hablar (qué decir y qué no decir) a sus hijos acerca de alimentación y las preocupaciones sobre el peso, cuándo buscar ayuda y cómo apoyar y ayudar a su hija durante el proceso terapéutico <sup>(6)</sup>. El tratamiento específico se llevará en coordinación entre los profesionales de endocrinología (pediátrica o del adulto) y los de salud mental. Para ello, se precisarán una estrecha colaboración y conocimientos compartidos, así como el desarrollo de equipos multiprofesionales en unidades específicas para el tratamiento de los casos más graves.

Para finalizar, únicamente debemos incidir en una reflexión:

El mensaje de promoción de la salud para los TCA durante el confinamiento debería haber sido: “¡mantente conectada!”.

### Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de interés.

©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. Silén Y, Sipilä PN, Raevuori A, Mustelin L, Marttunen M, Kaprio J, et al. DSM-5 eating disorders among adolescents and young adults in Finland: a public health concern. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 520-531.
2. Hay P, Morris J. Eating disorders. In Rey JM. IA-CAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. 2016 Edition. <https://iacapap.org/iacapap-textbook>.
3. Call CC, Attia E, Walsh BT. Feeding and eating disorders. In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 10 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. p. 2065-2082.
4. Haripersad YV, Kannegiesser-Bailey M, Morton K, Skeldon S, Shipton N, Edwards K, et al. Outbreak of anorexia nervosa admissions during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child Epub* 2021; 106: e15.
5. Solmi F, Downs JL, Nicholls DE. COVID-19 and eating disorders in young people. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 316-318.
6. Spettigue W, Obeid N, Erbach M, Feder S, Finner N, Harrison ME, et al. The impact of COVID-19 on adolescents with eating disorders: a cohort study. *J Eat Disord* 2021; 9: 65.
7. Taquet M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Incidence and outcomes of eating disorders during the COVID-19 pandemic. *The British Journal of Psychiatry* 2021. doi: 10.1192/bjp.2021.105
8. Fernández Rivas A, González Torres MA. Informe sobre la salud mental de las y los adolescentes desde el punto de vista del servicio de psiquiatría del hospital universitario de Basurto: OSI Bilbao Basurto. En Jóvenes y pandemia, miradas expertas. Observatorio Vasco de la Juventud. Departamento de Igualdad, Justicia y Políticas Sociales. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz, 2021.
9. Schlegl S, Maier J, Meule A, Voderholzer U. Eating disorders in times of the COVID-19 pandemic. Results from an online survey of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 1791-1800.
10. Phillipou A, Meyer D, Neill E, an EJ, Toh WL, Van Rheenen TE, et al. Eating and exercise behaviors in eating disorders and the general population during the COVID-19 pandemic in Austral-

- ia: Initial results from the COLLATE project. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 1158-1165.
11. Scharmer C, Martinez K, Gorrell S, Reilly EE, Donahue JM, Anderson DA. Eating disorder pathology and compulsive exercise during the COVID-19 public health emergency: Examining risk associated with COVID-19 anxiety and intolerance of uncertainty. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 2049-2054.
  12. Cooper M, Reilly EE, Siegel JA, Coniglio K, Sadeh-Sharvit S, et al. Eating disorders during the COVID-19 pandemic and quarantine: an overview of risks and recommendations for treatment and early intervention. *Eat Disord* 2020; <https://doi.org/10.1080/10640266.2020.1790271>.
  13. Rodgers RF, Lombardo C, Cerolini S, Franko DL, Omori M, Fuller-Tyszkiewicz M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorder risk and symptoms. *Int J Eat Disord*. 2020; 53: 1166-1170.



# Evaluación de la transición de adolescentes con diabetes de tipo 1 desde la unidad de diabetes pediátrica a la de adultos

Assessment of the transition of adolescents with type 1 diabetes from the paediatric to the adult diabetes unit

M.<sup>a</sup> Pilar Bahíllo Curieses<sup>1</sup>, Emilia Gómez Hoyos<sup>2</sup>, Rebeca Jiménez Sahagún<sup>2</sup>, Ana María Vidueira Martínez<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> de la O Nieto de la Marca<sup>2</sup>, Daniel Antonio de Luis Román<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España)

## Resumen

**Antecedentes y objetivos.** La transición de los pacientes pediátricos con diabetes de tipo 1 (DM1) a unidades de adultos ocurre durante la adolescencia. Las unidades de transición facilitan el manejo mediante programas estructurados.

**Pacientes y métodos.** Estudio observacional retrospectivo de pacientes con DM1 transferidos entre julio de 2014 y octubre de 2019.

**Resultados.** Se transfirieron 30 pacientes, con edad media de transferencia de 15,8 (DE 0,7) años. El número de consultas el año previo a la transferencia fue de 6,43 (DE 3,2), y el año posterior, de 7,8 (DE 2,9) (p 0,2). La HbA1c media antes de la transición fue del 7,67% (DE 1,4), aumentando al 8,6% (DE 1,3) un año después (p 0,09). La frecuencia de hospitalizaciones por cetoacidosis en el año previo a la transferencia fue del 8,7%, y en el posterior, del 13%. Después de la transferencia, se perdió el seguimiento de dos pacientes.

**Conclusiones.** Se observó un deterioro en el control glucémico después de la transferencia a pesar de

un incremento del número de visitas. Es preciso implementar programas de transición, y aún está por definir el momento idóneo de la misma.

**Palabras clave:** Diabetes de tipo 1, Adolescencia, Transición

## Abstract

**Background and objectives.** The transition of paediatric patients with type 1 diabetes to adult units occurs during adolescence. Transition units facilitate management through structured programmes.

**Patients and methods.** Retrospective observational study of patients with DM1 transferred from July 2014 to October 2019.

**Results.** A total of 30 patients were transferred. The mean age at transfer was 15.8 (SD 0.7) years. The number of consultations over the year prior to the transfer was 6.43 (SD 3.2) and 7.8 (SD 2.9) in the year after. The mean HbA1c prior to transition was 7.67% (SD 1.4), increasing to 8.6% (SD 1.3) one year later. The frequency of hospitalisations due to ketoacidosis in the year prior to the transfer was 8.7% and 13% in the following year. After transfer, 2 patients were lost to follow-up.

**Conclusions.** Deterioration in glycaemic control was observed after transfer despite an increase in the number of visits. It is necessary to implement transi-

## Correspondencia:

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

tion programmes, while the ideal moment for it has yet to be defined.

*Key Words: type 1 diabetes, adolescence, transition*

## Introducción

La transición de los pacientes pediátricos con diabetes de tipo 1 (DM1) a unidades de diabetes de adultos (UDA) tiene lugar durante la adolescencia, periodo especialmente crítico caracterizado por cambios fisiológicos y psicológicos que en ocasiones conducen a un deterioro del control metabólico<sup>(1)</sup>. El periodo de transición persigue conseguir la capacitación adecuada para el paso de la dependencia que caracteriza al periodo infanto-juvenil a la autonomía de la vida adulta. En general, la transición a las UDA dista mucho de ser óptima, lo que repercute en la salud<sup>(1)</sup>. Las consecuencias negativas no son solo en el grado de control de la enfermedad, sino también en la pérdida de seguimiento. Las unidades de transición podrían facilitar el manejo terapéutico mediante programas estructurados y planificados, y su necesidad la reconocen las distintas sociedades de diabetes<sup>(2)</sup>.

El objetivo del estudio es describir el cambio en el control glucémico y la frecuencia de hospitalizaciones en pacientes con DM1 incluidos en un programa de transición, evaluado unos años tras su instauración. Se obtuvo el consentimiento de los pacientes y del comité del centro.

## Pacientes y métodos

Es un estudio observacional con diseño de cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes con DM1 que fueron transferidos desde pediatría a la UDA desde julio de 2014 (coincidiendo con la creación de la consulta de transición) hasta octubre de 2019. Se analizó el periodo comprendido en los 12 meses previos y posteriores a la transferencia, registrándose datos epidemiológicos, clínicos y analíticos. Se analizaron los datos con el programa SPSS Statistics versión 20 (II, EE. UU.). El análisis descriptivo de datos se realizó mediante frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y media  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas. Se utilizó el test de Wilcoxon para comparar el rango medio de las muestras. Un valor de  $p < 0,05$  fue aceptado como nivel de significación estadística.

La consulta de transición consistía en una visita conjunta entre pediatra y endocrinólogo. Durante el año previo se preparaba a los pacientes y familias favoreciendo el traslado progresivo de responsabilidad del manejo de la diabetes desde la familia al paciente e informándoles de que se realizaría la transfe-

ncia y el modo de realización. Previo a la transferencia de los pacientes se realizó un reciclaje educativo cuando fue necesario. Las visitas posteriores a la visita de transferencia las realizó exclusivamente el endocrinólogo y su equipo de educación diabetológica, programándose una visita inicial a los 15 días con refuerzo de educación si era preciso y posteriormente visitas en función de las necesidades del paciente con un intervalo máximo de tres meses.

## Resultados

Durante el periodo de estudio, 30 pacientes fueron transferidos a la UDA, de los cuales 23 lo hicieron a través de la consulta de transición. En los siete restantes no se hizo a través de dicha consulta, puesto que seis pacientes pertenecían a otras áreas sanitarias a las que fueron referidos y en un paciente se perdió el seguimiento previo a la realizar la transferencia. El 56,5% de los pacientes eran varones. El 13% presentaba patología tiroidea, el 13%, enfermedad celiaca, el 4,3% hepatitis autoinmunitaria, y el 13%, trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Ninguno presentaba complicaciones crónicas en el momento de la transferencia. Durante el año previo a la transferencia, el 17,4% recibía tratamiento con bomba de insulina y un 47,8% utilizaba monitorización flash de glucosa.

Las principales características de la muestra se reflejan en la [Tabla 1](#). Cabe destacar que, a pesar del aumento de las consultas, el año posterior a la transferencia ( $6,43 \pm 3,2$  en pediatría;  $7,8 \pm 2,9$  en la UDA;  $p = 0,09$ ), los niveles de HbA1c media empeoraron ( $7,67 \pm 1,4\%$  en pediatría;  $8,6 \pm 1,3\%$  en la UDA  $p = 0,2$ ). El año previo a la transferencia, 11 pacientes de los 23 transferidos (47,8%) tenían una HbA1c media inferior al 7%, mientras que el año posterior a la transferencia solo seis de los 23 pacientes transferidos (26,1%) tenían HbA1c media inferior al 7%. Así mismo, el número global de hospitalizaciones disminuyó con aumento de ingresos por descompensación con cetoacidosis diabética. Después de la transferencia, se ha perdido el seguimiento de dos pacientes (8,7%) de los 23 pacientes transferidos.

## Discusión

La transición debe ser un proceso dinámico que implique el paso de sistemas de salud pediátricos a los de adultos<sup>(1,2)</sup>. Se realiza durante un periodo especialmente crítico, que es la adolescencia, en la cual se describe un deterioro del control metabólico por numerosos factores, entre ellos una resistencia fisiológica a la insulina, la adquisición de autonomía y cambios en el estilo de vida, así como factores psicológicos<sup>(3,4)</sup>. En general, la transición a la UDA

Tabla 1. Características principales de la muestra.

<b>Sexo</b>	56,5% varones
<b>Edad media en el momento del diagnóstico</b>	8,39 ± 4,21 años
<b>Edad media en el momento de la transferencia</b>	15,8 ± 0,7 años
<b>Tiempo medio de seguimiento en pediatría</b>	7,3 ± 4,1 años
<b>Tiempo medio de seguimiento total</b>	8,7 ± 3,7 años
<b>Tratamiento con bomba de insulina</b>	17,4%
<b>Número de consultas el año previo en pediatría</b>	6,43 ± 3,2
<b>Número de consultas el año posterior a la transición</b>	7,8 ± 2,9
<b>Hospitalización el año previo a la transición</b>	17,4% (8,7% ajustes tratamiento, 8,7% por CAD)
<b>Hospitalización el año posterior a la transición</b>	13% (todos por CAD)
<b>HbA1c media el año previo (%)</b>	7,6 ± 1,4
<b>HbA1c media el año posterior (%)</b>	8,6 ± 1,3
<b>Pérdida de seguimiento tras la transferencia</b>	2 pacientes (8,7%)

\* CAD: cetoacidosis diabética.

no se realiza de forma óptima, lo cual puede tener efectos perjudiciales sobre el control metabólico de la DM1 y ocasionar pérdidas de seguimiento <sup>(1,2)</sup>.

La transición de pacientes a la UDA es reconocida como un componente clave del cuidado en adolescentes con patología crónica, aunque existen pocos estudios de calidad sobre su contenido y sobre la evaluación de su eficacia <sup>(1,5,6)</sup>. Es una necesidad reconocida disponer de programas específicos, coordinados y estructurados que permitan llevar a cabo una transición adecuada a las UDA. Sin embargo, la sistemática para realizar esta transición varía, está influida por los recursos de cada centro y en nuestro país no existe uniformidad en su realización. Así, el traspaso a adultos con frecuencia consiste en un trámite administrativo, y en otras ocasiones es un proceso puntual y abrupto, sin periodo de adaptación, lo cual es origen de insatisfacción y pérdida del seguimiento <sup>(2)</sup>. Uno de los puntos de controversia es la edad adecuada para realizar la transición, y no existe consenso. Así, en España existe una gran heterogeneidad, y puede llevarse a cabo entre los 14 y los 18 años dependiendo de los requisitos administrativos de los centros. El momento óptimo para la transferencia es cuando el paciente tenga madurez para ser autónomo en el tratamiento de la DM1, y en la mayoría de las personas esta situación no se alcanza antes de los 16-18 años <sup>(2)</sup>. En nuestra serie, la edad media de transferencia fue de 15,8 ± 0,7 años, inferior a lo referido en otras series <sup>(5,7,8)</sup>. Otro punto de controversia es cómo realizar la transición. Kipps et al. realizaron un estudio en el que comparaban cuatro modelos dife-

rentes, y los mejores resultados los obtuvo el subgrupo de pacientes que durante un tiempo fueron atendidos de forma conjunta por especialistas de pediatría y de adultos <sup>(9)</sup>. Cada vez son más centros los que disponen de consulta de transición, pero en muchas ocasiones consiste en una consulta única entre el pediatra y el endocrinólogo, como ocurre en nuestro centro, aunque lo ideal sería poder llevar a cabo un periodo conjunto de seguimiento entre ambos profesionales, lo cual probablemente mejoraría la adherencia al tratamiento y disminuiría la pérdida de seguimiento. En estudios recientes se habla de la figura del coordinador de la transición para disminuir la pérdida de seguimiento <sup>(6)</sup>. Se trata de una figura que puede ser personal sanitario o no sanitario y que coordina el proceso garantizando el seguimiento a través de llamadas telefónicas, mensajes de texto, y correos electrónicos <sup>(6,8)</sup>. Las pérdidas de seguimiento tras el paso a las UDA se describen en algunas series hasta del 30-60% <sup>(5,8)</sup>. En nuestro caso se perdió el seguimiento en el 8,7%, inferior al 16% descrito por Martín-Frías et al. <sup>(7)</sup>. En cuanto al control metabólico, se ha descrito un empeoramiento tras el paso a la UDA <sup>(5)</sup>, especialmente si el diagnóstico es reciente <sup>(10)</sup>. En nuestra serie, a pesar de aumentar la frecuencia de las visitas tras el paso a la UDA, el control metabólico reflejado por los niveles de la HbA1c media empeoró considerablemente el año posterior a la transferencia. Martín-Frías et al. <sup>(7)</sup> describen el mismo hallazgo con disminución del número de pacientes con HbA1c por debajo de objetivo; sin embargo, no describen una variación tan importante en los niveles de HbA1c como en nuestra serie.

Otros autores en ensayos clínicos aleatorizados no describen un empeoramiento del control metabólico, manteniendo los mismos niveles de HbA1c y sin aumento de las hospitalizaciones <sup>(5,8)</sup>. En nuestro caso, aumentó el número de hospitalizaciones por cetoacidosis diabética tras el paso a adultos.

## Conclusiones

A pesar de tener organizado un sistema de transición, observamos un deterioro en el control glucémico después de la transferencia, aunque se incrementó el número de visitas. Es preciso implementar programas de transición, y aún está por definir el momento idóneo de la misma y el número de visitas conjuntas entre ambos equipos. La transición debe ser un proceso perfectamente estructurado y planificado para evitar el deterioro del control metabólico y la pérdida de seguimiento de los pacientes con DM1 en una etapa de especial relevancia como es la adolescencia.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©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. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, O'Neill PM, Clowes M, McDonagh J, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD009794.
2. Rica I, Ferrer-García, Barrio R, Gómez-Gila AL, Fornos JA. Transición del paciente con diabetes tipo 1 desde la Unidad de Diabetes pediátrica a la Unidad de Diabetes de adultos. *Av Diabetol* 2014; 30: 80-86.
3. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 66-72.
4. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, et al; SWEET Study Group. Glycemic outcome associated with insulin pump and glucose sensor use in children and adolescents with type 1 diabetes. Data from the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care* 2021; 44: 1176-1184.
5. Spaic T, Robinson T, Goldbloom E, Gallego P, Hramiak I, Lawson ML, et al; JDRF Canadian Clinical Trial CCTN1102 Study Group. Closing the gap: results of the Multicenter Canadian Randomized Controlled Trial of Structured Transition in Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42: 1018-1026.
6. White M, O'Connell M, Steinbeck K, Lingam R, Cameron F. Increasing evidence of the benefits of a transition coordinator in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2021; 64: 2348-2351.
7. Martín-Frías M, Alvarez MA, Yelmo R, Alonso M, Barrio R. Evaluación de la transición desde la Unidad de Diabetes Pediátrica a la de Adultos en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 [Evaluation of the transition from pediatric to adult diabetic unit for adolescents with type 1 diabetes]. *An Pediatr (Barc)* 2021; 81: 389-392.
8. Butalia S, Crawford SG, McGuire KA, Dyjur DK, Mercer JR, Pacaud D. Improved transition to adult care in youth with type 1 diabetes: a pragmatic clinical trial. *Diabetologia* 2021; 64: 758-766.
9. Kipps S, Bahu T, Ong K, Ackland FM, Brown RS, Fox CT, et al. Current methods of transfer of young people with Type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med* 2002; 19: 649-54.
10. Lotstein DS, Seid M, Klingensmith G, Case D, Lawrence JM, Pihoker C, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Transition from pediatric to adult care for youth diagnosed with type 1 diabetes in adolescence. *Pediatrics* 2013; 131: e1062-70.

# Optimización del control metabólico en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diabetes mellitus de tipo 1 tras el inicio de terapia con el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G®

Improvement of metabolic control in paediatric patients and young adults with type 1 diabetes mellitus after starting therapy with MiniMed™ 670G hybrid closed loop system

Estela Gil Poch<sup>1</sup>, Pilar Isabel Beato Víbora<sup>2</sup>, María del Mar Romero Pérez<sup>3</sup>, Francisco Javier Arroyo Díez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Facultativo Especialista en Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz, Badajoz (España)*

<sup>2</sup> *Facultativo Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Badajoz. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz, Badajoz (España)*

<sup>3</sup> *Facultativo Especialista en Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Sevilla, Sevilla (España)*

## Resumen

**Antecedentes.** El control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 es un gran reto. Es fundamental conseguir un control óptimo, limitando las hipoglucemias y evitando las futuras complicaciones. Se han desarrollado sistemas de infusión y monitorización continua que personalizan la administración de insulina.

Uno de ellos es el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G de Medtronic, que corrige automáticamente las desviaciones de la glucosa respecto a un objetivo prefijado, modificando la infusión de insulina según las lecturas del sensor.

**Objetivos.** Analizar datos de control y variabilidad glucémica en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diabetes mellitus de tipo 1 tras el inicio de

tratamiento con el sistema híbrido Medtronic MiniMed™ 670G.

**Métodos.** Estudio prospectivo en 27 pacientes entre 7 y 20 años que comienzan tratamiento con el sistema MiniMed™ 670G. Las variables estudiadas al inicio y a los seis meses de tratamiento fueron: hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%), glucemia media y desviación estándar de la glucosa (mg/dL), dosis total diaria de insulina (UI/kg/día), tiempo en rango 70-180 mg/dL, tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dL, <54 mg/dL), tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dL, >250 mg/dL) y coeficiente de variación de la glucosa CV (%).

**Resultados.** Se objetivó una reducción de la HbA1c, un aumento del tiempo en rango objetivo de 70-180 mg/dl y una disminución del tiempo en hiperglucemia y de la glucemia media de forma significativa. No existió un aumento significativo del tiempo en hipoglucemia y el CV se mantuvo estable.

**Conclusiones.** El sistema MiniMed™ 670G ayuda a mejorar el control metabólico en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con diabetes mellitus.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus de tipo 1, Pediatría, Tecnología en diabetes, Bomba de insulina,*

## Correspondencia:

Estela Gil Poch, Facultativo Especialista en Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, C/La Violeta s/n, 06010, Badajoz, Badajoz, España.  
E-mail: estela.gil@salud-juntaex.es  
E-mail: estelagilpochmovil@gmail.com

*Monitorización continua de glucosa (CGM), Sistema híbrido de asa cerrada, Páncreas artificial, MiniMed™670G, Tiempo en rango, HbA1c*

## Abstract

**Background.** The metabolic control of patients with type 1 diabetes mellitus is a great challenge. It is essential to achieve optimal control, limiting hypoglycaemia and avoiding future complications. Continuous glucose monitoring and insulin infusion systems are being developed that optimise and personalise insulin delivery.

One of them is the Medtronic MiniMed™670G closed loop hybrid system, which automatically corrects deviations in glucose levels away from a preset target, changing insulin delivery based on sensor readings.

**Objectives.** To analyse control data and metabolic variability in paediatric patients and young adults with type 1 diabetes mellitus after starting treatment with the Medtronic MiniMed™ 670G closed loop system.

**Methods.** Prospective study in 27 patients between 7 and 20 years old who started treatment with the MiniMed™ 670G system. Study of variables at the beginning and at 6 months of treatment: HbA1c (%), mean glycaemia and standard deviation of glucose (SD) (mg/dl), total daily insulin dose (UI/kg/day), time in range 70-180 mg /dl, time in hypoglycaemia (<70 mg/dl, <54 mg/dl), time in hyperglycaemia (>180 mg/dl, >250 mg/dl) and coefficient of variation of glucose (CV) (%).

**Results.** A statistically significant reduction in HbA1c was observed, as well as an increase in the time in the target range of 70-180 mg/dl, a decrease in the time in hyperglycaemia and a decrease in the average blood glucose. No significant increase in time in hypoglycaemia was observed. CV remained stable.

**Conclusions.** The MiniMed™ 670G system improves metabolic control in paediatric patients and young adults with type 1 diabetes mellitus.

**Key Words:** *Type 1 diabetes mellitus, Pediatric, Diabetes technology, Insulin pump, Continuous glucose monitoring (CGM), Hybrid closed-loop, Artificial pancreas, MiniMed™670G, Time in range, HbA1c*

## Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en niños y adolescentes. En los últimos años existe un aumento de la incidencia y la prevalencia a nivel mundial,

especialmente en menores de 5 años<sup>(1)</sup>. La incidencia media anual en la población española es de 17,69 casos por 100.000 habitantes/año, con varias regiones por encima de 20 casos por 100.000 habitantes/año, muy superior a la habitualmente asignada a España en los estudios internacionales<sup>(2)</sup>.

Los pacientes con DM1 necesitan un tratamiento de reemplazo crónico con insulina para conseguir unos niveles de glucemia lo más cercanos posible a la normalidad, con el fin de disminuir la aparición de complicaciones agudas y crónicas<sup>(3)</sup>. Datos de series pediátricas históricas han confirmado que el vínculo entre el control glucémico y las complicaciones micro- y macrovasculares se establece ya desde la infancia<sup>(4)</sup>.

El objetivo actual del tratamiento de la diabetes es conseguir niveles de glucemia próximos a la normalidad, evitando episodios de hipoglucemia, con reducida variabilidad glucémica y buena calidad de vida<sup>(5)</sup>. La American Diabetes Association (ADA) y la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) aconsejan como objetivo de tratamiento una hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7% en todas las edades<sup>(6,7)</sup>.

Conseguir un buen control metabólico en los pacientes con DM1 es un gran reto. A pesar de los avances en los tratamientos en los últimos años (dispositivos de liberación continua de insulina o bombas de insulina, plumas inteligentes, insulinas con mejor perfil farmacológico y monitorización continua de glucosa), la mayoría de los pacientes no consigue alcanzar los objetivos de tratamiento recomendados por las asociaciones científicas. Además, mantienen un riesgo elevado de hipoglucemia grave, cetoacidosis diabética y complicaciones vasculares a largo plazo<sup>(8)</sup>. Las barreras para conseguir mejorar el control metabólico son mayores en la edad pediátrica y en la adolescencia, debido a la variabilidad en la ingesta, la realización de ejercicio físico frecuente, el menor reconocimiento de las hipoglucemias y la alta sensibilidad a la insulina, entre otros factores.

Además de las complicaciones vasculares a largo plazo como consecuencia del mal control glucémico<sup>(9)</sup>, los pacientes están sujetos a una serie de desventajas sociales y de salud durante la infancia. Los episodios frecuentes de hipoglucemia y la hiperglucemia sostenida se han asociado con deterioro de la memoria y peores resultados cognitivos<sup>(10,11)</sup>. Los pacientes con mal control glucémico pueden experimentar un crecimiento deficiente, especialmente durante la pubertad<sup>(12)</sup>, y el mal control metabólico también se ha asociado con un mayor riesgo de depresión infantil y el uso de antidepresivos<sup>(13)</sup>.

El uso de regímenes de tratamiento intensivo con insulina, en forma de múltiples inyecciones diarias y la infusión continua de insulina subcutánea, o bombas de insulina, se asocian con una reducción en el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares a largo plazo <sup>(14,15)</sup>.

Las bombas de insulina permiten adaptar el suministro de insulina a las necesidades del paciente en función de la variación en el nivel de actividad, la hora del día y las tendencias fisiológicas de hipoglucemia o hiperglucemia <sup>(16)</sup>. Asociadas a los dispositivos de monitorización continua de glucosa, producen un gran impacto en el cuidado de las personas con DM1 <sup>(17)</sup>.

Con el uso de la monitorización continua se revelan infinidad de nuevos datos de los perfiles de glucemia del paciente, como el llamado “tiempo en rango objetivo” (TIR). Estos datos, en asociación con los niveles de HbA1c, nos ayudan a valorar mejor los perfiles del paciente y a mejorar su tratamiento <sup>(18,19)</sup>.

El TIR se establece entre 70-180 mg/dl y nos indica el porcentaje de tiempo que el paciente se encuentra en un rango de glucemia óptimo. Existe una correlación clínica entre la HbA1c y el TIR, de manera que una HbA1c del 7% se corresponde aproximadamente con un TIR 70-180 del 70%. Por cada variación del 10% del TIR se obtiene una modificación del 0,7% de la HbA1c. Se ha demostrado el beneficio del uso de la monitorización continua de glucosa, con mejores resultados en el control metabólico en pacientes con uso de sensor >70% a la semana <sup>(20-23)</sup>.

Las nuevas y mejoradas tecnologías para el tratamiento de la diabetes continúan emergiendo y mejorando de manera rápida y segura <sup>(24)</sup>. La introducción de algoritmos específicos, que permiten la automatización de la infusión de la insulina, nos ha llevado a entrar en una nueva era del tratamiento de la diabetes, con una menor necesidad de toma de decisiones por parte del paciente <sup>(5)</sup>.

Gracias a las investigaciones en tecnología aplicada a la diabetes, los futuros sistemas de infusión de insulina serán cada vez más independientes, podrán incorporar varias hormonas (insulina y glucagón) y en su algoritmo de actuación se incluirán otros datos de control (psicológicos o de comportamiento) para producir mejores predicciones <sup>(5)</sup>.

La infusión automática de insulina o sistema híbrido de asa cerrada (tecnología de páncreas artificial) se caracteriza por una respuesta automática de la liberación de la insulina ajustada a los valores de la monitorización continua de glucosa. El elemento fundamental del sistema es un algoritmo de control

que traduce, a tiempo real, los datos que recibe de la monitorización continua y calcula la cantidad de insulina que debe ser administrada a través del dispositivo (bomba de insulina) <sup>(15)</sup>.

En este sistema híbrido de asa cerrada, una parte de la infusión de la insulina es automática (la insulina basal), pero aún se requiere un recuento de carbohidratos antes de las comidas para calcular la cantidad de insulina necesaria para cubrirlas, y es el propio paciente el que activa la administración del bolo correspondiente <sup>(25)</sup>.

El sistema MiniMed™ 670G fue el primer sistema híbrido de asa cerrada comercializado y aprobado para pacientes con DM1 de más de 7 años (EE. UU., 2016; Unión Europea, 2018). Se compone de una infusora de insulina (MiniMed 670G) acoplada a un monitor continuo de glucosa (Guardian™ Sensor 3) y utiliza un algoritmo de predicción de glucemia (PID ó “proportional-integrade-derivate” por sus siglas en inglés) llamado tecnología SmartGuard™ <sup>(24)</sup>.

El sistema puede funcionar en dos modos diferentes: “modo automático” y “modo manual”:

- En el modo automático (SmartGuard™), el sistema ajusta automáticamente la infusión de insulina basal cada cinco minutos en función de las lecturas de la monitorización continua de glucosa, para alcanzar una glucemia objetivo fija de 120 mg/dl. De esta manera aumenta, disminuye o suspende la liberación de insulina. Ofrece así protección frente a la hipoglucemia e hiperglucemia, ya que permite la infusión de una cantidad de insulina variable durante las 24 horas del día en función de las necesidades personales de cada paciente. Esto ayuda a maximizar el tiempo durante el cual los niveles de glucosa se encuentran en el rango objetivo.
- En el modo manual, la liberación de la insulina no es automática, sino que existen varias basales previamente programadas que se administran a lo largo del día. El sistema en modo manual acoplado al sensor continuo de glucosa puede usar la función de suspensión predictiva (antes de hipoglucemia), en la que la infusión de la insulina basal se detiene si se prevé que en los siguientes 30 minutos se va a alcanzar un valor de glucemia por debajo del deseado.

El sistema se considera un sistema híbrido de asa cerrada porque solo automatiza la infusión de la insulina basal. Los pacientes deben introducir los hidratos de carbono de las horas de las comidas, aceptar las recomendaciones de bolos para corrección de la hiperglucemia y, de forma periódica, calibrar el sensor (al menos dos calibraciones al día) <sup>(24,26,27)</sup>.

En el modo automático, la liberación de insulina se regula para un objetivo de glucemia fijo de 120 mg/dl, que puede ser modificado de manera puntual a 150 mg/dl en momentos de ejercicio o situaciones especiales para disminuir el riesgo de hipoglucemia <sup>(25)</sup>.

Numerosas publicaciones han demostrado la eficacia y seguridad de este sistema tanto en niños como en adultos con DM1. Los pacientes con historia de hipoglucemias o variaciones de glucosa nocturnas pueden verse particularmente beneficiados con el uso de este sistema <sup>(25-29)</sup>.

## Pacientes y métodos

Realizamos un estudio observacional prospectivo, con seguimiento a seis meses, de pacientes pediátricos y adultos jóvenes que comienzan tratamiento con infusión continua de insulina subcutánea mediante el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G. Los participantes, de edades entre 7 y 20 años, fueron incluidos desde tres centros hospitalarios, dos de ellos con unidades pediátricas.

El objetivo del estudio es analizar los parámetros de control metabólico y la variabilidad glucémica al inicio y tras seis meses de tratamiento.

Al inicio del tratamiento y seis meses después del uso del sistema en "modo automático", se recogieron las variables estudiadas, incluidas peso, talla y HbA1c capilar, con el sistema Afinion™. Se realizaron descargas de datos de dos semanas relacionados con la insulina y la monitorización continua, al inicio en "modo manual" y a los seis meses en "modo automático". Se recopilaron datos de las descargas: TIR 70-180 mg/dl (%), tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dl, <54 mg/dl) (%), tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dl, >250 mg/dl) (%), glucemia media y desviación estándar de glucosa del sensor en mg/dl, dosis total diaria de insulina (UI/kg/día) y coeficiente de variación de la glucosa (CV) (%).

Se estudiaron, además, datos de tiempo de uso del sensor y tiempo del sistema en modo automático (%).

## Protocolo de estudio

La indicación principal del inicio de tratamiento con el nuevo dispositivo fue la dificultad para conseguir un buen control metabólico con el tratamiento habitual, con tendencia a valores de hiperglucemia en la mayoría de los pacientes (indicación en los pacientes en tratamiento previo con infusora y con buena adherencia, para mejora de control metabólico y disminución de la tendencia a la hiperglucemia), o la necesidad de mejora de la calidad de vida (disminuir la carga del control metabólico, en pacientes con múltiples inyecciones diarias o con tiempo de interacción elevado con el sistema anterior MiniMed™ 640G).

El protocolo se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de investigación. Todos los pacientes firmaron previamente un consentimiento informado para el uso de sus datos para fines de investigación.

Antes de comenzar a usar el nuevo sistema, un grupo de 17 pacientes (63%) tenía tratamiento previo con el sistema MiniMed™ 640G con función de suspensión predictiva; cinco pacientes (18,5%) tenían tratamiento con múltiples dosis de insulina asociando un sistema de monitorización continua; cuatro pacientes (15%) seguían tratamiento con múltiples inyecciones diarias sin monitorización continua (con controles de glucosa capilar) y un paciente mantenía tratamiento con una infusora MiniMed640G sin monitorización continua. Ningún paciente dejó de usar el sistema durante los seis meses de seguimiento.

Los datos se recopilaron en las visitas clínicas programadas, al inicio del tratamiento, a los tres y a los seis meses.

En la primera visita se procedió al reclutamiento de cada paciente en el estudio y se recopilaron datos demográficos y de somatometría: edad, fecha de nacimiento, tiempo de evolución de la diabetes, peso, talla, tratamiento actual y HbA1c capilar.

Posteriormente, los pacientes entraron en un programa de educación y entrenamiento en el uso del sistema híbrido de asa cerrada, que incluye el sensor Guardian™Sensor3 y la bomba de insulina MiniMed670G con el algoritmo de asa cerrada híbrida, y el glucómetro CONTOUR®NEXT LINK. El sistema requiere 3-4 calibraciones al día del sensor, introducir los carbohidratos estimados para el cálculo de los bolos de las comidas y realizar controles de glucemia capilar para las correcciones de hiperglucemia.

El sistema se inició en modo manual, con suspensión predictiva antes de hipoglucemia, que se mantuvo durante 14 días, con parámetros personalizados para cada paciente, según su perfil de glucemia y su tratamiento previo. Posteriormente se activó el modo automático, administrando el sistema una infusión basal automática basada en la dosis total diaria utilizada en los 2-6 días previos y en los valores de glucosa actuales. El protocolo de programación del tratamiento en modo automático no fue homogéneo, sino adaptado al perfil de cada paciente, ya que se trata de un estudio multicéntrico de se-



guimiento clínico a pacientes en vida real, incluyendo a niños y adultos.

Se recogen datos de 14 días al inicio del tratamiento con el sistema híbrido de asa cerrada en modo manual con suspensión predictiva y se comparan con datos de 14 días a los seis meses de iniciado el tratamiento (modo automático).

Para la valoración de los datos relativos al control metabólico nos basamos en las recomendaciones internacionales de las principales sociedades (ADA/ISPAD), que proponen como objetivo un valor de la HbA1c < 7% en pacientes con DM1 en todas las edades <sup>(6,7)</sup>, y en los documentos de consenso para la interpretación de datos de monitorización continua de glucosa: TIR 70-180 >70%, tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl <4% (<54 mg/dl <1%), tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl <25% (>250 mg/dl <5%) con un tiempo de uso de sensor a la semana >70%. El CV se considera óptimo si es <36%, lo que refleja una diabetes estable <sup>(20-23)</sup>.

Para el estudio estadístico se utilizó la versión 19 del programa SPSS Statistics Software. Se utilizó el test *t* de Student para comparación de medias en variables relacionadas con distribución normal, comparando las variables del mismo grupo de pacientes al inicio del tratamiento y a los seis meses. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* < 0,05.

Los datos fueron obtenidos a través de la plataforma de descarga Carelink System, de las historias clínicas y de las entrevistas con los pacientes en las consultas de seguimiento (al inicio del tratamiento, a los tres meses y a los seis meses).

Se realizó el análisis estadístico de los datos recogidos en el grupo general de pacientes (*n* = 27) y en varios subgrupos: por edad (<16 años y >16 años) y por datos de HbA1c (<7% y >7%).

## Resultados

Un total de 27 pacientes fueron incluidos en el análisis, con un seguimiento a los seis meses tras el inicio de terapia con el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G, con función en modo automático.

Los datos recogidos del inicio y tras seis meses de tratamiento se resumen en la [Tabla 1](#).

Los pacientes contaban con edades comprendidas entre 7 y 20 años. Catorce pacientes de la muestra eran menores de 16 años. El 55% de los pacientes (*n* = 15) eran varones. La duración de la diabetes era de entre 1 y 17 años en el momento del estudio. Ningún paciente tenía historia previa de hipoglucemia grave.

En el inicio del tratamiento, en modo manual, los valores medios de HbA1c fueron del 7,34% (±0,85), con una glucemia media del sensor de 163,3 mg/dl (±22) y una desviación estándar de 57,5 mg/dl (±11,5), y con una dosis total diaria de 0,83 UI/kg/día (±0,15).

El TIR 70-180 mg/dl (TIR 70-180) al inicio fue del 63,2% (±14,2), con un tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl del 1,85% (<54 mg/dl 0,44%) y un tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl del 24,7% (>250 mg/dl 9,74%). El coeficiente de variación inicial del 32,5% evidenció una glucemia estable (<36%).

**Tabla 1.** Comparación de datos de control metabólico y variabilidad glucémica en el grupo general del estudio (*n* = 27) al inicio del tratamiento y a los seis meses.

	INICIO	6 MESES	<i>p</i>
HbA1c (%)	7,34 (±0,85)	6,97 (±0,57)	<b>0,002</b>
Tiempo en rango 70-180 mg/dl (%)	63,2 (±14,2)	72,7 (±7,3)	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (%)	1,85 (±1,7)	1,56 (±1,28)	0,381
Tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl (%)	0,44 (±0,87)	0,33 (±0,48)	0,542
Tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (%)	24,7 (±9,2)	19,9 (±5)	<b>0,003</b>
Tiempo en hiperglucemia >250 mg/dl (%)	9,74 (±7,3)	5,22 (±3,8)	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo de uso de sensor (%)	82,5 (±13)	85,2 (±10,2)	0,246
Tiempo en modo automático (%)	84,4 (±12,5)	85,5 (±9,9)	0,607
Dosis total diaria UI/kg/día	0,83 (±0,5)	0,84 (±0,18)	0,698
Glucemia media (sensor) mg/dl	163,3 (±22)	151,5 (±12,2)	<b>0,002</b>
GDS mg/dl	57,5 (±11,5)	51,3 (±9,7)	<b>0,004</b>
CV (%)	32,5 (±3,6)	33,6 (±4,2)	0,100

Los valores iniciales en nuestro grupo de pacientes revelaron un control metabólico ligeramente por debajo de los principales objetivos de tratamiento recomendados (en nuestra muestra, HbA1c >7%, TIR 70-180 mg/dl <70%). A pesar de cumplir los estándares de hipoglucemia e hiperglucemia, se apreció un tiempo >250 mg/dl elevado.

En el estudio general de los parámetros relativos al control metabólico, a los seis meses de tratamiento con sistema en modo automático se objetivó una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c hasta valores recomendados (7,34% ± 0,85 frente a 6,97% ± 0,57;  $p = 0,002$ ) asociando un aumento significativo del TIR 70-180 mg/dl (63,2% ± 14,2 frente a 72,7% ± 7,3;  $p < 0,001$ ).

Con el inicio de tratamiento con el sistema híbrido de asa cerrada se apreció una disminución estadísticamente significativa del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (24,7% ± 9,2 frente a 19,9% ± 5;  $p = 0,003$ ) y >250 mg/dl (9,74% frente a 5,22%;  $p < 0,001$ ), sin evidenciarse un aumento significativo de la dosis total diaria de insulina (0,83 UI/kg/día ± 0,5 frente a 0,84 UI/kg/día ± 0,18;  $p = 0,698$ ).

Ningún paciente tenía historia previa de hipoglucemia grave ni de hipoglucemias frecuentes. A pesar de ello, se evidenció también una disminución no significativa en el tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (1,85% ± 1,7 vs 1,56% ± 1,2;  $p = 0,381$ ). No se registró ningún evento de hipoglucemia grave, y el tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl se mantuvo <1% (0,44% frente a 0,33%;  $p = 0,542$ ).

Con respecto a la variabilidad glucémica, existió una disminución estadísticamente significativa de la glucemia media (163,3 mg/dl frente a 151,5 mg/dl;  $p = 0,002$ ) y de su desviación estándar (57,5 frente a 51,3;  $p = 0,004$ ), mientras que el coeficiente de variación se mantuvo en niveles óptimos y estable (32,5% frente a 33,6%;  $p = 0,1$ ).

El tiempo de uso del sensor y el tiempo en modo automático semanal se mantuvieron dentro de los niveles recomendados (>70%). En el inicio, el tiempo medio de uso de sensor fue de un 82,5% (± 13), y se mantuvo a los seis meses en un 85,2% (± 10,2);  $p = 0,246$ . El tiempo en modo automático se analizó a los tres y a los seis meses del inicio del tratamiento, y fue de un 84,4% (± 12,5) y de 85,5% (± 9,9) respectivamente, en valores óptimos y sin aumento significativo ( $p = 0,607$ ).

Durante el seguimiento no se registraron eventos de hipoglucemia grave ni de cetoacidosis. Ningún paciente requirió hospitalización por descompensación metabólica.

Se analizaron los resultados en los subgrupos de pacientes adolescentes y adultos jóvenes (mayores de 16 años [ $n = 13$ ]) y en los pacientes pediátricos menores de 16 años ( $n = 14$ ). Se observó que los datos relativos al control metabólico mejoran de manera significativa y son más evidentes en el subgrupo de pacientes pediátricos (<16 años) (Tabla 2): la HbA1c media mejoró significativamente a los seis meses (7,7% ± 0,82 frente a 7,2% ± 0,53;  $p = 0,001$ ), al igual que el TIR 70-180 (56,2% ± 12 frente a 70,7% ± 6,2,  $p < 0,001$ ). La glucemia media se redujo de manera significativa a los seis meses (172,7 mg/dl ± 21,7 frente a 154,5 mg/dl ± 12,  $p = 0,001$ ). Se produjo una reducción significativa del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (28,8% frente a 21,2%,  $p < 0,05$ ) y >250 mg/dl (12,7% frente a 5,8%,  $p < 0,001$ ) sin aumentar de forma significativa la dosis total diaria de insulina (0,88 UI/kg/día frente a 0,9 UI/kg/día,  $p = 0,487$ ) con variabilidad glucémica estable (CV 34% frente a 34,7%,  $p = 0,530$ ) y mejoría significativa de la desviación estándar de la glucemia media (61,8 frente a 53,9,  $p = 0,005$ ). El tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl y <54 mg/dl se mantuvo en rangos objetivo al inicio y a los seis meses (1,6% frente a 1,5%, 0,5% frente a 0,35%, respectivamente, sin variación significativa). En este grupo de pacientes, el tiempo de uso del sensor fue >80%/semana y se mantuvieron en modo automático en >80% del tiempo de uso.

En el grupo de pacientes mayores de 16 años se objetivó una mejoría no significativa del control metabólico, debido a que ya presentaban datos de buen control y estabilidad glucémica al inicio del tratamiento con sistema híbrido: HbA1c <7%, TIR 70-180 >70%, tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl <25%, tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl <4% y CV <36%. En este grupo de pacientes, el tiempo de uso del sensor y el tiempo en modo automático fueron cercanos al 90%.

Por último, se realizó el análisis en dos subgrupos divididos según el nivel de HbA1c como marcador de control metabólico (>7% frente a <7%).

En el grupo de pacientes con peor control metabólico (HbA1c >7%,  $n = 17$ ) se evidenció de manera significativa una reducción de la HbA1c (7,8% ± 0,61 frente a 7,2% ± 0,44;  $p < 0,001$ ) traducido en un aumento significativo del TIR 70-180 (56,3% ± 11 frente a 70,4% ± 5,7,  $p < 0,001$ ), en una reducción significativa del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl y >250 mg/dl (29% frente a 21,8%,  $p < 0,001$ ) y en una mejora significativa de la glucemia media y desviación estándar (174 mg/dl frente a 155 mg/dl,  $p < 0,001$  y 61,8 frente a 53,3,  $p < 0,001$ ). No existió un aumento significativo de hipoglucemias (1,5% frente a 1,2%,  $p = 0,452$ ) y se mantuvo el CV <36% (Tabla 3). En todos los pacientes, el uso del sensor fue adecuado (>70%) y se mantuvo durante el seguimiento.

**Tabla 2.** Comparación de datos de control metabólico y variabilidad glucémica en el subgrupo de pacientes <16 años (n=14) al inicio del tratamiento y a los 6 meses.

	INICIO	6 MESES	p
HbA1c (%)	7,78 (±0,82)	7,23 (±0,53)	<b>0,001</b>
Tiempo en rango 70-180 mg/dl (%)	56,2 (±12,0)	70,7 (±6,2)	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (%)	1,64 (±1,69)	1,57 (±1,34)	0,856
Tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl (%)	0,5 (±0,85)	0,35 (±0,49)	0,547
Tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (%)	28,8 (±8,6)	21,2 (±5)	<b>0,001</b>
Tiempo en hiperglucemia >250 mg/dl (%)	12,7 (±7,2)	5,8 (±4,0)	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo de uso de sensor (%)	80,2 (±15,2)	82,2 (±13,2)	0,582
Tiempo en modo automático (%)	85,6 (±12,6)	83,9 (±12,5)	0,571
Dosis total diaria U/kg/día	0,87 (±0,14)	0,90 (±0,20)	0,487
Glucemia media (sensor) mg/dl	172,7 (±21,7)	154,5 (±12,0)	<b>0,001</b>
GDS mg/dl	61,8 (±11,0)	53,9 (±10,3)	<b>0,005</b>
CV (%)	34,0 (±3,1)	34,7 (±4,6)	0,530

**Tabla 3.** Comparación de datos de control metabólico y variabilidad glucémica en el subgrupo de pacientes con HbA1c >7% (n=17) al inicio de tratamiento y a los 6 meses.

	INICIO	6 MESES	p
HbA1c (%)	7,75 (±0,61)	7,27 (±0,44)	<b>0,001</b>
Tiempo en rango 70-180 mg/dl (%)	56,3 (±11,0)	70,4 (±5,7)	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (%)	1,58 (±1,6)	1,29 (±0,84)	0,452
Tiempo en hipoglucemia <54 mg/dl (%)	0,41 (±0,79)	0,35 (±0,49)	0,547
Tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (%)	29,0 (±7,3)	21,2 (±5)	<b>0,001</b>
Tiempo en hiperglucemia >250 mg/dl (%)	12,5 (±6,9)	5,9 (±4,0)	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo de uso de sensor (%)	79,8 (±13,7)	82,0 (±11,3)	0,482
Tiempo en modo automático (%)	82,8 (±11,8)	81,9 (±10,4)	0,732
Dosis total diaria U/kg/día	0,86 (±0,14)	0,88 (±0,20)	0,694
Glucemia media (sensor) mg/dl	174 (±18,2)	155 (±9,8)	<b>&lt;0,001</b>
GDS mg/dl	61,8 (±9,4)	53,3 (±9,1)	<b>0,001</b>
CV (%)	33,1 (±3)	34,1 (±4)	0,275

En el subgrupo de pacientes con mejor control metabólico (HbA1c <7%, n = 10) se observó una reducción no significativa del tiempo en hipoglucemia <70 mg/dl (2,3% frente a 2%, p = 0,656) sin incremento significativo de los valores de HbA1c (6,4% frente a 6,4%, p = 0,950), sin disminución significativa en el tiempo en rango objetivo 70-180 (74,9% frente a 76,7%, p = 0,620) y sin aumento significativo del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl (17,4% frente a 16,8%, p = 0,806). Se comprobó

en este grupo de pacientes los mayores tiempos de uso del sensor (90,5%) y tiempo en modo automático (91,6%).

### Discusión y conclusiones

El tratamiento de la DM1 y sus complicaciones representa una gran carga física y psicológica para los pacientes con diabetes y para la sociedad<sup>(30)</sup>, y

a medida que aumenta el número de pacientes afectados, también aumentan los costes sanitarios asociados. Es esencial que las terapias para la DM1 evolucionen y se optimicen, para permitir la mejor calidad de vida de los pacientes y un uso eficaz de los recursos sanitarios, minimizando al mismo tiempo el riesgo de complicaciones<sup>(25)</sup>. Las tecnologías aplicadas al tratamiento de la DM1 han experimentado un gran avance en la última década. El desarrollo de esta tecnología es esencial para la gestión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>(5,31-35)</sup>.

El sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G es el primer sistema semiautomático comercializado. Supone un importante avance en el manejo de la DM1 y puede ayudar a mejorar el control metabólico. Su uso es particularmente interesante en niños, si consideramos el potencial beneficio en la gran carga física y psicológica diaria que supone la diabetes para padres y cuidadores<sup>(27, 35)</sup>.

Múltiples estudios demuestran que el sistema híbrido de asa cerrada es efectivo para niños, adolescentes y adultos, y que puede ser beneficioso para mejorar el control metabólico, sin asociar episodios de hipoglucemia grave o cetoacidosis. También ha demostrado que reduce la variabilidad glucémica, lo que tiene grandes implicaciones sobre el estrés oxidativo celular y la aparición de complicaciones vasculares a largo plazo<sup>(24-29,36,37)</sup>.

Nuestro estudio presenta como limitaciones una muestra pequeña de pacientes ( $n < 30$ ) y heterogénea, al tratarse de pacientes pediátricos y adultos y que proceden de tres hospitales de seguimiento. A pesar de ello, los resultados de nuestro estudio apuntan a que el sistema híbrido de asa cerrada MiniMed™ 670G ayuda a mejorar el control metabólico de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con DM1, independientemente de su tratamiento previo y tiempo de evolución de la enfermedad. El porcentaje de tiempo de uso del sensor en nuestros pacientes ha sido alto (>80%), y esto ha sido asociado a mejores resultados en cuanto a control glucémico.

Los mejores resultados de nuestro estudio se han observado en los pacientes pediátricos (<16 años) y en los que tienen un control metabólico deficiente (HbA1c >7%), y es significativa la mejoría de los parámetros de control glucémico.

El análisis de resultados muestra que el uso del sistema aumenta el porcentaje de tiempo en rango objetivo y mejora los niveles de HbA1c, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia en todos los grupos de pacientes.

En los últimos años se han desarrollado sistemas de tratamiento que protegen frente a las hipogluce-

mias, desde los dispositivos de monitorización continua, con información del perfil de glucemia del paciente a tiempo real, hasta infusoras con suspensión en hipoglucemia y para prevención de ésta, y los nuevos sistemas semiautomáticos con administración de insulina personalizada a cada perfil de paciente<sup>(5,38,39)</sup>.

Nuestra población escogida es heterogénea, y los datos iniciales revelan un control metabólico que no logra los objetivos de tratamiento. A pesar de ello, nuestros pacientes no presentan hipoglucemias frecuentes ni datos de hipoglucemias graves. Con el inicio del sistema MiniMed™ 670 se consigue en ellos una mejoría significativa del control metabólico.

En el subgrupo de pacientes con buen control no se aprecia esta mejoría, ya que al inicio ya cumplían los objetivos establecidos. Esto podría explicarse por el uso en la mayoría de los pacientes de sistema con suspensión predictiva antes de hipoglucemia y de monitorización continua previo al cambio al sistema híbrido de asa cerrada. En este grupo de pacientes, los resultados reflejan el mantenimiento del buen control, la adaptación de los pacientes al tratamiento con sistema semiautomático y la mejora de su calidad de vida, ya que mantienen el buen control metabólico, reduciendo la toma de decisiones y la necesidad de un control continuo e interacción con la bomba de insulina.

Aunque no está recogido como dato objetivo en nuestro estudio, hemos comprobado en nuestra práctica clínica diaria y con el seguimiento de estos pacientes la mejoría subjetiva en su calidad de vida a través de datos de la entrevista clínica. Al tratarse de un sistema semiautomático, la mayor parte del día el dispositivo es el encargado de modificar la infusión de la insulina. El paciente solo tiene que introducir los carbohidratos de las comidas y calibrar dos o tres veces al día. Esto supone "dejar actuar" al sistema, y para muchos pacientes se aligera la carga diaria del control de sus niveles de glucemia minuto a minuto. Las referencias de mejoría en la entrevista clínica de seguimiento han sido subjetivas y especialmente en relación con la calidad del sueño de los padres de los pacientes pediátricos más pequeños.

En resumen, la tecnología en el campo de la diabetes está en continuo avance, permite mejorar el control metabólico de los pacientes con diabetes y les facilita la gestión de la enfermedad. La capacidad de este sistema de aumentar, disminuir o suspender la infusión de la insulina de manera automática y segura representa un avance muy importante en el tratamiento de la DM1 para los individuos que la padecen, sus familiares y los profesionales sanitarios<sup>(5,36,40)</sup>.

Los actuales sistemas híbridos de asa cerrada constituyen un avance importante en el camino para lograr una tecnología que simule un páncreas artificial para el tratamiento de la DM1.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©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. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018; 391: 2449-2462.
2. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. [Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in children in Spain]. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81: 189; e1-189.e12.
3. Faulds ER, Zappe J, Dungan KM. Real-world implications of hybrid close loop (HCL) insulin delivery system. *Endocr Pract* 2019; 25: 477-484.
4. Olsen B, Johannesen J, Sjølie A, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Thorsteinsson B, et al. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 79-85.
5. Barrio Castellanos R, Ros Pérez P. Tecnología en la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *Pediatr Integral* 2020; XXIV: 241-247.
6. American Diabetes Association. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S163-S182.
7. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 105-114.
8. Garg et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 155-163.
9. Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
10. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 541-553.
11. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Pattyn N, Buyse L, Piacentini MF, et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J Diabetes* 2014; 6: 499-513.
12. Marcovecchio ML, Heywood JJ, Dalton RN, Dunger DB. The contribution of glycemic control to impaired growth during puberty in young people with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 303-308.
13. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Mönkemöller K, Denzer C, et al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 58-66.
14. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39: 686-693.
15. Dovc K, Battelino T. Evolution of diabetes technology. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2020; 49: 1-18.
16. Jackson C, Wernham E, Elder C, Wright N. Early glycaemic control is predictive of long-term control: a retrospective observational study. *Pract Diabetes* 2013; 30: 16-18.
17. Korkmaz Ö, Demir G, Cetin H, Mecidow I, Atik Altinok Y, Özen S, et al. Effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion pump therapy during five years of treatment on metabolic control in children and adolescent with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10: 147-152.

18. Valenzano M, Cibrario Bertolotti I, Valenzano A, et al. Time in range–A1c hemoglobin relationship in continuous glucose monitoring of type 1 diabetes: a real-world study. *BMJ Open Diab Res Care* 2021;9:e001045. doi:10.1136/bmjrc-2019-001045.
19. Beato-Víbora PI, Gil-Poch E, Galán-Bueno L, Lázaro-Martín L, Arroyo-Díez FJ. The incremental benefits of the predictive low-glucose suspend function compared to the low-glucose suspend function as automation against hypoglycemia in sensor-augmented pump therapy. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 1241-1243.
20. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13: 614-626.
21. Danne TH, Nimri R, Battelino T, Close KL, DeVries JH, Garg S, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631-1664.
22. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019; 42: 400-405.
23. Battelino T, Danne TH, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck B, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time Range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593-1603.
24. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic MiniMed 670G hybrid closed-loop system. *Clin Diabetes* 2019; 37: 94-95.
25. Saunders A, Messer LH, Forlenza GP. MiniMed 670G hybrid closed loop artificial pancreas system for the treatment of type 1 diabetes mellitus: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices* 2019; 16: 845-853.
26. de Bock M. Effect of 6 months hybrid closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* 2018; 8: e020275.
27. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, Shulman DI, Bailey TS, Bode BW, et al. Safety evaluation of the MiniMed 670G system in children 7-13 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 11-19.
28. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018; 392: 1321-1329.
29. Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. One year clinical experience of the first commercial hybrid closed-loop system. *Diabetes Care* 2019; 42: 2190-2196.
30. Lawes T, Franklin V, Farmer G. HbA1c tracking and bio-psychosocial determinants of glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes: retrospective cohort study and multilevel analysis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 372-383.
31. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol* 2019; 56: 976-980.
32. Barbed Ferrández SM, Montaner Gutiérrez T, Larramona Ballarín G, Ferrer Lozano M, Lou Francés GM. Impacto en el bienestar percibido por cuidadores de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 mediante la utilización de sistemas de medición de glucosa intersticial. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2021; 68: 243-250.
33. Barrio Castellanos R. Avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1 pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2021; 94: 65-67.
34. Torres Lacruz M, Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González Casado I, Hermoso López F, et al.; Grupo de Trabajo de Diabetes Pediátrica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Estado actual y recomendaciones sobre la utilización de los sistemas de monitorización continua de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: 134.e1-134.e6.
35. Musolino G. Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Psychological Aspects of Diabetes. Pediatr Diabetes* 2019; 20: 794-799.
36. Anderson SM, Dassau E, Raghinaru D, Lum J, Brown SA, Pinsky JE, et al. The International Diabetes Closed-Loop Study: testing artificial pancreas component interoperability. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 73-80.

37. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1707-1717.
38. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet* 2019; 394: 1265-1273.
39. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin pump therapy. *Am J Ther* 2020; 27: e30-e41.
40. Kovatchev B. Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas. *Bioelectronic Medicine* 2018; 4: 14.

# Evaluación de la precisión de la monitorización flash de glucosa intersticial en función del momento de activación del sensor

Evaluating the accuracy of flash monitoring of interstitial glucose as a function of sensor activation time

Ana García Zarzuela<sup>1</sup>, Pablo Ruiz Ocaña<sup>1</sup>, David Mesa Collantes<sup>2</sup>, Isabel Benavente Fernández<sup>3</sup>, Alfonso María Lechuga Sancho<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, Cádiz (España)*

<sup>2</sup> *Pediatría. Departamento Materno Infantil y Radiología, Área de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz. Cádiz, Cádiz (España)*

<sup>3</sup> *Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz. Cádiz, Cádiz (España)*

## Resumen

**Introducción.** La glucemia capilar es un parámetro fundamental en el manejo diario de la diabetes mellitus de tipo 1. Con el avance de las tecnologías, han aparecido en el mercado nuevos dispositivos que permiten un cálculo inmediato de la glucosa en el líquido intersticial, un procedimiento menos cruento, sencillo e indoloro, y la obtención de los valores no requiere ningún esfuerzo adicional. El uso de estos dispositivos ayuda al control de la glucemia, pero puede generar frustración en familiares y pacientes si los valores obtenidos no se correlacionan con los de la glucemia capilar. Se ha notificado que las lecturas del flash en las primeras 24 horas de uso podrían ser menos precisas, lo que se atribuye a la inflamación subclínica inducida por su inserción, por lo que retrasar su activación una vez insertado podría mejorar su precisión.

**Objetivo.** Comparar la precisión de las medidas del sensor intersticial con las glucemias capilares en función del tiempo que transcurre entre la inserción y la activación del sensor.

**Metodología.** Estudio observacional prospectivo de evaluación de prueba diagnóstica en pacientes de entre 4 y 14 años, en seguimiento por la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Puerta del Mar. Los datos se obtuvieron simultáneamente a partir de dos sensores diferentes con sus correspondientes lectores, activados en momentos distintos tras su inserción, además de un glucómetro capilar. Cada participante se realizó cinco glucemias capilares al día durante 14 días (dos con glucemia por debajo de rango, dos por encima de rango y una en rango), alcanzando así 70 lecturas por paciente: 700 valores en la muestra total. Posteriormente, calculamos el coeficiente de correlación intraclase para las lecturas por debajo, por encima y en rango, así como el coeficiente kappa para analizar la capacidad de identificar hipoglucemia.

**Resultados.** En situación de normo- e hiperglucemia, los coeficientes de correlación intraclase (CCI) fueron 0,91 y 0,87, respectivamente. En hipoglucemia, el CCI obtenido fue de 0,3, aunque la capacidad de diagnosticar hipoglucemia cualitativamente incrementó hasta el 0,6.

**Conclusiones.** El tiempo que transcurre desde la inserción del dispositivo hasta su activación no parece influir en la precisión de las lecturas. Los sensores guardan una excelente correlación con las glucemias capilares en glucemias en rango y por encima de él, mientras que, en hipoglucemia, no

## Correspondencia:

Alfonso María Lechuga-Sancho, Pediatría,  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina.  
Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e  
Innovación Biomédica de Cádiz, Cádiz, Cádiz, España  
E-mail: alfonso.lechuga@uca.es



son fiables. La utilidad de los sensores en hipoglucemia es la detección de esta en sí, más que su cuantificación.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus de tipo 1, Glucemia capilar, Monitorización continua de glucosa, Monitorización flash de glucemia, Concordancia, Correlación*

## Abstract

**Introduction.** Capillary blood glucose is an essential parameter in the daily management of type 1 diabetes mellitus. The advancement of technologies has led to the appearance of new devices on the market that allow immediate calculation of glucose in interstitial fluid, by means of a simpler, painless procedure, and thus no additional effort is required to obtain the values. The use of these devices helps to manage diabetes, but it can generate frustration in relatives and patients if the values obtained do not match those of capillary blood glucose. It has been reported that the FLASH readings in the first 24 hours of use could be less accurate, due to subclinical inflammation induced by its insertion; delaying its activation once inserted could therefore improve its precision.

**Objective.** To compare the precision of the measurements of the interstitial sensor with capillary glycaemia based on the time elapsed between its insertion and its subsequent activation.

**Methodology.** A prospective observational study of diagnostic test evaluation in patients between 4 and 14 years old, under follow-up by the Paediatric Endocrinology Unit of the Puerta del Mar University Hospital. Data were obtained simultaneously from 2 different sensors with their corresponding readers, activated at different times after insertion, plus a capillary glucometer. Each participant performed 5 capillary blood glucose readings per day for 14 days (2 with blood glucose below range, 2 above range and 1 in range), amounting to 70 readings per patient: a total of 700 values in the whole sample. Subsequently, we calculated the intraclass correlation coefficient for below, above and in-range readings, as well as the kappa coefficient to analyse the ability to identify hypoglycaemia.

**Results.** In normal and hyperglycaemic conditions, the ICC obtained were 0.91 and 0.87, respectively. In hypoglycaemia, the ICC obtained was 0.3, although the ability to diagnose hypoglycaemia qualitatively increased to 0.6.

**Conclusions.** The time elapsed between insertion of the device and its activation does not appear to influence the accuracy of the readings. The sensors

have an excellent correlation with capillary blood glucose in range and above it, whereas in hypoglycaemia, they are not reliable. The usefulness of sensors in hypoglycaemia lies in the detection itself rather than its quantification.

**Key Words:** *Type 1 diabetes mellitus, Capillary glycaemia, Continuous glucose monitor, Flash glucose monitor, Concordance, Correlation*

## Introducción

La diabetes mellitus es una entidad frecuente en la población pediátrica. Se estima que cada año alrededor de 96.000 niños menores de 15 años desarrollan diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) en todo el mundo <sup>(1)</sup>. Según datos de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), la incidencia de DM1 ha aumentado un 4,36% entre 1995 y 2010 <sup>(2)</sup>.

El desarrollo de complicaciones agudas y crónicas en la DM1 depende fundamentalmente del control metabólico. El estudio de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) demostró que un manejo intensivo de la DM1 se asocia a una disminución en las cifras medias de glucosa sanguínea y de hemoglobina glucosilada (HbA1c), reduciendo el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares <sup>(3)</sup>. Recientemente, se ha podido comprobar que el descenso en la cifra de HbA1c no se asocia necesariamente con un incremento del riesgo de hipoglucemias <sup>(4,5)</sup>. Teniendo en cuenta todos estos aspectos, tanto la ISPAD como la American Diabetes Association (ADA), han revisado los objetivos de manejo de la diabetes específicos para la población pediátrica <sup>(6,7)</sup> (Tabla 1).

El conocimiento preciso de la glucemia es básico en el control metabólico y para la toma de decisiones en la vida diaria del paciente con DM1. Para ello, contamos con diversos métodos de medida. Por un lado, encontramos los clásicos reflectómetros que determinan la glucosa en sangre capilar en un momento concreto y, por otro lado, encontramos los sistemas de monitorización continua de glucosa que la determinan en el líquido intersticial <sup>(6)</sup>. Estos sistemas pueden monitorizar la glucosa en tiempo real haciendo mediciones en intervalos de minutos o de forma intermitente, tras pasar el lector por el sensor, proporcionando un valor puntual, los valores gráficos de las ocho horas previas y la tendencia en los próximos 15 minutos <sup>(6)</sup>. Estos últimos sistemas, conocidos como sistemas flash, son financiados por la mayor parte de los sistemas autonómicos de salud españoles.

Respecto a la relación entre la glucosa sanguínea y la glucosa en el líquido intersticial, encontramos

Tabla 1. Recomendaciones de control glucémico según la ADA y la ISPAD.

Objetivos de control glucémico		
Parámetro	ISPAD	ADA
HbA1c	< 7%	< 7,5%
Glucemia preprandial	70-130 mg/dL	90-130 mg/dL
Glucemia posprandial	90-180 mg/dL	–
Glucemia al acostarse	80-140 mg/dL	90-150 mg/dL

ADA: American Diabetes Association; HbA1c: hemoglobina glucosilada;  
ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.

que hay un decalaje temporal entre ambas<sup>(6)</sup>. Generalmente, la glucosa en el líquido intersticial se encuentra retrasada respecto a la glucosa sanguínea unos 5-25 minutos, y esto se debe al paso de glucosa entre los dos compartimentos y, además, a los efectos locales de la implantación del sensor<sup>(6)</sup>. Estos últimos son transitorios y desaparecen en pocas horas.

La precisión de los sensores se evalúa por su valor MARD (*Mean Absolute Relative Difference*). El valor MARD es la media de las diferencias entre el valor medido (sensor) y el valor de referencia (glucómetro), y se expresa mediante porcentajes, de tal forma que, cuanto más bajo sea el valor MARD, mayor precisión presenta el dispositivo estudiado<sup>(9)</sup>. Según la ISPAD, un valor MARD < 10% refleja una buena precisión del sensor respecto al método considerado de referencia (glucómetro)<sup>(10)</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior, nos propusimos investigar si retrasar la activación del sensor mejora la precisión de este, al evitar el periodo de inflamación subclínica inducida por la inserción del dispositivo. Nuestro objetivo principal es comparar la precisión de las medidas del sensor intersticial con las glucemias capilares en función del tiempo entre su inserción y su ulterior activación (activándolo una hora tras su inserción –siguiendo las recomendaciones del fabricante– o activándolo a las 12 horas tras su inserción).

## Pacientes y métodos

Realizamos un estudio unicéntrico, observacional y prospectivo de evaluación de prueba diagnóstica. Reclutamos secuencialmente a pacientes de ambos sexos, con DM1 y edades comprendidas entre los 4 y los 14 años, que quisieran voluntariamente participar. No se ofreció participar a quienes tenían niveles de HbA1c > 9% y/o hipoglucemias graves en los tres meses previos, o con comorbilidades, o

una evolución de la diabetes menor de nueve meses, o alergia cutánea a acrilatos.

Entre las variables recogidas encontramos variables clínicas, antropométricas, de laboratorio y de manejo de la diabetes. Como variables clínicas, registramos el tiempo de evolución de la enfermedad, expresado en años transcurridos desde el inicio diabético hasta la fecha de exploración; la HbA1c determinada en la última visita previa a la fecha de realización del estudio y expresada en porcentajes; el tipo de terapia insulínica (infusión continua de insulina subcutánea o múltiples dosis de insulina); la dosis total diaria de insulina en relación con el peso del paciente, expresada en UI/kg/día; la presencia de “reserva pancreática”, definida como un péptido C en hiperglucemia superior a 0,04 ng/ml en una muestra venosa extraída dentro de los 12 meses previos al inicio del estudio y el estudio de autoinmunidad, siendo positivo o negativo en función de las determinaciones analíticas de anticuerpos. Dentro de las variables antropométricas registramos la edad, el sexo, la talla medida mediante un tallímetro de precisión, modelo Dr. Keller I, fijo a la pared y de tope rígido, con rango de 60 a 225 cm, el peso mediante báscula-impedanciómetro bipolo Tanita modelo TBF 300A y el desarrollo puberal de acuerdo con los estadios de Tanner. Las variables de laboratorio son las determinaciones solicitadas dentro del control anual protocolizado para el seguimiento de pacientes con DM1, incluyendo la 25OH-vitamina D. Finalmente, registramos como variables de manejo de la diabetes los valores de glucosa obtenidos a partir de los sensores de glucosa intersticial y el glucómetro capilar, todos ellos medidos simultáneamente y en mg/dL (por defecto).

Para la recogida de los datos de manejo de la diabetes, a cada uno de los participantes del estudio, se le suministraron dos lectores Free-Style Libre, versión 2.0 (Abbott®) (lector rojo, y lector azul), dos sensores Flash Free-Style (con idéntico código de color) y un glucómetro capilar modelo Contour

Next® con 100 tiras reactivas de glucemia capilar compatibles.

En el día 0, a las 21:00 horas, antes de la ingesta correspondiente a la cena y en normoglucemia (80-140 mg/dL) estable, se colocó, según las indicaciones del fabricante, el sensor rojo en el brazo izquierdo. En el día 1, a las 8:00 horas, antes del desayuno y también en normoglucemia (80-140 mg/dL) estable, se colocó el sensor azul en el brazo derecho (Figura 1A). A las 09:00 horas del mismo día 1, antes del desayuno, se activaron simultáneamente los dos sensores (el lector rojo activó el sensor rojo del brazo izquierdo 12 horas después de su inserción –en adelante, sensor 12H– y el lector azul activó el sensor del mismo color en el brazo derecho –en adelante, sensor 1H–) (Figura 1B). A partir de ese momento, de forma simultánea con ambos sensores y con el glucómetro capilar, tomaron una medida en normoglucemia, dos medidas en hipoglucemia y dos medidas en hiperglucemia cada día durante los 14 días que duró el estudio.

Para el análisis de la concordancia entre los valores de glucosa medidos mediante glucómetro, sensor rojo o sensor azul, al tratarse de dos variables cuantitativas, aplicamos el coeficiente de correlación intraclassa (CCI). Posteriormente, aplicaríamos el coeficiente kappa para analizar la capacidad de los dispositivos de identificar cualitativamente las hipoglucemias. Consideramos como lecturas en hipoglucemia las que tenían valores < 70 mg/dL, en normoglucemia, las lecturas entre 70 y 180 mg/dL, y en hiperglucemia, las superiores a 180 mg/dL. Consideramos significativos valores  $p \leq 0,05$ . El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa STATA, versión 16.0.

La información referente al estudio se transmitió verbalmente y por escrito, se explicaron los objetivos del estudio y se solicitó a los participantes el consentimiento informado. A todos los participantes se les facilitó un número de teléfono de contacto con el

que tener contacto inmediato tanto con la educadora de diabetes como con los facultativos participantes y promotores del estudio. El protocolo del estudio fue sometido a la evaluación del comité de ética e investigación de nuestro centro, y fue autorizado.

## Resultados

Participaron un total de 10 pacientes (siete niñas y tres niños) con una mediana de edad de 10,75 años (6,08-12,58). La mitad eran prepuberales y la otra mitad puberales en distinta etapa. El tiempo de evolución de la diabetes era de cuatro años, y la HbA1c, del 7,1% en el momento del inicio. Seis de los 10 pacientes tenían terapia mediante infusión continua de insulina subcutánea, mientras que los cuatro restantes mediante múltiples dosis de insulina. La reserva pancreática se constató como positiva en cuatro de los 10 participantes, aunque en uno de ellos no fue posible determinarla. El perfil tiroideo y los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 eran normales por edad y sexo en todos los participantes. Todos los pacientes tenían, además, cifras de 25(OH)-vitamina D superiores a 20 mg/dL (rango: 22-39,7). Dos pacientes tenían anticuerpos antitiroperoxidasa positivos y tres, antitransglutaminasa. Las características clínicas, bioquímicas y de manejo de la diabetes se muestran en la Tabla 2.

Cada participante aportó 5 glucemias capilares diarias, con lectura simultánea de ambos sensores, durante los 14 días de vida útil de los sensores. De estas cinco glucemias diarias, dos se registraron con glucemias intersticiales < 70 mg/dL, otras dos con glucemias intersticiales > 180 mg/dL, y una con glucemia intersticial en rango objetivo (70-180 mg/dL). Alcanzamos, de este modo, un total de 2.100 lecturas, 700 por dispositivo; 280 de ellas por debajo de rango, 140 en rango y otras 280 por encima de rango. De las 280 por debajo de rango, tuvimos que desestimar 58, por haber sido registradas

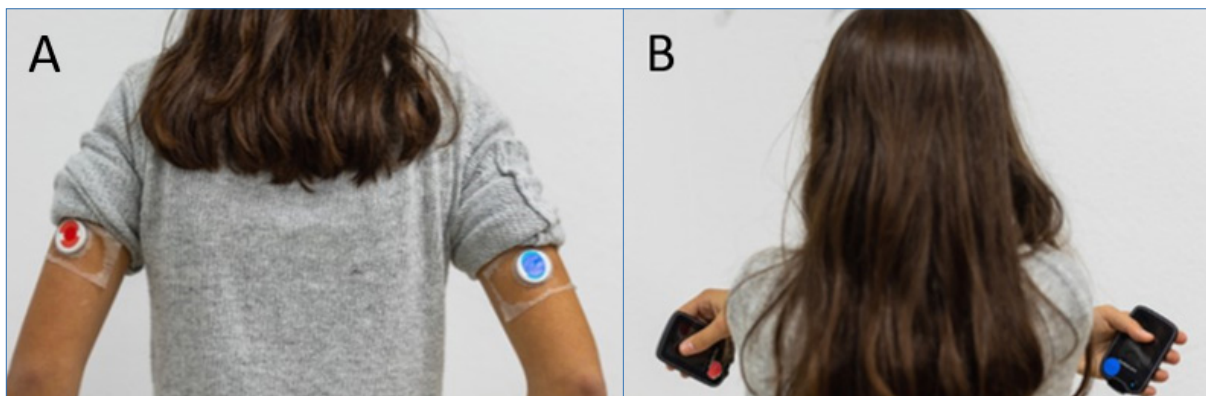


Figura 1. Inserción y activación simultánea. Una de las participantes muestra (A) ambos sensores en cada brazo y (B) su activación/lectura simultánea.

como “Low” en lugar de hacerlo con un valor numérico.

Analizamos inicialmente el CCI entre el glucómetro y cada uno de los sensores, y entre ambos sensores entre sí, teniendo en cuenta el global de las lecturas a lo largo de los 14 días de duración de los dispositivos flash. Todos los contrastes mostraron unos CCI

> 0,95 ( $p < 0,05$ ) (Tabla 3). Las gráficas de correlación estratificadas por días de seguimiento corroboran de manera gráfica esa buena correlación a lo largo de la vida útil de los dispositivos (Figura 2).

Posteriormente, nos propusimos analizar el CCI en función de si se trataba de lecturas en hipo-, normo- o hiperglucemia. Tanto en normo- como en hiper-

Tabla 2. Descriptivo de variables clínicas, bioquímicas y de control glucémico.

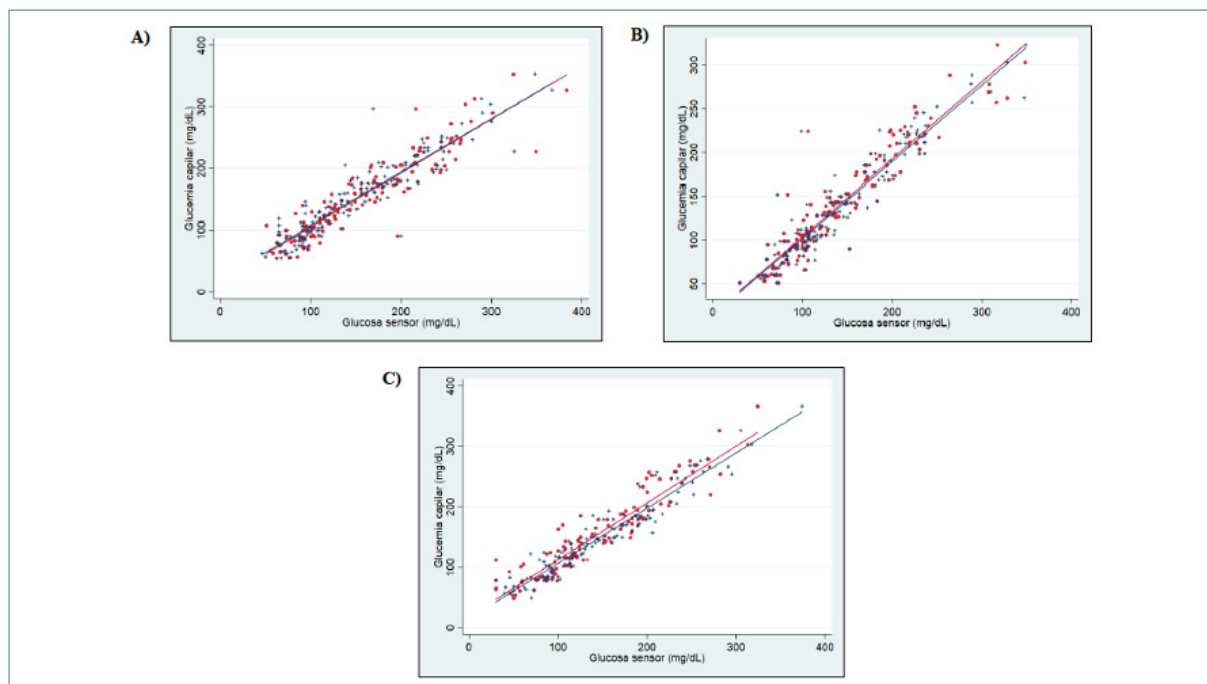
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS		
SEXO	Mujer (n)	7
	Hombre (n)	3
EDAD (años)		10,75 (6,08-12,58)
TALLA (Z-Score)		-0,24 DE
PESO (Z-Score)		+0,03 DE
IMC (Z-Score)		+1,01 DE
VARIABLES CLÍNICAS		
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (años)		4 (0,75-11)
GLUCEMIAS (mg/dL)		173,5 (106-249)
HbA1c (%)		7,1 (5,6-7,8)
DTI (UI/kg/día)		0,7 (0,32-1,29)
TIPO DE TERAPIA	ISCI –	6
	MDI –	4
VARIABLES DE LABORATORIO		
PERFIL TIROIDEO	T <sub>4</sub> libre (ng/dL)	1,02 (0,86-1,47)
	TSH (microUI/mL)	2,3 (0,8-9,5)
PERFIL LIPÍDICO	Colesterol Total (mg/dL)	183 (144-201)
	LDL (mg/dL)	95,5 (63-120)
	HDL (mg/dL)	66,5 (47-93)
	Triglicéridos (mg/dL)	47 (39-73)
IGF-1 (ng/mL)		211,2 (52-578)
VITAMINA D [25(OH)D] (ng/mL)		26,1 (22-39,7)
PERFIL LIPÍDICO	SÍ (n)	5 (anti-TPO 2; anti-TTG 3)
	NO (n)	5

anti-TPO: antitiroperoxidasa; anti-TTG: antitransglutaminasa; DE: desviación estándar; DTI: dosis total diaria de insulina; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1; ISCI: infusión continua de insulina subcutánea; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MDI: mediante múltiples dosis de insulina; T4: tiroxina; TSH: tiotropina. Se muestran los datos expresados en forma de mediana (Mínimo-máximo), o de frecuencia (n).

Tabla 3. CCI global entre sensores y glucómetro.

MEDIDORES COMPARADOS	CCI (IC 95%) [p]
12H-CAPILAR	0,9700645 (0,9649891-0,9743985) [ $p < 0,05$ ]
1H-CAPILAR	0,9700092 (0,9650757-0,9743879) [ $p < 0,05$ ]
12H-1H	0,9861831 (0,9835659-0,9883505) [ $p < 0,05$ ]

Análisis global del CCI entre el glucómetro y los dispositivos flash, y de estos entre sí. CCI: coeficiente de correlación intraclase; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



**Figura 2.** Análisis de Correlación Global de los dispositivos. A) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 1-3 de la inserción. B) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 6-8 de la inserción. C) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 12-14 de la inserción. Se ha dividido de esta forma para obtener una mejor visualización de los tiempos tardíos o cercanos al final de la vida media de los dispositivos. Los puntos y la línea roja muestran los resultados del sensor 12H, y los azules, del sensor 1H.

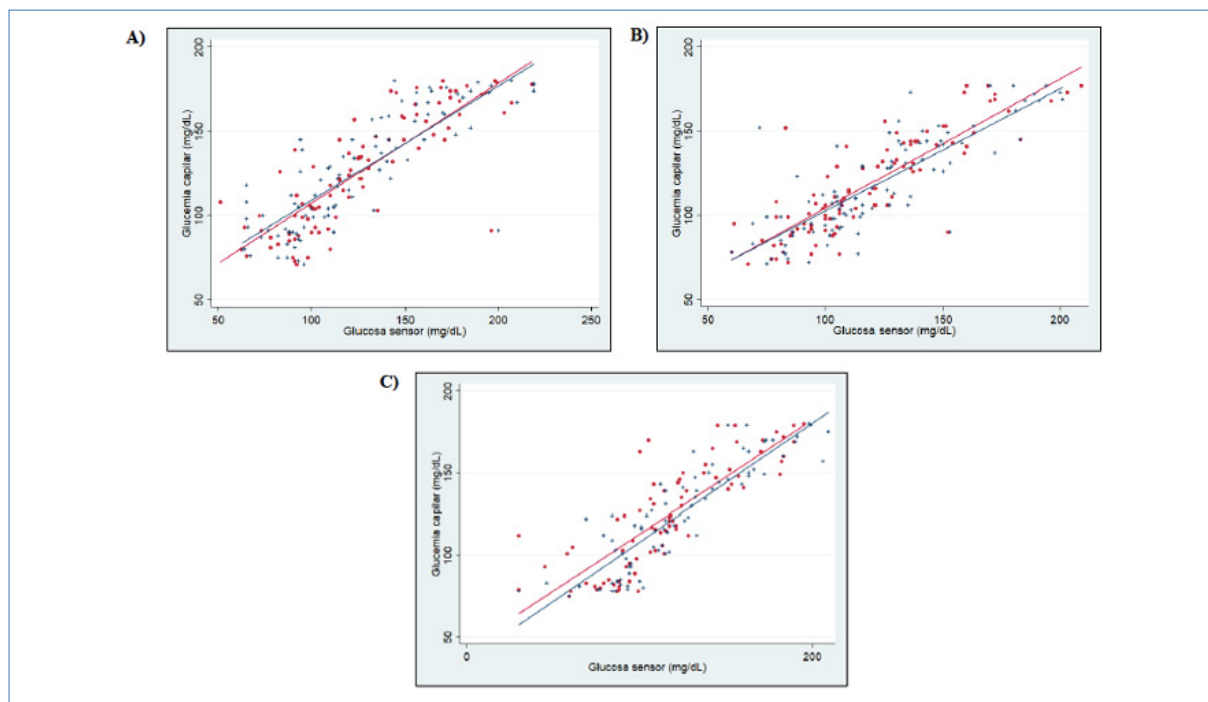
glucemia, encontramos también una elevada concordancia de ambos sensores con el glucómetro independientemente de su momento de activación, ya que los valores del CCI son cercanos a 1 ( $p < 0,05$ ) (Tabla 4 y Figuras 3 y 4). Por el contrario, en caso de las lecturas en hipoglucemia (glucemias  $< 70$  mg/dL), la concordancia entre la glucosa intersticial medida por los sensores y la glucemia capilar resultó ser baja (CCI = 0,3). Además, el intervalo de confianza incluye el valor nulo, por lo que no podemos asumir que sea significación estadística (Tabla 4 y Figura 5).

Como la correlación en caso de diagnóstico cuantitativo era baja para los valores obtenidos en hipoglucemia, para ver si los sensores son fiables en diagnosticarla o no (diagnóstico cualitativo) independientemente de la cuantificación, decidimos analizar estos valores mediante una prueba de concordancia cualitativa, el índice kappa. En este sentido, observamos unos resultados que informan de una concordancia “moderada-buena” entre el glucómetro capilar con cada uno de los sensores, ya que el valor kappa es de 0,6 en ambos casos (Tabla 5).

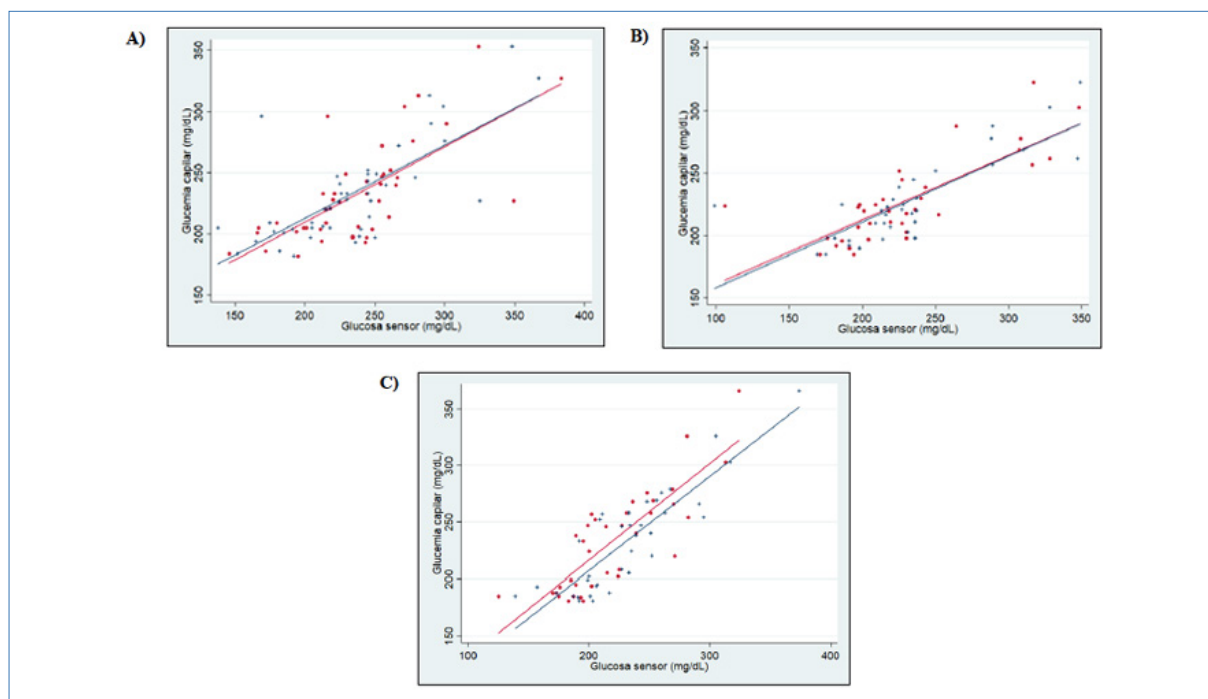
**Tabla 4.** CCI en función del rango de glucemia.

CONTRASTES		CCI (IC 95%) [p]
NORMOGLUCEMIA	12H-CAPILAR	0,9135041 (0,8950044-0,9287269) [ $p < 0,05$ ]
	1H-CAPILAR	0,9138742 (0,895596-0,9289524) [ $p < 0,05$ ]
HIPERGLUCEMIA	12H-CAPILAR	0,8728206 (0,8297084-0,9050272) [ $p < 0,05$ ]
	1H-CAPILAR	0,8788129 (0,8376486-0,9095368) [ $p < 0,05$ ]
HIPOGLUCEMIA	12H-CAPILAR	0,309456 (-0,2942003-0,6302809) [ $p > 0,05$ ]
	1H-CAPILAR	0,326538 (-0,2626541-0,6394977) [ $p > 0,05$ ]

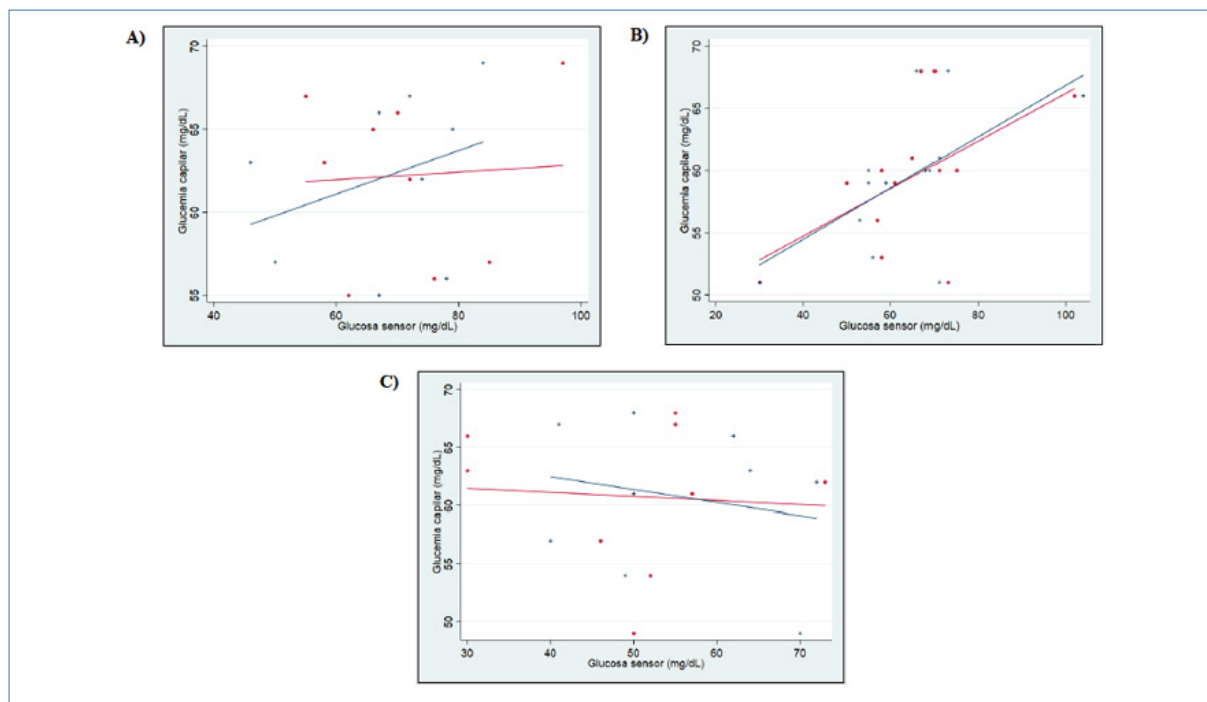
Análisis global del CCI entre el glucómetro y los dispositivos flash, y de estos entre sí. CCI: coeficiente de correlación intraclase; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.



**Figura 3.** Análisis de correlación de los dispositivos en situaciones de normoglucemia. A) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 1-3 de la inserción. B) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 6-8 de la inserción. C) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 12-14 de la inserción. Los puntos y la línea roja muestran los resultados del sensor 12H, y los azules, del sensor 1H.



**Figura 4.** Análisis de correlación de los dispositivos en situaciones de hiperglucemia. A) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 1-3 de la inserción. B) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 6-8 de la inserción. C) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 12-14 de la inserción. Los puntos y la línea roja muestran los resultados del sensor 12H, y los azules, del sensor 1H.



**Figura 5.** Análisis de correlación de los dispositivos en situaciones de hipoglucemia. A) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 1-3 de la inserción. B) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 6-8 de la inserción. C) Correlación entre ambos dispositivos y la glucemia capilar en los días 12-14 de la inserción. Los puntos y la línea roja muestran los resultados del sensor 12H, y los azules, del sensor 1H.

**Tabla 5.** Concordancia cualitativa en hipoglucemia.

VARIABLES	KAPPA (IC 95%) (p)
12H-CAPILAR	0,6335 (0,5145-0,7526) (p < 0,05)
1H-CAPILAR	0,5939 (0,4700-0,7178) (p < 0,05)

Coeficientes kappa calculados para la evaluación de la concordancia cualitativa entre dispositivos en situación de hipoglucemia.

### Discusión

La glucemia capilar sigue siendo el método de referencia para conocer las cifras de glucosa en el control diario de la DM1 <sup>(11)</sup>, si bien presenta la limitación de proporcionar únicamente un valor puntual de glucemia capilar sin aportar información sobre su tendencia, y no permite analizar adecuadamente la variabilidad glucémica a lo largo del día o los episodios de hipo- e hiperglucemia <sup>(5,11-13)</sup>. Por otro lado, se trata de un método cruento y doloroso que genera disconfort <sup>(5,12)</sup> y que, por lo tanto, puede conllevar una disminución de su uso. Los monitores continuos de glucosa minimizan el disconfort y proporcionan los niveles de glucosa intersticial de manera continuada en el tiempo, indicando así su tendencia temporal y recolectando datos a lo largo de las 24 horas del día, lo que permite analizar variabilidad glucémica y el tiempo que un paciente pasa

en hipo-, normo- e hiperglucemia, así como otros muchos parámetros de manejo de la diabetes. Los monitores intermitentes, o sistemas flash, también registran continuamente, pero solo muestran los datos cuando el paciente o una tercera persona los “consulta” con un “lector”. Estos últimos tienen la ventaja de no precisar calibración, lo que minimiza los procedimientos invasivos <sup>(11-13)</sup>, y de limitar la necesidad de punción capilar a situaciones concretas, como hipoglucemias, cambios rápidos en las cifras de glucosa o síntomas discordantes <sup>(11-12)</sup>. El empleo de MCG mejora el manejo de la diabetes disminuyendo la variabilidad glucémica, aumentando el tiempo de glucosa en rango, disminuyendo el tiempo en hipoglucemia y mejorando la HbA1c <sup>(11-15)</sup>; además, mejora la calidad de vida de los pacientes y la satisfacción de familiares y cuidadores <sup>(12-14)</sup>.

Aunque los sistemas de monitorización intermitente presenten una precisión aceptable con un valor MARD que oscila entre el 11 y el 14%<sup>(11,12,14)</sup>, el hecho de que los valores de glucosa intersticial se modifiquen de forma más tardía que la glucemia capilar puede llevar a que exista disparidad entre ellos, generando desconfianza por parte de los pacientes y sus familiares e impidiendo una actuación rápida acorde con los valores que se han obtenido. Por otro lado, como explicamos anteriormente, la reacción inflamatoria subclínica que se produce localmente tras la inserción del dispositivo puede alterar los valores obtenidos por este durante las primeras horas de funcionamiento de estos sistemas<sup>(8)</sup>, y esto es lo que hemos querido comprobar de una forma muy global con nuestro estudio.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en un primer análisis global, tanto el dispositivo activado a la hora de su inserción como el activado a las 12 horas han mostrado una correlación muy buena con la glucemia capilar, con un CCI muy próximo a 1. Esto nos indica que, si bien el efecto modificador de la respuesta inflamatoria puede darse en los primeros momentos, su impacto en la variabilidad de resultados al comparar los dispositivos con el glucómetro es mínimo o casi inapreciable durante toda la vida útil del instrumento. Además, el subanálisis de dicha correlación en los primeros días tras la inserción con respecto a los días intermedios o los últimos días de vida útil de los dispositivos no ha arrojado diferencias clínicamente relevantes en contraste con lo previamente reportado por otros autores<sup>(16)</sup>, pero de acuerdo con otros estudios anteriores<sup>(17)</sup>.

En nuestro estudio, tanto en situación de normoglicemia como de hiperglicemia, los valores del CCI obtenidos reflejan una discreta caída respecto a los valores globales que obtuvimos en primer lugar, pero muestran en ambos casos un CCI > 0,8 con la glucemia capilar.

Finalmente, sabemos que la situación más preocupante tanto para el paciente con DM1 como para su familia (sobre todo en el caso de pacientes pediátricos) es la hipoglucemia, ya que requiere una actuación urgente para evitar consecuencias potencialmente graves. Sin embargo, la concordancia entre sensores y glucómetro con glucemias < 70 mg/dL es muy pobre, y clínicamente inaceptable, por lo que nuestros datos apoyan la recomendación de comprobar toda hipoglucemia con una lectura en capilar.

Estos datos coinciden con los de otros estudios, como el de Moser et al., que en 2019 demostraron con un ensayo clínico, que, durante una alta tasa de flujo plasmático de glucosa, el rendimiento de los sistemas de monitorización continua de gluco-

sa (como los sistemas flash) se ve francamente mermado. Concluyen con el hecho de que estos dispositivos no son suficientemente precisos durante la hipoglucemia, haciendo necesaria su confirmación mediante la medición de la glucemia capilar<sup>(18)</sup>.

En cualquier caso, lo clínicamente relevante no es tanto cuantificar las cifras de glucemia durante una hipoglucemia, sino identificarla, para poder actuar en consecuencia. En este sentido, nuestros datos indican que la capacidad de los dispositivos para identificar la hipoglucemia sí es aceptable, aunque debemos interpretar sus resultados de forma cautelosa, puesto que el ensayo no era "ciego". Los participantes veían las lecturas de los dispositivos, y se les indicó que, en caso de ver glucemias rápidamente en descenso, actuasen para evitar en la medida de lo posible las hipoglucemias, por lo que, teniendo en cuenta el decalaje temporal entre el valor de la glucosa en capilar y en el líquido intersticial, el valor del índice kappa está negativamente artefactado, y podría, de hecho, ser mayor.

Al no tratarse de una comparación entre pacientes, sino entre lecturas procedentes de distintos dispositivos, el tamaño muestral total sería de 2.100 lecturas ( $n = 700$  por dispositivo – 70 por dispositivo y paciente). La estimación del número necesario de sujetos diferentes de los que obtener dichos valores para que un estudio de correlación intraclass sea adecuado varía en función del número de valores por cada sujeto (en nuestro caso, 70), del riesgo alfa que se asume (en nuestro caso, 0,05) y del valor estimado del CCI, que en nuestro caso ha oscilado entre 0,8 y 0,9. Para estas condiciones, se propone un número de sujetos de dos, tamaño que supera ampliamente nuestra muestra<sup>(19)</sup>.

De acuerdo con los resultados, no podemos afirmar que el retrasar la activación del sensor una vez insertado más allá de lo recomendado por el fabricante mejore el rendimiento de los sensores.

## Conclusiones

Según nuestros datos, el retrasar 12 horas la activación del sensor no afecta a la concordancia de sus datos con la glucemia capilar ni a la capacidad para detectar hipoglucemias. El dispositivo flash obtuvo una buena concordancia con el glucómetro capilar a lo largo de su vida útil, independientemente de que se activasen siguiendo la recomendación del fabricante o retrasándolo 12 horas. La concordancia empeora con glucemias < 70 mg/dL, aunque sigue siendo útil para identificar cualitativamente la existencia de hipoglucemia.



## Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a los familiares y a los participantes del estudio, que, durante 14 días "intensivos", colaboraron de manera ejemplar con el desarrollo del estudio. A ellos nos debemos y para ellos trabajamos.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©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. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 8 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
2. Gong C, Meng X, Saenger P, Dongning W, Bingyan C, Di W, et al. Trends in the incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Beijing based on hospitalization data from 1995 to 2010. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 328-334.
3. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987; 10: 1-19.
4. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W, et al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. Lehman R, editor. *PLoS Med* 2014; 11: e1001742.
5. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 79-87.
6. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 105-114.
7. American Diabetes Association. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S148-164.
8. Scuffi C. Diabetes management blood glucose monitoring. *Eur Endocrinol* 2014; 10: 36-42.
9. Villena Gonzales W, Mobashsher A, Abbosh A. The progress of glucose monitoring—a review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices and sensors. *Sensors* 2019; 19: 800.
10. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 177-186.
11. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 302-325.
12. Mancini G, Berioli M, Santi E, Rogari F, Toni G, Tascini G, et al. Flash glucose monitoring: a review of the literature with a special focus on type 1 diabetes. *Nutrients* 2018; 10: 992.
13. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631-1640.
14. Nevo-Shenker M, Phillip M, Nimri R, Shalitin S. Type 1 diabetes mellitus management in young children: implementation of current technologies. *Pediatr Res* 2020; 87: 624-9.
15. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, et al. Effects of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2020; 43: 1146-1156.
16. Freckmann G, Pleus S, Schlüter S, Heinemann L. Comment on "The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System" by Bailey et al. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 334-335.
17. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a fac-

tory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 787-794.

18. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, Pitt J, Williams DM, et al. Performance of the freestyle libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2505-2512.
19. Bujang MA, Baharum N. A simplified guide to determination of sample size requirements for estimating the value of intraclass correlation coefficient: a review. *Arch Orofac Sci* 2017; 12: 1-11.

# Programa de tratamiento integral contra el sobrepeso y la obesidad infantil. “El Viaje de Mangols. Caminando hacia una vida saludable”

“Mangols’ Journey. Walking towards a healthy life”: A programme to treat childhood overweight and obesity

Iratxe Salcedo Pacheco<sup>1</sup>, Nicolás González López<sup>2</sup>, J. Manuel Peralez García<sup>3</sup>, Elena Fernández Alonso<sup>1</sup>, Marta Miguel Salazar<sup>4</sup>, M. José Fuentes Medina<sup>4</sup>, Amaya Rodríguez Estévez<sup>5</sup>, Elena Larrea Tamayo<sup>6</sup>, Elena Alustiza Martínez<sup>7</sup>, Irene Ozcoidi Erro<sup>7</sup>, Magdalene Aga Aguirre<sup>2</sup>, Amaia Aristizabal Segarra<sup>7</sup>, Nerea Trebolazabala Quirante<sup>8</sup>, Laura Herrero García<sup>9</sup>, Naiara Parraza Díez<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Bioaraba (Grupo de investigación de prevención y promoción de salud en la infancia). Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Centro de Salud Labastida (OSI Rioja-Alavesa). Labastida, Álava (España)

<sup>2</sup> Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Centro de salud Repélega (OSI Cruces-Ezkerraldea-Enkarterri). Portugalete, Vizcaya (España)

<sup>3</sup> Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Subdirección de Informática. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

<sup>4</sup> Bioaraba (Grupo de investigación de prevención y promoción de salud en la infancia). Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Organización Sanitaria Integrada Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

<sup>5</sup> BioCruces (Grupo de investigación en genética y control de enfermedades endocrinas). Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Hospital Universitario Cruces (OSI Cruces-Ezkerraldea-Enkarterri). Barakaldo, Vizcaya (España)

<sup>6</sup> Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Centro de salud Ordizia (OSI Goierri Alto Urola). Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa (España)

<sup>7</sup> Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Organización Sanitaria Integrada Donostialdea., Guipúzcoa (España)

<sup>8</sup> Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Centro de Salud Deusto (OSI Bilbao-Basurto). Bilbao, Vizcaya (España)

<sup>9</sup> Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Hospital de Mendaro (OSI Debabarrena). Mendaro, Guipúzcoa (España)

<sup>10</sup> Bioaraba (Grupo de Investigación en Epidemiología y Salud Pública). REDISSEC-Red de Investigación en Servicios de Salud en enfermedades crónicas. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

## Resumen

**Antecedentes.** El 40% de los niños y niñas en España padecen sobrepeso u obesidad. Las iniciativas y tratamientos que actualmente utilizamos en las consultas obtienen escasos resultados y permiten llegar a una población escasa de pacientes.

**Objetivos.** Elaboración de un programa de tratamiento contra el sobrepeso y la obesidad infantil.

### Correspondencia:

Iratxe Salcedo-Pacheco, Bioaraba (Grupo de investigación de prevención y promoción de salud en la infancia), Osakidetza Servicio Vasco de Salud-Centro de Salud Labastida (OSI Rioja-Alavesa), Labastida, Álava, España  
E-mail: iratxe.salcedopacheco@osakidetza.eus

**Métodos.** El programa consta de cuatro ejes. 1. Juego de salud digital: prescrito desde las consultas y utilizado por los pacientes y sus tutores en sus domicilios, adquiriendo información de alta calidad científica gracias a la ludificación. 2. Consultas motivacionales protocolizadas, regladas y coordinadas con la evolución en el juego digital y monitorización por parte del profesional. 3. Integración del juego digital con la historia clínica digital del paciente. 4. Formación de profesionales.

**Resultados.** Implementación en las consultas de atención primaria del Servicio Vasco de Salud a partir de un grupo impulsor dentro de los profesionales de pediatría de atención primaria y por personal de enfermería; un total de 47 profesionales, que han sido los primeros en aplicar el programa en sus consultas

de atención primaria. Se evalúa la aceptabilidad, la usabilidad en la práctica clínica en atención primaria y el aumento de los conocimientos de los profesionales en relación con el manejo de esta patología.

**Conclusiones.** El Viaje de Mangols proporciona una solución a un vacío que tiene en la actualidad el sistema sanitario en el manejo de la obesidad infantil. Acerca nuestra práctica profesional a la familia, al paciente y a las nuevas formas de manejarnos en la sociedad a través de herramientas del siglo XXI.

*Palabras clave:* **Obesidad, Sobrepeso, Tratamiento, Infantil**

## Abstract

**Background.** Today, 40% of children in Spain are overweight or obese. The results achieved with the initiatives and treatments that we currently use are poor and reach only a small population of patients.

**Objectives.** To develop a treatment programme to combat overweight and obesity in childhood.

**Methods.** The programme is based on: 1. A digital health game prescribed by the clinician, which provides patients and their tutors with high quality scientific information through gamification. 2. Motivational consultations following a protocol are regulated and coordinated through the progress made in the digital game and monitoring by the clinician. 3. The digital game is integrated with the patient's electronic medical record. 4. Training of professionals.

**Results.** The programme has been implemented in primary care provided by the Basque Health Service by a group of primary care paediatricians and nursing staff. A total of 47 professionals were the first to apply the programme. The acceptability, usability and the increase in the knowledge of professionals in relation to the management of this pathology are evaluated.

**Conclusions.** Mangols' Journey provides a solution to fill a gap that currently exists in the Health System in the management of childhood obesity with the incorporation of new technologies and methodologies.

*Key Words:* **obesity, overweight, treatment, child**

## Introducción

La obesidad y el sobrepeso son la gran epidemia del siglo XXI. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>(1)</sup>, desde 1980 la obesidad se ha duplicado en todo el mundo y se ha multiplicado por 10 en el grupo de edades comprendidas entre los 5 y los 19 años. El número de niños meno-

res de 5 años con sobrepeso u obesidad pasó de 32 millones en 1990 a 42 millones en 2014. Si se mantienen las tendencias actuales, en 2025 existirán 70 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso u obesidad y, sin intervención, estos niños presentarán sobrepeso u obesidad durante toda su infancia, adolescencia y edad adulta <sup>(1)</sup>.

Centrándonos en nuestro país, según el estudio ALADINO 2019 <sup>(2)</sup>, la prevalencia del sobrepeso es del 23,3% (el 21,9% en niños y el 24,7% en niñas) y la prevalencia de obesidad del 17,3% (el 19,4% en niños y el 15% en niñas). Es decir, el 40,6% de los/as niños/as de nuestro país sufren sobrepeso u obesidad <sup>(2)</sup>. Hay que tener en cuenta que estas cifras son prepandemia y es muy probable que actualmente hayan empeorado.

El sobrepeso y la obesidad están vinculados con tasas más altas de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, diabetes de tipo 2, hipertensión, arteroesclerosis, dislipidemia, trastornos del sueño, trastornos musculoesqueléticos e incluso algunos tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, mama y endometrio). Según un informe de la European Heart Network <sup>(3)</sup>, la principal causa de muerte en Europa son las enfermedades cardiovasculares, y los principales factores de riesgo de estas enfermedades son la mala alimentación y los estilos de vida poco saludables. Además de provocar problemas físicos, a menudo van acompañados de problemas emocionales, como baja autoestima, depresión, ansiedad, frustración, culpa o alexitimia, y, a su vez, son más propensos a sufrir acoso escolar <sup>(4)</sup>.

Según el estudio de Hernáez et al. <sup>(5)</sup>, los costes de estas patologías asociadas a la obesidad alcanzan los 2.000 millones de euros, y, de continuar la tendencia actual, se estima que en 2030 estas tasas alcanzarán el 80% de los hombres y el 55% de las mujeres, con unos costes asociados de 3.000 millones de euros.

El alcance que tiene esta patología ha llevado a organizaciones como la OCDE <sup>(6)</sup> a posicionarse y recomendar a las autoridades sanitarias que la inversión en la lucha contra la obesidad no solo es necesaria, sino que, además, genera un alto retorno. En España, uno de cada 10 euros de gasto en salud se destina a la obesidad. Concretamente, el sobrepeso representa el 9,7% del gasto en salud, y empeora y reduce la esperanza de vida en 2,6 años. Ludwig et al. <sup>(6)</sup> muestran que el aumento progresivo de la esperanza de vida puede haberse estancado, debido a que los avances tecnológicos en salud han progresado mucho más lentamente que la epidemia de obesidad infantil. La promoción de estilos de vida saludables supone "una excelente inversión": por cada euro dedicado se obtiene un retorno de hasta seis euros en beneficio económico.

La principal causa de este aumento exponencial de sobrepeso y obesidad es el aumento en el consumo de alimentos altamente calóricos, ricos en grasas y azúcares, acompañado de un descenso en la actividad física, consecuencia de un estilo de vida cada vez más sedentario. Varios estudios relacionan también el incremento de la obesidad con los cambios sociales y económicos, y consideran a la globalización como un factor determinante en la epidemia de la obesidad<sup>(7,8)</sup>. Davison y Birch<sup>(8)</sup> proponen un modelo en el que la influencia del entorno familiar, del escolar, de la comunidad y del entorno social toma un papel primordial. Las teorías bioecológicas y de sistemas familiares<sup>(9)</sup> sugieren que las relaciones más próximas de un niño con sus cuidadores, miembros de la familia y amigos cercanos tienen el impacto más profundo en sus comportamientos<sup>(10)</sup>, y los comportamientos de un miembro de la familia no pueden entenderse plenamente sin examinar también los comportamientos de toda la unidad familiar.

Por todas estas razones, la educación dirigida a los pacientes y a sus familias en hábitos de vida saludable, introduciendo cambios en la conducta alimentaria, promoviendo una vida activa y trabajando los aspectos emocionales implicados en la perpetuación del problema, es una de las principales herramientas contra la epidemia de la obesidad infantil. La Academia Americana de Pediatría sugiere enfoques conductuales basados en la familia para el tratamiento de la obesidad pediátrica que incorporen al menos a uno de los padres o cuidadores principales del niño<sup>(11,12)</sup>. Los estudios han demostrado que dirigirse a uno de los padres como agente importante de cambio de conducta, ya sea con o sin el niño, es más eficaz para el control del peso a largo plazo que dirigirse solo al niño referido sin la participación de los padres<sup>(13-17)</sup>.

Las intervenciones que actualmente se desarrollan en atención primaria son intervenciones conductuales breves no protocolizadas, y consejos breves de salud, muy dependientes del tiempo y la formación del profesional sanitario que las desarrolla, y con una efectividad muy limitada. Se trata de intervenciones de baja intensidad (menos de 25 horas, normalmente repartidas entre tres y seis meses) que, según distintos ensayos clínicos y metaanálisis, suelen tener efectos débiles o inconsistentes<sup>(18-25)</sup>.

Intervenciones de mayor intensidad han demostrado mejores resultados, pero requieren mucho más tiempo y son difícilmente integrables en la práctica clínica de una consulta de atención primaria.

Varias revisiones sistemáticas concluyen que las intervenciones conductuales de intensidad moderada o alta (definidas como 26-75 horas o >75 horas

de contacto con el proveedor, respectivamente) son eficaces para lograr mejoras en el peso de los niños a corto plazo (hasta 12 meses)<sup>(22,26)</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es elaborar e implantar un programa efectivo y alternativo al tratamiento actual del sobrepeso y obesidad infantil y que resulte de utilidad en la práctica clínica habitual.

## Pacientes y métodos

### El Viaje de Mangols

El Viaje de Mangols es un programa de tratamiento integral contra el sobrepeso y la obesidad infantil que combina las nuevas tecnologías con consultas presenciales protocolizadas con el personal de pediatría.

La población diana en el País Vasco es de 63.500 niños y niñas con sobrepeso u obesidad entre 7 y 14 años, pero la población potencial es mucho mayor, ya que el programa va encaminado a generar cambios intrafamiliares. Por debajo de 7 años es más difícil que interioricen los conceptos que el programa les ofrece, aunque podría valorarse en pacientes maduros y con ayuda de los tutores en un futuro. El límite superior es de 14 años, simplemente porque es la edad hasta la que se llega en pediatría, pero perfectamente podría utilizarse en pacientes adolescentes.

El programa está centrado en la familia como pilar fundamental generador del cambio, trata el problema desde toda su complejidad (emocionalidad, actividad física, educación nutricional, autoestima, superación de obstáculos...), y aporta los conocimientos y estrategias que permiten empoderarse y convertirse en familias expertas en vida saludable.

El programa consta de cuatro ejes prioritarios:

1. **Juego de salud digital:** es un juego a modo de aplicación informática que utiliza técnicas y dinámicas de ludificación educativa para la adquisición de los conocimientos necesarios para generar el cambio de hábitos de una forma amena y divertida, al tiempo que mantienen la motivación. Es descargable desde los dispositivos de iOS y Android, pero se prescribe y activa por un profesional sanitario desde las consultas de atención primaria. Tiene dos perfiles de juego, Mangols (perfil paciente) e Inuk (perfil tutor), que trabajan en paralelo y de forma colaborativa. Mangols e Inuk viajan alrededor del mundo, descubriendo 13 países, y aprendiendo las herramientas y los conocimientos necesarios.

- 2. Consultas motivacionales protocolizadas:** cada nivel dentro del juego digital tiene asociada una consulta en pediatría de atención primaria con una modalidad flexible (presencial o videoconsulta) y atendida por personal de enfermería y/o medicina. La función del profesional sanitario en este tipo de consulta es monitorizar cómo ha sido la evolución del paciente y su tutor/a en ese nivel, ayudar a resolver dudas, reforzar mensajes clave y motivar para que continúen en el programa, mejorando el tiempo efectivo de consulta. Cualquiera de los dos perfiles profesionales puede desarrollar el programa íntegramente, de forma individual o en equipo (enfermería-pediatría).
- 3. Integración con los sistemas informáticos y con la historia clínica digital:** el juego digital está totalmente integrado en la historia clínica digital, los profesionales sanitarios desde la propia historia del paciente activan el juego, pasan de nivel o premian con estrellas extra por haber conseguido un cambio conductual importante. Además, dispone de una plataforma de control que le permite monitorizar la evolución y visualizar información relevante del paciente y tutor para la preparación de la consulta presencial. Permite la realización de una consulta individualizada adaptada a las necesidades de la familia.
- 4. Formación específica en obesidad infantil y en el manejo del programa para todos los profesionales de pediatría:** se ha desarrollado un programa formativo para los profesionales de pediatría del Sistema Vasco de Salud. Esta formación va encaminada, por un lado, a la sensibilización y adquisición de conocimientos de alta evidencia para el manejo de los pacientes con sobrepeso u obesidad, y, por otro, al aprendizaje de la metodología del programa "El Viaje de Mangols". De esta forma, tras la realización de la formación, dichos profesionales estarían capacitados para llevar a cabo el programa en sus consultas.

El seguimiento consiste en sucesivos controles en consulta, al mes, a los 3, 6 y 12 meses. Puede haber un mayor número de controles/visitas en función de la necesidad de cada paciente, y la decisión la tomará el profesional sanitario.

El programa está en una constante evaluación y mejora con reuniones de control del grupo clínico, del equipo técnico y del equipo director; de esta forma nos permite ser muy ágiles en la implementación de mejoras y en la resolución de posibles incidencias.

El Viaje de Mangols tiene registro y protección de marca: **Marca nacional M4011901(7) - MANGOL-**

**SEN BIDAIA** (Tipo figurativa- Titular: Administración General de la Comunidad Autónoma de Euskadi) Concesión 28-10-2019. **Marca nacional M4011898(3) - EL VIAJE DE MANGOLS** (Tipo figurativa- Titular: Administración General de la Comunidad Autónoma de Euskadi) Concesión 25-10-2019. Cumple con la regulación europea de protección de datos (Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018, de 5 diciembre de 2018), con un análisis de riesgos para derechos y libertades de las personas, y una evaluación de impacto sobre la protección de datos.

## Resultados

### Puesta en marcha y análisis del estudio piloto

Actualmente, el programa El Viaje de Mangols está en funcionamiento en las consultas de atención primaria del Servicio Vasco de Salud desde noviembre de 2020.

Se generó un grupo impulsor dentro de los profesionales de pediatría de atención primaria, compuesto por personal de enfermería y pediatras de todas las organizaciones sanitarias integradas que conforman el Sistema Vasco de Salud; un total de 47 profesionales, que han sido los primeros en aplicar el programa en sus consultas de atención primaria. Todos ellos han recibido la formación específica en sobrepeso-obesidad infantil en la metodología del programa de El Viaje de Mangols. Es una formación en línea de 16 horas acreditada con cuatro créditos que está accesible a los profesionales a través de la plataforma corporativa de formación.

Hasta septiembre de 2021, hay 140 familias en tratamiento, ha habido cinco abandonos y 47 familias han finalizado la fase intervención del programa. De estos, el 95% ha obtenido un descenso de una desviación estándar en el índice de masa corporal.

Se está realizando la evaluación de la efectividad del programa a través de un ensayo clínico actualmente en curso. Los resultados preliminares nos hacen ser muy optimistas, con mejoras en el patrón alimenticio (medido a través de la escala kidmed), en la actividad física (medida a través del cuestionario de actividad física extraído del programa Perseo), en la percepción de salud física y emocional de los pacientes (medida a través del cuestionario Kidscreen-27) y en los indicadores antropométricos, tanto de pacientes como de tutores.

Además de evaluar los resultados en salud en pacientes y tutores, evaluamos la aceptabilidad, la usabilidad en la práctica clínica en atención primaria, el aumento de los conocimientos de los profesionales en relación con el manejo de esta patología y si una formación de estas características genera

cambios en los patrones alimenticios de los profesionales. La usabilidad y la aceptabilidad la medimos a través de una encuesta, el aumento de conocimientos a través del proceso de evaluación de la formación y los cambios en los patrones alimenticios de los profesionales sanitarios a través de la escala kidmed.

## Discusión

El sobrepeso y la obesidad infantil son uno de los grandes retos sanitarios a los que se enfrentan los sistemas de salud. Por un lado, por el elevado número de personas a las que afecta y, por otro lado, porque para que una intervención en obesidad infantil tenga éxito debemos poder ser capaces de trabajar y de generar cambios en los hábitos de vida de los pacientes que se mantengan en el tiempo.

Los profesionales sanitarios encargados de la salud de la infancia debemos trabajar conjuntamente desde la atención primaria si queremos dar una respuesta efectiva a una población tan grande de pacientes. Además, alinearlos con la atención especializada nos permite centrar la atención en el paciente y la familia.

Las intervenciones de tratamiento contra el sobrepeso y la obesidad infantil que se desarrollan actualmente en atención primaria tienen múltiples limitaciones: el tiempo efectivo de consulta, la reproducibilidad, la efectividad, la motivación de los pacientes y de los profesionales, el número de pacientes que se pueden atender, etc.

Es importante conseguir nuevas formas de atención a los pacientes que tengan en cuenta estos problemas, así como una atención centrada no solo en los pacientes, sino también en sus familias. Las nuevas tendencias educacionales que aúnan la tecnología y el aprendizaje se presentan como una oportunidad para ello. De este modo, la "ludificación educativa" utiliza técnicas de aprendizaje basadas en el juego para facilitar su cohesión, fijación e integración, manteniendo en todo momento la motivación por el contenido.

"El Viaje de Mangols. Caminando hacia una vida saludable" es un innovador programa de tratamiento y metodología de trabajo contra el sobrepeso y la obesidad infantil que proporciona una solución a estos problemas con los que cuenta en la actualidad el sistema sanitario en el manejo de esta enfermedad. Está diseñado para llegar a una población diana de miles de pacientes, para poder ser la primera línea de tratamiento contra el sobrepeso y la obesidad infantil, y para ser desarrollado de igual manera por diferentes perfiles de profesionales sa-

nitarios (pediatría y enfermería) y niveles asistenciales (atención primaria, hospitalaria). Está totalmente integrado con la historia clínica del paciente y los sistemas corporativos propios del Sistema Vasco de Salud, Osakidetza.

Da un giro completo a la consulta tipo, unifica el tratamiento y seguimiento de los pacientes, simplifica a los profesionales sanitarios la intervención, mejora el tiempo efectivo en consulta, modifica la forma de relación médico-paciente y da un vuelco a la metodología de adquisición de los conocimientos gracias a la ludificación educativa, potenciada por la consulta motivacional individualizada desarrollada por enfermería pediátrica y/o pediatría.

## Conclusiones

El programa se caracteriza por:

- Ser un juego de salud digital prescribible desde pediatría de atención primaria de un sistema público de salud, garantizando la universalidad y la equidad en el tratamiento de esta patología.
- Aunar la potencialidad de las nuevas tecnologías con el factor humano. La digitalización de la asistencia permite llegar a más pacientes, monitorizar y tratarlos de una manera más eficiente, obteniendo mejores resultados en salud.
- Transformar la relación médico-paciente, generando espacios compartidos de reflexión y dotando a los pacientes de autonomía, hasta convertirse en pacientes activos, pacientes expertos en vida saludable.
- Sus contenidos holísticos, cuidando la perspectiva de género, el formato de los mismos y la forma de llegar a pacientes y tutores, lo hacen único.
- Su sencillez de uso para los tres perfiles implicados en el programa, pacientes, tutores y profesionales, lo hace idóneo para su aplicación en atención primaria.
- Se acerca a las necesidades del paciente, de la familia y del profesional para generar un programa con aceptación.
- Es completamente configurable y adaptable a cambios futuros. Puede ser puesto en marcha por atención especializada o utilizarse en pacientes que no tengan un exceso de peso, pero que tengan unos malos hábitos de vida.

La limitación principal que presenta es la imposibilidad de llegar a familias que no dispongan de herra-

mientas tecnológicas o de conexión a la red. A este respecto, se realizó un estudio interno para determinar cuántas familias disponían de dispositivos y qué sistemas operativos tenían y se determinó que menos de un 5% no podrían desarrollar el programa debido a esta situación. El programa es sumamente flexible, de tal manera que en esos pocos casos podría adaptarse y realizarse de forma analógica.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©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. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Available from: [https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy\\_spanish\\_web.pdf](https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf). [cited 2021 Jun 19].
2. Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. Available from: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/detalle/aladino\\_2019.htm](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/detalle/aladino_2019.htm). [cited 2021 Jun 19].
3. Chapter One-Mortality [Internet]. Available from: <https://www.bhf.org.uk/-/media/files/research/heart-statistics/bhf-statistics-compendium-2019-final.pdf?1a=en>. [cited 2021 Jun 19].
4. Ortega Miranda EG. Alteraciones psicológicas asociadas a la obesidad infantil. *Rev Medica Hered* 2018; 29: 111.
5. Hernáez Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Excess weight in Spain: current situation, projections for 2030, and estimated direct extra cost for the spanish health system. *Rev Española Cardiol* 2019; 72: 916-24.
6. Ludwig DS. Lifespan Weighted Down by Diet. *JAMA* 2016; 315: 2269.
7. The Heavy Burden of Obesity : The Economics of Prevention | OECD iLibrary [Internet]. Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/67450d67-en/index.html?itemId=/content/publication/67450d67-en>. [cited 2021 Jun 19].
8. Davison KK, Birch LL. Childhood overweight: A contextual model and recommendations for future research. *Obes Rev* 2001; 2: 159-171.
9. Skelton JA, Buehler C, Irby MB, Grzywacz JG. Where are family theories in family-based obesity treatment?: conceptualizing the study of families in pediatric weight management. *Int J Obes* 2012; 36: 891-900.
10. Bronfenbrenner U, Ceci SJ. Nature-nuture reconceptualized in developmental perspective: A bioecological model. *Psychol Rev* 1994; 101: 568-586.
11. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120 (Suppl 4). S164-192.
12. Golden NH, Schneider M, Wood C. Preventing obesity and eating disorders in adolescents. *Pediatrics* 2016; 138: e20161649.
13. Golan M, Crow S. Targeting parents exclusively in the treatment of childhood obesity: long-term results. *Obes Res* 2004; 12: 357-361.
14. Janicke DM, Sallinen BJ, Perri MG, Lutes LD, Huerta M, Silverstein JH, et al. Comparison of parent-only vs family-based interventions for overweight children in underserved rural settings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 1119.
15. Epstein LH, Valoski A, Wing RR, McCurley J. Ten-year outcomes of behavioral family-based treatment for childhood obesity. *Heal Psychol* 1994; 13: 373-383.
16. Boutelle KN, Rhee KE, Liang J, Braden A, Douglas J, Strong D, et al. Effect of attendance of the child on body weight, energy intake, and physical activity in childhood obesity treatment. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 622.
17. Ek A, Lewis Chamberlain K, Sorjonen K, Hammar U, Etmnan Malek M, Sandvik P, et al. A parent treatment program for preschoolers with obesity: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2019; 144: e20183457.
18. Colquitt JL, Loveman E, O'Malley C, Azevedo LB, Mead E, Al-Khudairy L, et al. Diet, physical activity, and behavioural interventions for the



treatment of overweight or obesity in preschool children up to the age of 6 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD012651.

19. Mead E, Brown T, Rees K, Azevedo LB, Whittaker V, Jones D, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012651.
20. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012651.
21. Brown T, Moore TH, Hooper L, Gao Y, Zayegh A, Ijaz S, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7: CD001871.
22. O'Connor EA, Evans CV, Burda BU, Walsh ES, Eder M, Lozano P. Screening for obesity and intervention for weight management in children and adolescents. *JAMA* 2017; 317: 2427.
23. Saelens BE, Sallis JF, Wilfley DE, Patrick K, Cella JA, Buchta R. Behavioral weight control for overweight adolescents initiated in primary care. *Obes Res* 2002; 10: 22-32.
24. Sim LA, Lebow J, Wang Z, Koball A, Murad MH. Brief primary care obesity interventions: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 138: e20160149-e20160149.
25. Ho M, Garnett SP, Baur L, Burrows T, Stewart L, Neve M, et al. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 130: e1647-71.
26. DeBar LL, Stevens VJ, Perrin N, Wu P, Pearson J, Yarborough BJ, et al. A primary care-based, multicomponent lifestyle intervention for overweight adolescent females. *Pediatrics* 2012; 129: e611-20.

# Papel de la epigenética en el crecimiento del niño pequeño para la edad gestacional

The role of epigenetics in the growth of the small for gestational age child

Judit Bassols<sup>1</sup>, Gemma Carreras Badosa<sup>2</sup>, Anna Prats Puig<sup>3</sup>, Silvia Xargay Torrent<sup>2</sup>, Abel López Bermejo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación Metabólica Materno-Fetal. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

<sup>2</sup> Grupo de Investigación de Obesidad y Riesgo Cardiovascular en Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

<sup>3</sup> Departamento de Fisioterapia, EUSES-Universidad de Girona. Salt. Grupo de Investigación de Obesidad y Riesgo Cardiovascular en Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

<sup>4</sup> Departamento de Pediatría. Hospital Dr. Josep Trueta. Grupo de Investigación de Obesidad y Riesgo Cardiovascular en Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI). Girona, Girona (España)

## Resumen

La epigenética estudia los cambios moleculares que regulan la expresión génica sin variar la secuencia del ADN. Los cambios epigenéticos controlan la transcripción génica a tres escalas: ADN (metilación del ADN), proteína (modificaciones de histonas) y ARN (ARN no codificantes). De ellas, la metilación del ADN es la más estudiada. Aproximadamente el 1% del genoma está constituido por genes de impronta genética, que se caracterizan por la expresión monoalélica secundaria a cambios epigenéticos en la copia materna o paterna.

En los últimos años se han descrito alteraciones epigenéticas (tanto en genes de impronta como genes de expresión bialélica) que se asocian con el crecimiento pre- y posnatal y pueden causar distintos síndromes clínicos con talla baja (síndromes de Silver-Russell y de Temple). Este trabajo recopila los

principales cambios epigenéticos relacionados con el crecimiento pre- y posnatal en niños de la población general y específicamente en niños pequeños para la edad gestacional (PEG), a la vez que propone una aproximación para un diagnóstico epigenético en estos pacientes.

**Palabras clave:** Epigenética, Impronta, Metilación del ADN, Crecimiento pre- y posnatal, Niño pequeño para la edad gestacional (PEG)

## Abstract

Epigenetics studies the molecular changes that regulate gene expression without modifying the DNA sequence. Epigenetic changes control gene transcription at three levels: DNA (DNA methylation), protein (histone modifications) and RNA (non-coding RNA), with DNA methylation being the most widely studied. Approximately 1% of the genome contains imprinted genes that are characterised by the monoallelic expression secondary to epigenetic changes in either the maternal or the paternal copy.

In recent years, different epigenetic alterations have been described (both in imprinted genes and in

## Correspondencia:

Judit Bassols y Abel López-Bermejo  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Dr. Josep Trueta de Girona (IDIBGI),  
Girona, España  
E-mail: jbasols@idibgi.org y alopezbermejo@idibgi.org

genes with biallelic expression) that are associated with pre- and postnatal growth and can cause clinical syndromes with short stature (Silver-Russell and Temple syndromes). This work reviews the main epigenetic alterations related to pre- and postnatal growth in children from the general population and specifically in small for gestational age (SGA) children. It also proposes an approach for an epigenetic diagnosis in these patients.

**Key Words:** *Epigenetics, Imprinting, DNA methylation, Pre and postnatal growth, Small for gestational age (SGA) children*

## Epigenética

Aunque las células del cuerpo humano contienen la misma secuencia de ADN, su función y fenotipo difieren de unas a otras <sup>(1)</sup>. Esto implica que, aparte de la regulación genética, el fenotipo celular está

modulado por un fenómeno adicional conocido como epigenética. La epigenética engloba el estudio de las modificaciones en la expresión génica, y por ende en el fenotipo, causadas por mecanismos distintos a los cambios en la secuencia de ADN.

Las marcas epigenéticas establecidas durante el desarrollo fetal mantienen una plasticidad a lo largo de la vida en respuesta a estímulos intrínsecos y ambientales. En consecuencia, modificaciones epigenéticas en la vida posnatal pueden conducir a nuevos fenotipos y enfermedades como el cáncer. La regulación epigenética controla la transcripción en tres escalas: ADN (metilación del ADN), proteína (modificaciones de histonas) y ARN (ARN no codificantes) (Figura 1) <sup>(2)</sup>.

**Metilación del ADN.** La metilación del ADN es la modificación epigenética mejor caracterizada. Las enzimas llamadas ADN metiltransferasas catalizan la adición de un grupo metilo al anillo de citosina

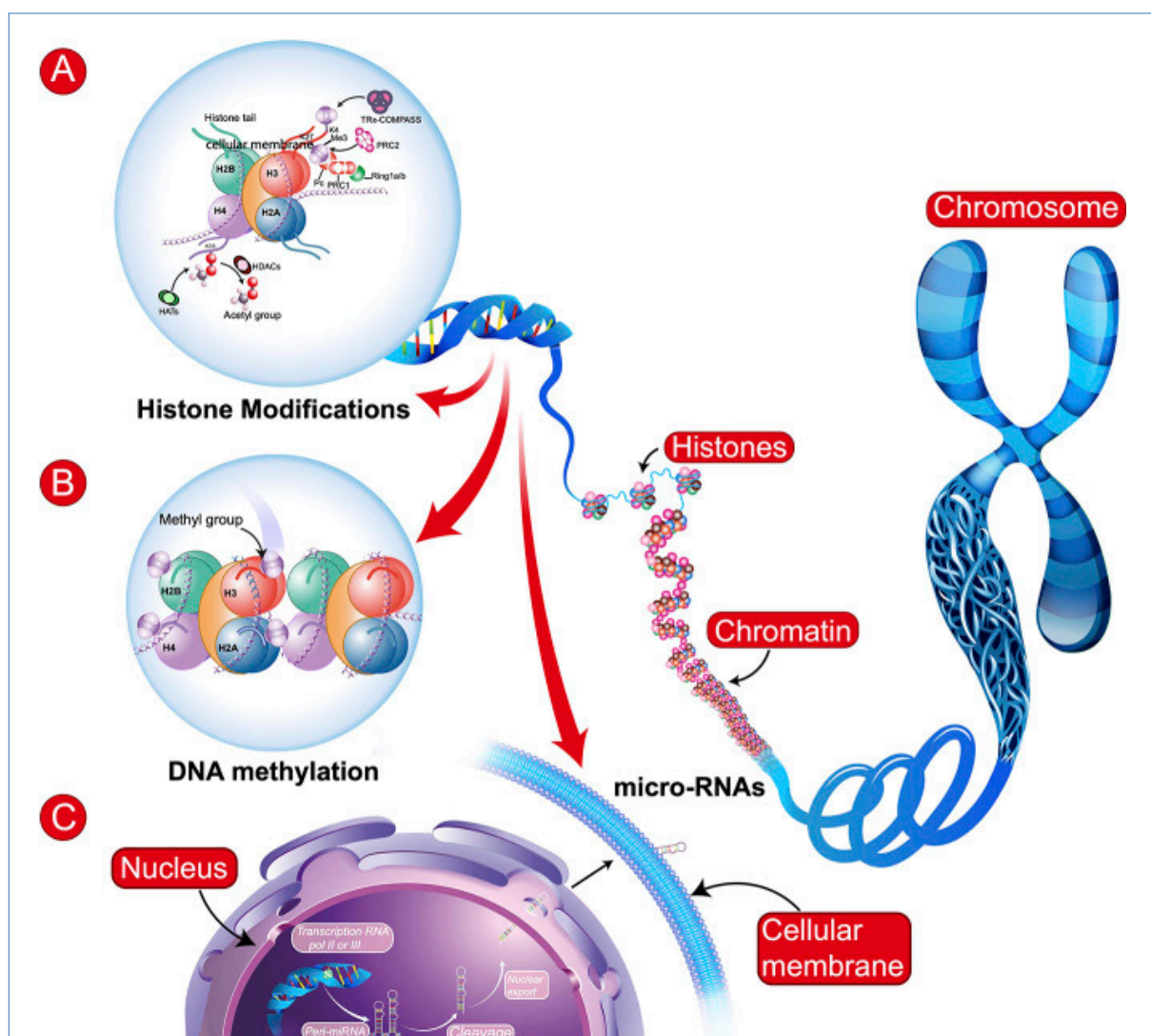


Figura 1. Representación esquemática de los principales mecanismos epigenéticos <sup>(2)</sup>.

para formar metil-citosina, utilizando S-adenosilmetionina como donante de metilo <sup>(3)</sup>. En humanos y otros mamíferos, la modificación del ADN posreplicativa ocurre predominantemente en citosinas que preceden a una guanosina en la secuencia de ADN (dinucleótido CpG). Estos dinucleótidos se pueden agrupar en pequeños tramos de ADN denominados islas CpG, que a menudo se asocian con regiones promotoras. La mayoría de los sitios CpG fuera de las islas CpG están metilados, lo cual sugiere un papel en el mantenimiento global del genoma, mientras que la mayoría de las islas CpG en los promotores de genes no están metiladas, lo que permite la transcripción activa de genes <sup>(4)</sup>. Sin embargo, hay algunas excepciones, como, por ejemplo, las islas CpG completamente metiladas asociadas con alelos silenciados de algunos genes de impronta o en la inactivación del cromosoma X <sup>(5)</sup>.

**Modificación de histonas.** El nucleosoma es, junto con el ADN genómico, un componente importante de la cromatina. El nucleosoma es un complejo de proteínas, que consta de dos copias de cada una de las cuatro histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4), alrededor de las cuales se envuelve el ADN. La cola N-terminal de la histona sobresale de la cromatina. Las modificaciones epigenéticas en la cola N-terminal de las histonas nucleosomales implican metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación de aminoácidos seleccionados, que pueden imponer estructuras de cromatina transcripcionalmente represivas o transcripcionalmente permisivas <sup>(6)</sup>. Las modificaciones de histonas represivas parecen conferir un silenciamiento flexible a corto plazo que es importante para la plasticidad del desarrollo, mientras que se cree que la metilación del ADN es un mecanismo de silenciamiento más estable a largo plazo <sup>(1,7)</sup>.

**ARN no codificantes.** En los últimos años, se ha descrito que la mayor parte del genoma de los mamíferos se transcribe y que estas transcripciones consisten principalmente en ARN no codificantes (ncRNA) <sup>(8)</sup>. Los ncRNA se pueden clasificar según su función o longitud de nucleótidos (nt). Cuando los ncRNA actúan en cis, pueden regular la expresión de uno o más genes en el mismo cromosoma. Por otro lado, cuando los ncRNA actúan en trans, pueden regular la expresión de uno o más genes en diferentes cromosomas o regular los ARN maduros en el citoplasma <sup>(9)</sup>. Las funciones que actúan en cis se han asociado con los ncRNA largos (lncRNA) (100-100.000 nt) y las funciones en trans con los ncRNA cortos. Ejemplos de ncRNA cortos son los ARN de interferencia (21 nt), los micro-ARN (~22 nt), los ARN que interactúan con piwi (26-31 nt) y los ARN nucleolares cortos (60-300 nt) <sup>(9)</sup>. Los lncRNA de mamíferos mejor estudiados están involucrados en la inactivación del cromosoma X.

## Impronta genética

Los genes de impronta genética se definen por la no equivalencia funcional de la copia materna y paterna, lo que conlleva a una expresión monoalélica del gen en cuestión. Durante el proceso de impresión, la línea germinal masculina y la femenina confieren una marca (impronta) específica del sexo en ciertas regiones cromosómicas <sup>(10)</sup>. Solo un alelo de los genes impresos, el materno o el paterno, puede estar activo y expresarse (Figura 2) <sup>(11)</sup>. Estas huellas suelen asociarse con inactividad transcripcional, y por tanto, inhiben la expresión genética <sup>(12)</sup>. Habitualmente, tanto el alelo activo como el inactivo están marcados epigenéticamente por modificaciones de histonas, metilación del ADN o ncRNA <sup>(10)</sup>.

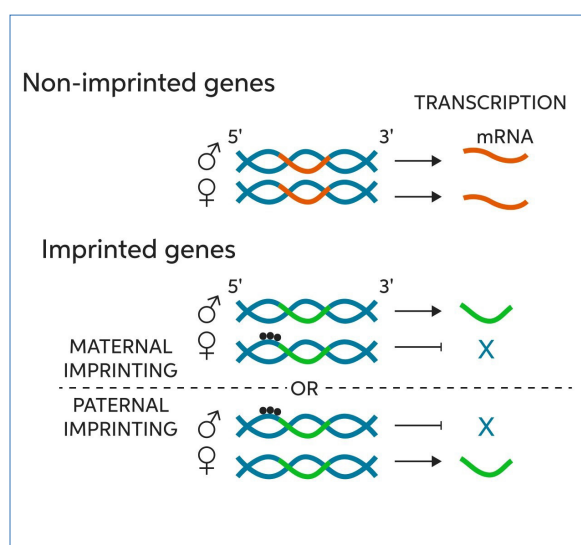


Figura 2. Representación esquemática de un gen de expresión bialélica y de genes de impronta genética, bien materna o paterna <sup>(11)</sup>.

Los genes impresos no se distribuyen aleatoriamente en el genoma, sino que tienden a concentrarse en grupos conocidos como *loci* génicos (Figura 3) <sup>(13)</sup>. Cada *locus* está controlado por una región de control de impronta, que generalmente contiene una o más regiones diferencialmente metiladas (DMR) <sup>(14)</sup>. La existencia de estas regiones de control de impronta sugiere que la regulación principal de la impronta no se realiza a escala de un solo gen, sino a escala cromosómica. Además, la impronta es específica del tejido, depende de la especie y está regulada por el desarrollo <sup>(15)</sup>.

Después de la fertilización, se lleva a cabo en el embrión una desmetilación seguida de remetilación del ADN de todo el genoma. Sin embargo, los genes improntados escapan a esta reprogramación epigenética <sup>(16)</sup>. Están protegidos de la desmetila-

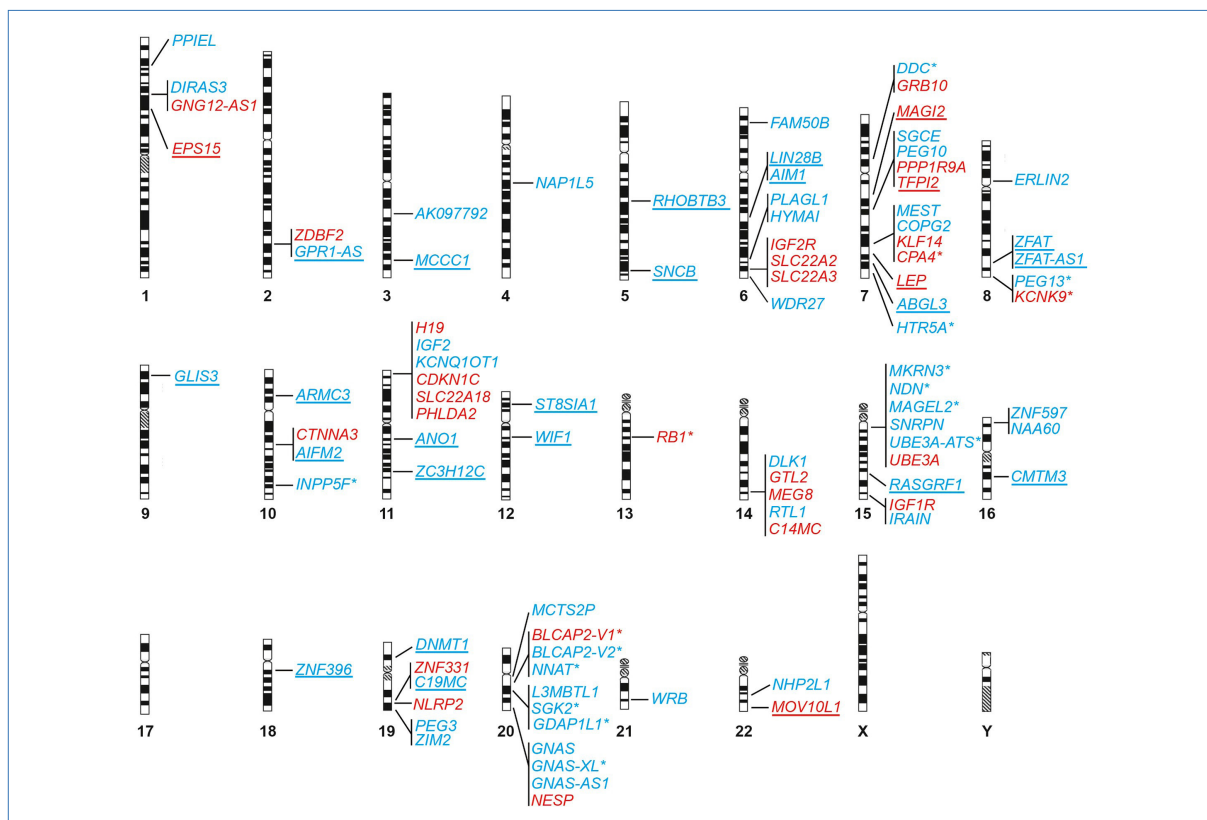


Figura 3. Mapa de los cromosomas humanos con los principales genes de impronta genética. Los genes en azul se expresan a partir del alelo paterno, mientras que los genes en rojo se expresan a partir del alelo materno. Los genes subrayados son específicos de la placenta y los marcados con un asterisco no se expresan en la placenta (13).

ción porque es importante que las huellas de los padres se conserven en el embrión en desarrollo. En células germinales, no obstante, si se borran las huellas genómicas para poder adquirir la nueva impronta en función del sexo del feto, de tal manera que durante las últimas etapas de la gametogonia se reestablecen las nuevas huellas genómicas (huellas paternas en los espermatozoides y huellas maternas en los ovocitos) y se mantienen durante el desarrollo poscigótico (17). Los genes improntados juegan un papel relevante en el crecimiento placentario, fetal, en el desarrollo del sistema nervioso central y en el metabolismo energético (18).

Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 200 genes improntados en humanos (~1% de los genes codificantes), los cuales se pueden consultar en geneimprint (<http://www.geneimprint.com>).

### Alteraciones epigenéticas y crecimiento en niños de la población general

Existen muchas razones para pensar que la epigenética es un determinante clave en la variabilidad del crecimiento de la descendencia. Diversos estudios han demostrado que las marcas epigenéticas

en el nacimiento (placenta y/o cordón umbilical) se asocian con el peso en el nacimiento y que alteraciones en estas marcas epigenéticas pueden aumentar la incidencia de niños con bajo peso para la edad gestacional (PEG), los cuales tienen un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas en la infancia, la adolescencia y la edad adulta.

### Genes no improntados

Un estudio de metilación global (metiloma) en placenta humana y sangre de cordón umbilical describió que el grado de metilación de 23 genes puede explicar el 70-87% de la varianza del peso en el nacimiento, lo cual es sustancialmente mayor que la fracción de varianza explicada por la genética clásica (10-15%). De entre estos 23 genes, los autores destacaron seis (*ANGPT4*, *APOE*, *CDK2*, *GRB10*, *OSBPL5* y *REG1B*) que están relacionados con el crecimiento placentario o fetal. Se conoce que la metilación de *GRB10* se correlaciona con genes implicados en la señalización de especies reactivas de oxígeno, la señalización de estrés y la detección de oxígeno (19). Datos recientes indican que *GRB10* inhibe la señal intracelular del receptor del factor de crecimiento pseudoinsulínico (IGF-I) y de la insulina,

y de esta manera puede regular el crecimiento prenatal <sup>(20)</sup>. Alteraciones de *GRB10* se han relacionado también con el síndrome de Silver-Russell, que se discutirá más adelante <sup>(21)</sup>.

Los factores de crecimiento (IGF-I e IGF-II) han demostrado tener un papel clave en la regulación del crecimiento prenatal. El *IGF1* es un gen no improntado mientras que el *IGF2* obedece a una regulación de impronta genética. El IGF-II se expresa más abundantemente en el suero y los tejidos fetales que el IGF-I, pero el IGF-I está más estrechamente asociado con el crecimiento fetal en la mayoría de las especies <sup>(22)</sup>. Un estudio de metilación específica del gen *IGF1* en cordón umbilical muestra que una mayor metilación de la CpG-137 (la cual regula la expresión génica gracias a su localización en el promotor número 2 de *IGF1*) se asocia a menor longitud en el nacimiento en neonatos sanos. Concretamente, por cada incremento del 10% en su metilación disminuyó la longitud en el nacimiento en 0,23 desviaciones estándar <sup>(23)</sup>.

### Genes improntados

El *IGF2* es un gen improntado, de expresión paterna, que se encuentra en el locus *H19-IGF2* (cromosoma 11) y está regulado por dos regiones de metilación diferencial: la *H19-DMR* y la *IGF2-DMR*, que regulan, respectivamente, la transcripción de *H19*

(precursor de micro-ARN) y del factor de crecimiento IGF-II (Figura 4). La expresión del alelo materno se silencia durante la vida fetal, por lo que existirá una restricción del crecimiento fetal si el alelo paterno, el único que es funcional, no se puede expresar. Se sabe que la hipometilación de la región *H19-DMR* de este locus constituyen la principal causa del síndrome de Silver-Russell <sup>(24)</sup>, mientras que la hipometilación de la región *IGF2-DMR* se asocia a menor peso en el nacimiento en niños de la población general <sup>(25)</sup>.

Entre los genes de impronta genética cabe destacar también el locus *DLK1-DIO3* (cromosoma 14). Este locus está regulado por dos regiones de metilación diferencial, una región llamada intragénica (IG-DMR), que está paternalmente metilada, y una región somática en el promotor de *MEG3* (*MEG3-DMR*). El dominio contiene tres genes expresados paternalmente (*DLK1*, *RTL1* y *DIO3*), que juegan un papel importante en el desarrollo y la función del feto y la placenta <sup>(26)</sup> (Figura 5). Concretamente, *DLK1* (*PREF1*) es necesario para la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, *RTL1* (*PEG11*) es esencial para el mantenimiento de capilares fetales y *DIO3* es una desyodasa de hormonas tiroideas <sup>(27)</sup>. Alteraciones en este locus causan el síndrome de Temple <sup>(28)</sup> y, en niños de la población general, la expresión y metilación de los genes *RTL1* y *DIO3* se asocia con menor peso y talla en el nacimiento <sup>(29)</sup>.

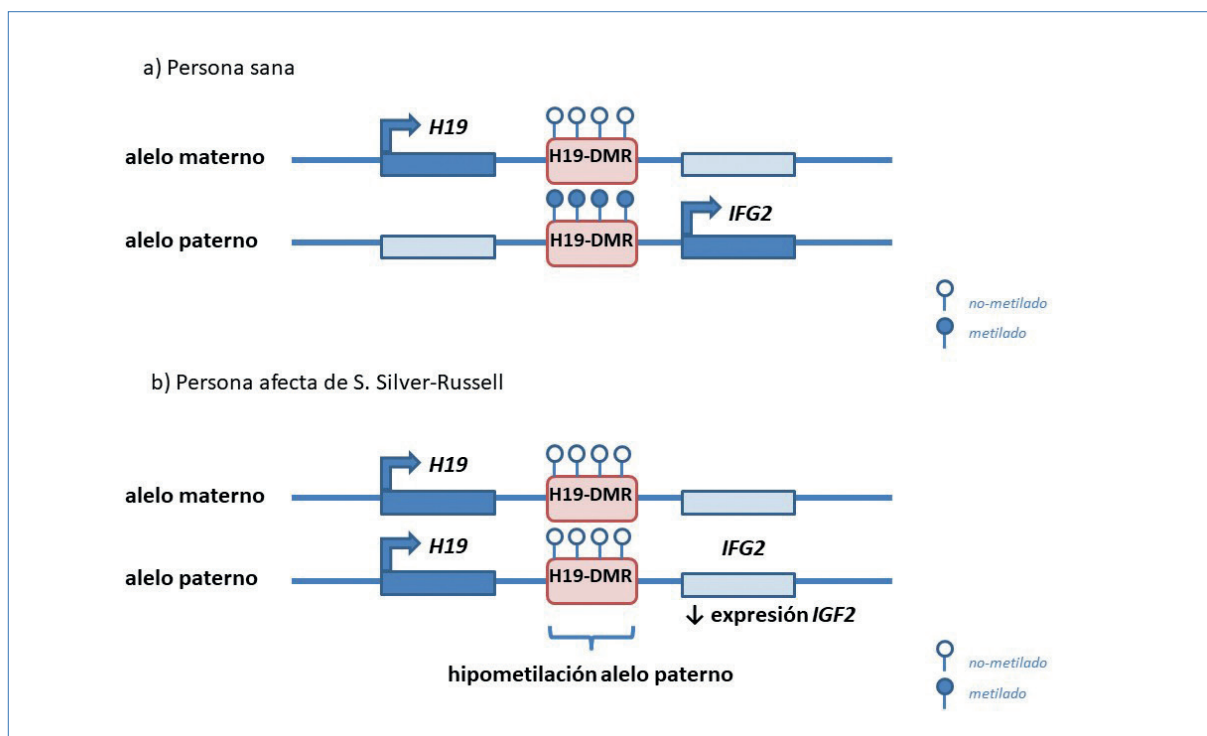


Figura 4. Mapa esquemático del locus *H19-IGF2* que muestra la regulación epigenética en una persona sana (a) y en una persona afectada de síndrome de Silver-Russell (b).

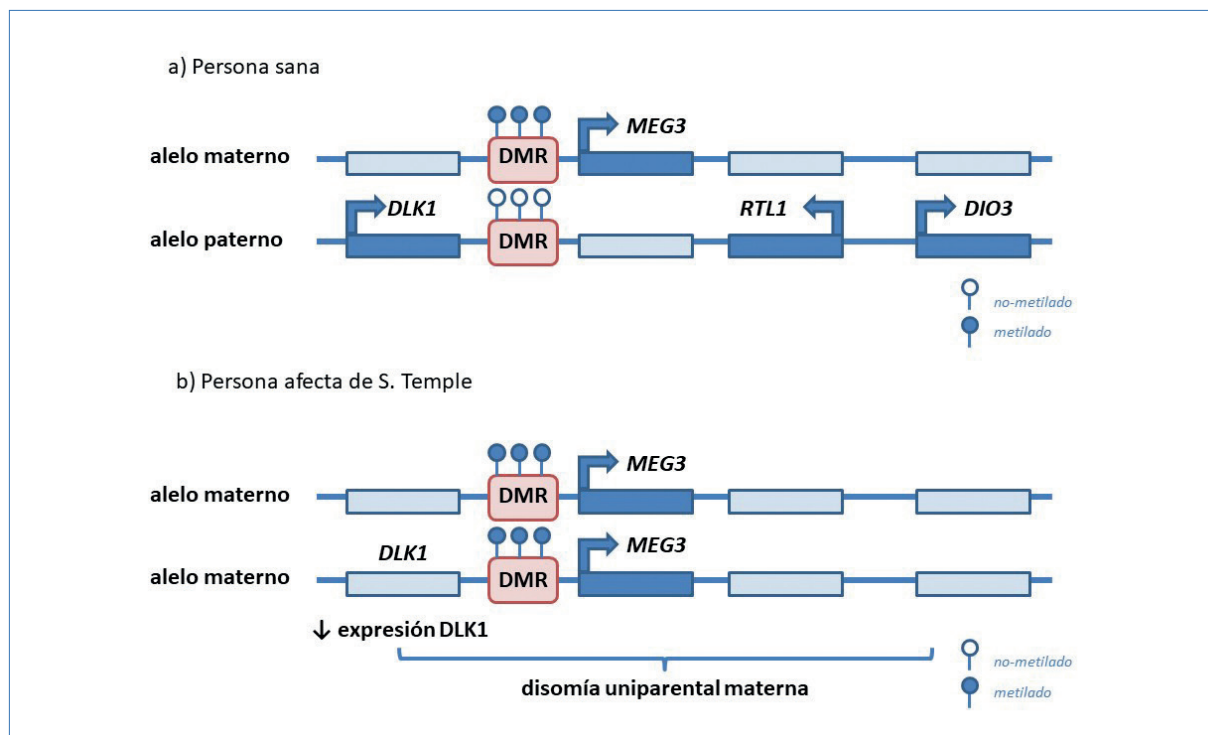


Figura 5. Mapa esquemático del locus *DLK1-DIO3* que muestra la regulación epigenética en una persona sana (a) y en una persona afectada de síndrome de Temple por disomía uniparental materna (b).

El locus *DLK1-DIO3* también se ha asociado con el crecimiento posnatal de la descendencia; concretamente, la metilación de *MEG3-DMR* se asocia con menor peso y talla durante el primer año de vida en niños de la población general <sup>(29)</sup>.

Estos resultados demuestran que la impronta genética no solo causa síndromes epigenéticos con talla baja (síndromes de Silver-Russel y Temple), sino que regula también el crecimiento en la población general. Se ha postulado también que la regulación epigenética en la población general puede estar modulada por distintos factores ambientales durante el embarazo, como los niveles de glucemia gestacional. A modo de ejemplo, un estudio poblacional en mujeres embarazadas muestra que la hiperglucemia materna se asoció con menor metilación de *IGF2-DMR* en el cordón umbilical. A su vez, la metilación de este gen se asoció con la presencia de macrosomía en la descendencia <sup>(30)</sup>. Por lo tanto, la relación clásica que se conoce entre hiperglucemia y mayor crecimiento prenatal puede deberse a alteraciones en la metilación de un gen de impronta genética.

Finalmente, la impronta genética también puede mediar la relación entre las características de los padres y del niño. Un ejemplo sería el locus *C19MC* (cromosoma 19), que es exclusivo de primates y se expresa preferencialmente en la placenta. *C19MC* está implicado en la diferenciación y la migración

celular y hasta el momento no se ha asociado con ninguna patología humana <sup>(31)</sup>. Un estudio reciente muestra que el tamaño corporal de la madre se asocia con el grado de metilación de *C19MC* en la placenta. A su vez, dicho grado de metilación se asocia con el tamaño corporal de la descendencia y la composición corporal a los 6 años de edad <sup>(32)</sup>. Estos resultados sugieren que la relación que existe entre las características de la madre y del niño se debe no solo a la genética clásica, sino también a factores epigenéticos, que incluyen la impronta genética.

### Alteraciones epigenéticas y crecimiento en niños pequeños para la edad gestacional

#### Locus *H19-IGF2* y síndrome de Silver-Russell

El síndrome de Silver-Russell es un trastorno caracterizado por retraso del crecimiento pre- y posnatal. Otras características principales incluyen macrocefalia relativa al nacer, un aspecto facial típico (frente prominente, cara triangular), asimetría corporal y dificultades para la alimentación en la infancia <sup>(33)</sup>. La etiología molecular es variable, pero se cree que un 60% de los casos de síndrome de Silver-Russell se deben a una alteración epigenética. En la mayor parte de los casos (30-60%), se debe a una alteración de impronta genética del locus *H19-IGF2* (cro-

mosoma 11). Mientras que en una persona sana el *H19-DMR* del alelo paterno está metilado y permite la expresión del gen *IGF2*, en las personas con síndrome de Silver-Russell existe una pérdida de metilación del *H19-DMR* por un error de la maquinaria epigenética, que conlleva una disminución de la expresión de *IGF2* (Figura 4). La disminución de la expresión de *IGF2* causa el hipocrecimiento pre- y posnatal característico de este síndrome. En segundo lugar, en orden de frecuencia, hasta un 5-10% de los pacientes con síndrome de Silver-Russell presentan una disomía uniparental materna del cromosoma 7 que contiene el gen *GRB10* (descrito previamente). Se han descrito otras epimutaciones (alteraciones epigenéticas), como trastornos adicionales de impronta, variantes patógenas del número de copias y mutaciones que también pueden alterar la expresión de *IGF2* y causar síndrome de Silver-Russell <sup>(34)</sup>.

### Locus *H19-IGF2* y niños pequeños para la edad gestacional

También se han descrito alteraciones epigenéticas en el locus *H19-IGF2* en niños PEG que no tienen síndrome de Silver-Russell. En un estudio reciente se compararon distintos trastornos de impronta genética en leucocitos de niños PEG con y sin síndrome de Silver-Russell y se observó que la hipometilación de *H19-DMR* también era prevalente en niños PEG sin síndrome de Silver-Russell <sup>(35)</sup>. En otro trabajo se estudió la metilación del *IGF2-DMR* en el cordón umbilical de niños PEG (sin síndrome de Silver-Russell) y en niños control, y se observó que la hipometilación de *IGF2-DMR* se asocia con mayor frecuencia a PEG <sup>(36)</sup>.

### Locus *DLK1-DIO3* y síndrome de Temple

El síndrome de Temple se produce por alteraciones del locus *DLK1-DIO3* (cromosoma 14). Este síndrome se caracteriza principalmente por retraso del crecimiento pre- y posnatal, hipotonía muscular, dificultades de alimentación en la primera infancia, retraso cognitivo, obesidad truncal e inicio temprano de la pubertad. Estas características clínicas se superponen con las del síndrome de Prader-Willi y las del síndrome de Silver-Russell, por lo que se debe realizar un cribado del cromosoma 14q32 en pacientes con fenotipos de síndrome de Prader-Willi y síndrome de Silver-Russell después de la exclusión de las epimutaciones específicas.

Según las series descritas, el mecanismo principal del síndrome de Temple es una disomía uniparental materna del cromosoma 14, de tal manera que existen dos copias del alelo materno y ninguna copia del alelo paterno debido a un error en la disyunción

meiótica. En una persona sana, el *DLK1* se expresa del alelo paterno, mientras que en el síndrome de Temple causado por disomía uniparental materna, la maquinaria genética detecta los dos alelos maternos y los metila, lo cual conlleva a una disminución en la expresión de *DLK1*. Otras posibles causas de síndrome de Temple son una deleción o pérdida de metilación del locus <sup>(37)</sup> (Figura 5).

### Disomías uniparentales maternas y niños pequeños para la edad gestacional

Aparte de los trastornos de impronta genética explicados anteriormente, que están bien establecidos y asociados con cambios moleculares en loci específicos de la enfermedad, existen tres disomías uniparentales (UPD) maternas adicionales en los cromosomas 6 (UPD6 mat), 16 (UPD16 mat) y 20 (UPD20 mat) que se asocian también a hipocrecimiento pre- y posnatal <sup>(38)</sup>.

Hasta el momento se han notificado 13 casos de UPD6 materna que se han asociado con retraso de crecimiento intrauterino (54%) y talla baja (33%). Se ha postulado que la restricción del crecimiento en la UPD6 materna puede deberse a un trastorno de impronta genética relacionado con alteraciones de la expresión del gen *PLAGL1* <sup>(39)</sup>.

La UPD16 materna se ha descrito en 61 pacientes y asociado con retraso marcado de crecimiento intrauterino (77%). Muchos de los casos publicados están relacionados con mosaicismo de trisomía 16 en la placenta y se sugiere que el fenotipo podría estar influenciado por insuficiencia placentaria. El papel de los genes de impronta en el cromosoma 16 que contribuyen al fenotipo no está claro por el momento, pero se cree que el gen improntado *ZNF597* podría estar implicado en esta patología <sup>(40)</sup>.

La UPD20 materna se ha descrito en 15 pacientes y todos ellos tenían retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, y dificultades de alimentación que requerían alimentación por sonda nasogástrica en los primeros años de vida. El locus causal más prometedor en la región 20q es *GNAS*, el cual está improntado y causa diversas enfermedades humanas <sup>(41)</sup>.

### Recapitulación: alteraciones epigenéticas en niños pequeños para la edad gestacional

Aunque las alteraciones de impronta genética son más frecuentes en niños con síndrome de Silver-Russell, también aparecen descritas en los niños PEG que no cumplen los criterios diagnósticos del síndrome de Silver-Russell (45 y 21%, respectivamente). Además, existe un solapamiento en la expresión clínica de las epimutaciones que afectan a



la impronta genética. Una misma epimutación puede causar más de un síndrome conocido de impronta genética (síndrome de Silver-Russell, Temple, síndrome de Prader-Willi, UPD maternas) o simplemente un fenotipo PEG no sindrómico<sup>(35)</sup>. Estas observaciones sugieren que en niños PEG que no cumplen criterios diagnósticos de síndromes conocidos de impronta genética se debería estudiar igualmente la posibilidad de que presenten una alteración en la impronta genética.

Basándonos en estos hallazgos, proponemos también que se deberían clasificar las alteraciones de la impronta genética según la epimutación y no según el fenotipo.

La [Tabla 1](#) resume los trastornos de la impronta genética que se ha descrito en niños PEG sindrómicos y no sindrómicos.

### Aproximación diagnóstica (genética y epigenética) del niño pequeño para la edad gestacional con talla baja

Basándonos en la información comentada en esta revisión, presentamos una propuesta para un posi-

ble diagnóstico etiológico (genético o epigenético) de un niño PEG con talla baja ([Figura 6](#)):

1. Se recomienda, en primer lugar, buscar pistas de trastornos del crecimiento primarios o secundarios a partir del historial médico, el examen físico, el patrón de crecimiento, una edad ósea y un cribado analítico (hemograma, sodio, potasio, creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, tiroxina libre, tiotropina, celiacía, IGF-I, IGFBP-3) y gasometría (<3 años) para excluir enfermedades crónicas y alteraciones endocrinas.
2. A continuación, en las niñas PEG con talla baja se debería descartar siempre un posible síndrome de Turner, mediante cariotipo convencional o mediante *arrays* de polimorfismos de un solo nucleótido o de hibridación genómica comparativa, ya que un tercio de las niñas con síndrome de Turner son PEG en el nacimiento.
3. Si las pruebas anteriores son negativas, se debe considerar realizar pruebas genéticas adicionales mediante exomas dirigidos a genes relacionados con entidades clínicas que cursan con talla baja (Noonan, *NF1*, *SHOX*, *NPR2*, *IHH*, *ACAN*, *IGF1R*), puesto que muta-

**Tabla 1.** Trastornos de la impronta genética asociados con alteraciones del crecimiento pre- y posnatal que se han descrito en niños PEG sindrómicos y no sindrómicos.

Cromosoma	Alteración epigenética (epimutación)	Principal trastorno asociado	Incidencia/casos descritos	Características clínicas	Genes implicados
11 7	Hipometilación <i>H19</i> -DMR (50%) UPD7 mat (10%)	Síndrome de Silver-Russell	1/30.000-100.000	Retraso del crecimiento pre- y posnatal, macrocefalia relativa al nacer, frente prominente, asimetría corporal, problemas de alimentación	<i>IGF2</i> <i>GRB10</i>
14 14 14	UPD14 mat (78%) Hipometilación <i>DLK1-DIO3</i> (12%) Delección paterna <i>DLK1-DIO3</i> (10%)	Síndrome de Temple (ST14)	>50	Retraso del crecimiento pre- y posnatal, hipotonía, dificultades de alimentación en la infancia, retraso cognitivo, obesidad truncal, pubertad precoz	<i>DLK1</i>
6	UPD6 materna	UPD6 mat	13	Retraso del crecimiento pre- y posnatal	<i>PLAGL1?</i>
16	UPD16 materna	UPD16 mat	61	Retraso del crecimiento prenatal y alteración de la placenta	<i>ZNF597?</i>
20	UPD20 materna	UPD20 mat	15	Retraso del del crecimiento pre- y posnatal, dificultades importantes de alimentación en la infancia, clinodactilia	<i>GNAS?</i>

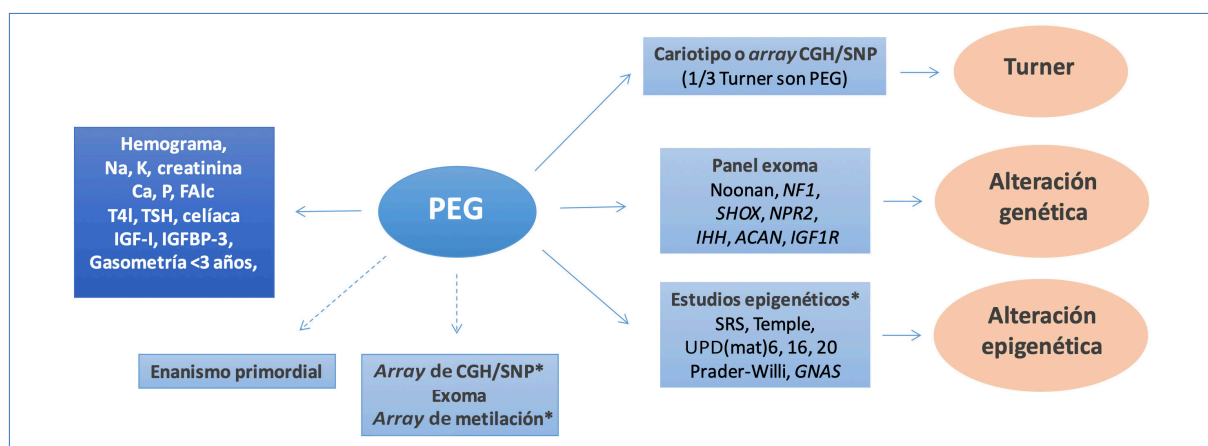


Figura 6. Diagrama propuesto para la evaluación etiológica del niño PEG con talla baja. (Adaptado de Finken MJJ, 2018). Se han marcado con asterisco los estudios orientados a detectar epimutaciones.

ciones en estos genes causan frecuentemente una restricción de crecimiento pre- y posnatal.

4. Si se descartan las alteraciones genéticas previas, se recomienda realizar estudios epigenéticos relativos a los síndromes explicados en esta revisión: síndrome de Silver-Russell, Temple, UPD6, UPD16, UPD20, síndrome de Prader-Willi y *locus GNAS*.
5. Si todos los estudios genéticos y epigenéticos son negativos, se podrían realizar estudios más amplios mediante *arrays* genéticos (preferiblemente de polimorfismos de un solo nucleótido, porque son capaces de detectar disomías uniparentales), exomas o *arrays* de metilación para detectar alteraciones genéticas o epigenéticas no detectadas en los estudios previos.
6. Finalmente, no debemos olvidar que nuestro paciente puede tener un enanismo primordial y será necesario solicitar estudios específicos.

### Conceptos clave

1. Las alteraciones en la impronta genética no solo causan síndromes epigenéticos con talla baja (síndromes de Silver-Russell y de Temple, entre otros), sino que pueden condicionar también cambios en crecimiento pre y postnatal en niños de la población general.
2. Alteraciones epigenéticas en el *locus H19-IGF2* causan síndrome de Silver-Russell y se asocian con menor crecimiento prenatal en niños de la población general.
3. Alteraciones epigenéticas en el *locus DLK1-DIO3* causan síndrome de Temple y se asocian

con menor crecimiento pre- y posnatal en niños de la población general.

4. La relación que existe entre las características maternas y las del niño se deben no solo a la genética clásica, sino también a factores epigenéticos, que incluyen la impronta genética (metilación *C19MC*).
5. Existe un solapamiento en la expresión clínica de las epimutaciones que afectan a la impronta genética. Una misma epimutación puede causar más de un síndrome conocido de impronta genética (síndrome de Silver-Russell, Temple, síndrome de Prader-Willi y UPD maternas) o simplemente un fenotipo PEG no sindrómico.
6. Por tanto, en niños PEG que no cumplen criterios específicos de síndromes de impronta genética, se recomienda realizar igualmente estudios epigenéticos (síndrome de Silver-Russell, Temple, síndrome de Prader-Willi, UPD maternas y *locus GNAS*).
7. Proponemos, finalmente, que se deberían clasificar las alteraciones de la impronta genética sobre la base de la epimutación y no del fenotipo clínico.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©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. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 2007; 447: 425-432.
2. Mirkovic B, Chagraoui A, Gerardin P, Cohen D. Epigenetics and attention-deficit/hyperactivity disorder: New perspectives? *Front Psychiatry* 2020 17; 11: 579.
3. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2042-2054.
4. Weber M, Schubeler D. Genomic patterns of DNA methylation: targets and function of an epigenetic mark. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 273-280.
5. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6-21.
6. Kimura AP, Liebhaber SA, Cooke NE. Epigenetic modifications at the human growth hormone locus predict distinct roles for histone acetylation and methylation in placental gene activation. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 1018-1032.
7. Boyer LA, Plath K, Zeitlinger J, Brambrink T, Meideiros LA, Lee TI, et al. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells. *Nature* 2006; 441: 349-353.
8. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, Gough J, Frith MC, Maeda N, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science* 2005; 309: 1559-1563.
9. Koerner MV, Pauler FM, Huang R, Barlow DP. The function of non-coding RNAs in genomic imprinting. *Development* 2009; 136: 1771-1783.
10. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 21-32.
11. Godini F, Karami K, Fallahi H. Genome imprinting in stem cells: A mini-review. *Gene Expr Patterns* 2019; 34: 119063.
12. Ferguson-Smith AC, Moore T, Detmar J, Lewis A, Hemberger M, Jammes H, et al. Epigenetics and imprinting of the trophoblast—a workshop report. *Placenta* 2006; 27 (Suppl A): S122-126.
13. Monk D. Genomic imprinting in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (4 Suppl): S152-62.
14. Edwards CA, Ferguson-Smith AC. Mechanisms regulating imprinted genes in clusters. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 281-289.
15. Monk D, Arnaud P, Apostolidou S, Hills FA, Kelsey G, Stanier P, et al. Limited evolutionary conservation of imprinting in the human placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 6623-6628.
16. Mayer W, Niveleau A, Walter J, Fundele R, Haaf T. Demethylation of the zygotic paternal genome. *Nature* 2000; 403: 501-502.
17. Swales AK, Spears N. Genomic imprinting and reproduction. *Reproduction* 2005; 130: 389-399.
18. Nelissen EC, van Montfoort AP, Dumoulin JC, Evers JL. Epigenetics and the placenta. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 397-417.
19. Turan N, Ghalwash MF, Katari S, Coutifaris C, Obradovic Z, Sapienza C. DNA methylation differences at growth related genes correlate with birth weight: a molecular signature linked to developmental origins of adult disease? *BMC Med Genomics* 2012; 5: 10.
20. Yu Y, Yoon SO, Poulogiannis G, Yang Q, Ma XM, Villén J, et al. Phosphoproteomic analysis identifies Grb10 as an mTORC1 substrate that negatively regulates insulin signaling. *Science* 2011; 332: 1322-1326.
21. Moore GE. What is the evidence for causal epigenetic influences on the Silver-Russell syndrome phenotype? *Epigenomics* 2011; 3: 529-31.
22. Fowden AL. The insulin-like growth factors and foeto-placental growth. *Placenta* 2003; 24: 803-812.
23. Le Stunff C, Castell AL, Todd N, Mille C, Belot MP, Frament N, et al. Fetal growth is associated with CpG methylation in the P2 promoter of the IGF1 gene. *Clin Epigenetics* 2018; 10: 57.
24. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, et al. Epimutation of the tel-

- omeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 1003-1007.
25. St-Pierre J, Hivert MF, Perron P, Poirier P, Guay SP, Brisson D, et al. IGF2 DNA methylation is a modulator of newborn's fetal growth and development. *Epigenetics* 2012; 7: 1125-1132.
  26. Lin SP, Coan P, da Rocha ST, Seitz H, Cavaille J, Teng PW, et al. Differential regulation of imprinting in the murine embryo and placenta by the Dlk1-Dio3 imprinting control region. *Development* 2007; 134: 417-426.
  27. da Rocha ST, Edwards CA, Ito M, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting at the mammalian Dlk1-Dio3 domain. *Trends Genet* 2008; 24: 306-316
  28. Martinez ME, Cox DF, Youth BP, Hernandez A. Genomic imprinting of DIO3, a candidate gene for the syndrome associated with human uniparental disomy of chromosome 14. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 1617-1621.
  29. Prats-Puig A, Carreras-Badosa G, Bassols J, Cavelier P, Magret A, Sabench C, et al. The placental imprinted DLK1-DIO3 domain: a new link to prenatal and postnatal growth in humans. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 350.e1-350.e13.
  30. Su R, Wang C, Feng H, Lin L, Liu X, Wei Y, et al. Alteration in expression and methylation of igf2/h19 in placenta and umbilical cord blood are associated with macrosomia exposed to intrauterine hyperglycemia. *PLoS One* 2016; 11: e0148399.
  31. Xie L, Mouillet JF, Chu T, Parks WT, Sadovsky E, Knöfler M, et al. C19MC microRNAs regulate the migration of human trophoblasts. *Endocrinology* 2014; 155: 4975-4985.
  32. Prats-Puig A, Xargay-Torrent S, Carreras-Badosa G, Mas-Parés B, Bassols J, Petry CJ, et al. Methylation of the C19MC microRNA locus in the placenta: association with maternal and childhood body size. *Int J Obes (Lond)* 2020; 44: 13-22.
  33. Takenouchi T, Awazu M, Eggermann T, Kosaki K. Adult phenotype of Russell-Silver syndrome: A molecular support for Barker-Brenner's theory. *Congenit Anom (Kyoto)* 2015; 55: 167-169.
  34. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliiek J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 105-124.
  35. Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, et al. Role of imprinting disorders in short children born SGA and Silver-Russell syndrome spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 802-813.
  36. Bouwland-Both MI, van Mil NH, Stolk L, Eilers PH, Verbiest MM, Heijmans BT, et al. DNA methylation of IGF2DMR and H19 is associated with fetal and infant growth: the generation R study. *PLoS One* 2013; 8: e81731.
  37. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin Epigenetics* 2015; 7: 123.
  38. Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and implications. *Endocr Rev* 2018; 39: 851-894.
  39. Poke G, Doody M, Prado J, Gattas M. Segmental maternal UPD6 with prenatal growth restriction. *Mol Syndromol* 2013; 3: 270-273.
  40. Yong PJ, Marion SA, Barrett IJ, Kalousek DK, Robinson WP. Evidence for imprinting on chromosome 16: the effect of uniparental disomy on the outcome of mosaic trisomy 16 pregnancies. *Am J Med Genet* 2002; 112: 123-132.
  41. Mulchandani S, Bhoj EJ, Luo M, Powell-Hamilton N, Jenny K, Gripp KW, Elbracht M, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 20: a novel imprinting disorder of growth failure. *Genet Med* 2016; 18: 309-315.

# Hipertrigliceridemia grave secundaria a cetoacidosis diabética grave: manejo y complicaciones

Severe hypertriglyceridaemia secondary to severe diabetic ketoacidosis: management and complications

Isora González Roca<sup>1</sup>, Lucía Carrascón González Pinto<sup>1</sup>, Marina Mora Sitjà<sup>1</sup>, María Sanz Fernández<sup>1</sup>, Daniel Barraca Núñez<sup>2</sup>, Amparo Rodríguez Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid (España)

<sup>2</sup> Nefrología pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid (España)

## Resumen

**Introducción.** El manejo de la cetoacidosis diabética (CAD) y sus complicaciones habituales está bien estandarizado. Sin embargo, la hipertrigliceridemia (triglicéridos > 1.000 mg/dL) es una complicación infrecuente para la que existen distintas alternativas terapéuticas (insulina, heparina y/o plasmaféresis) sin estudios comparativos entre ellas.

**Exposición del caso.** Paciente de 13 años, que ingresó en un hospital terciario por un cuadro de CAD grave e hipertrigliceridemia grave (triglicéridos, 20.058 mg/dL). Recibió tratamiento con fluidoterapia e insulino terapia intravenosa con corrección progresiva de la cetoacidosis, así como heparina intravenosa para el manejo de la hipertrigliceridemia. Ante el elevado riesgo de pancreatitis, se decidió realizar técnica de plasmaféresis con buena respuesta. Durante el seguimiento ambulatorio presentó un adecuado control metabólico con cifras de triglicéridos normalizadas a las cuatro semanas del diagnóstico. En la actualidad mantiene cifras normales de triglicéridos sin tratamiento hipolipemiente.

### Correspondencia:

Isora González Roca, Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle de O'Donnell, 48, 28009, Madrid, Madrid, España, Tel: 915 86 80 00  
E-mail: isora\_92@hotmail.com  
E-mail: igonroc@gobiernodecanarias.org

**Discusión y conclusiones.** La hipertrigliceridemia leve-moderada es un hallazgo común en la CAD debido a la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa secundaria al déficit de insulina. Sin embargo, la hipertrigliceridemia grave es menos frecuente y requiere un tratamiento específico para evitar complicaciones agudas como la pancreatitis. La propia insulina, la heparina y la plasmaféresis son las opciones terapéuticas descritas, pero no disponemos en la actualidad de estudios comparativos de las mismas. La plasmaféresis logra una rápida disminución del nivel de triglicéridos y, a pesar de tratarse de una técnica invasiva, debe considerarse en casos de CAD con hipertrigliceridemia grave, ya que reduce de forma significativa el riesgo de complicaciones.

**Palabras clave:** Hiperlipidemia, Gravedad, Plasmaféresis, Hipertrigliceridemia, Cetoacidosis diabética

## Abstract

**Introduction.** The management of diabetic ketoacidosis (DKA) and its common complications is well standardised. However, severe hypertriglyceridaemia (triglycerides > 1000 mg/dl) is a rare complication with different therapeutic alternatives (insulin, heparin and/or plasmapheresis) but no studies have been conducted to compare them.

**Case description.** We report the case of a 13-year-old girl admitted to a children's tertiary hospital for

severe DKA and severe hypertriglyceridaemia (triglycerides 20,058 mg/dl). She received intravenous fluid therapy and insulin therapy with progressive correction of ketoacidosis as well as intravenous heparin for management of hypertriglyceridaemia. Given the high risk of pancreatitis secondary to high triglyceride levels, the decision was also taken to perform a plasmapheresis technique, with a good response. During the outpatient follow-up, she presented adequate metabolic control with normalised triglyceride levels four weeks after diagnosis. Currently, she maintains normal triglyceride levels without lipid-lowering treatment.

**Discussion and conclusions.** Mild-moderate hypertriglyceridaemia is a common finding in diabetic ketoacidosis due to the decreased lipoprotein lipase activity secondary to insulin deficiency. However, severe hypertriglyceridaemia is less common and requires specific treatment to avoid acute complications such as pancreatitis. Insulin itself, heparin and plasmapheresis are the therapeutic options that have been proposed, but we currently do not have any comparative studies of them. Plasmapheresis achieves a rapid decrease in triglyceride levels and, despite being an invasive technique, it should be considered in cases of diabetic ketoacidosis with severe hypertriglyceridaemia, since it significantly reduces the risk of complications.

*Key Words: Hyperlipidaemia, Severity, Plasmapheresis, Hypertriglyceridaemia, Diabetic ketoacidosis*

## Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación común de la diabetes de tipo 1 que en muchas ocasiones constituye la forma de presentación de la enfermedad. En cuanto a las alteraciones metabólicas secundarias, la hipertrigliceridemia está presente en algunos casos de CAD moderada-grave, con cifras de triglicéridos habitualmente inferiores a 1.000 mg/dL<sup>(1-4)</sup>. La hipertrigliceridemia grave, sin embargo, es una complicación muy poco frecuente con alternativas terapéuticas múltiples (insulina, heparina y/o plasmaféresis) de las que no disponemos estudios comparativos en la actualidad.

Presentamos, a continuación, el caso de una paciente con CAD grave e hipertrigliceridemia grave con buena respuesta al tratamiento con plasmaféresis.

## Exposición del caso

Presentamos el caso de una adolescente de 13 años, sin antecedentes personales de interés, que acude trasladada por los servicios de emergencias a un hospital terciario infantil por un cuadro

de obnubilación con escasa respuesta a estímulos. La paciente había presentado dolor abdominal, náuseas, vómitos y cefalea en las últimas 24 horas. Además, refería discreta polidipsia, poliuria y polifagia en los últimos siete meses, así como astenia y amenorrea en los últimos cuatro meses. No presentaba pérdida de peso.

En cuanto a los antecedentes familiares de interés endocrinológico, el padre, el abuelo y un tío paterno presentaban hipercolesterolemia, y la abuela materna presentaba hipotiroidismo no autoinmunitario.

En la exploración inicial se encontraba obnubilada, con lenguaje incomprensible. Se encontraba taquicárdica (FC 130 lpm), hipotensa (TAM 57 mmHg), taquipneica, y con mucosas secas y pálidas. En el servicio de urgencias fue diagnosticada de CAD grave, con glucemia capilar inicial de 567 mg/dL, (venosa de 756 mg/dL), cetonemia inicial de 6 mmol/L y acidosis metabólica grave (pH, 6,81, HCO<sub>3</sub> 0 mmol/L). Presentó una hemoglobina glucosilada inicial de 18,7%, con un péptido C de 1,16 ng/ml.

En el servicio de urgencias la paciente precisó expansiones con cristaloides y bicarbonato sódico, y se instauró tratamiento con insulina en perfusión continua previo al traslado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Tras la extracción de la primera analítica sanguínea, destacó el aspecto "lechoso" de las muestras de sangre obtenidas (Figura 1) y se estableció la sospecha de hiperlipidemia asociada. Los resultados analíticos confirmaron cifras de triglicéridos de 20.058 y colesterol total de 2.162 mg/dL. La ultracentrifugación de la muestra confirmó cifras de triglicéridos de 654 mg/dL, quilomicrones de 19.404 mg/dL y colesterol total de 93 mg/dL.

Ante estos hallazgos, se inició tratamiento con heparina intravenosa y se mantuvo fluidoterapia e insulinoterapia intravenosa (dosis máximas de insulina de 0,22 UI/kg/hora). Asimismo, ante el elevado riesgo de pancreatitis por hipertrigliceridemia grave, se decidió realizar la técnica de aféresis de partículas de gran tamaño molecular, de la que se precisaron cuatro sesiones de forma intermitente (Figura 2). En controles analíticos sucesivos presentó una reducción progresiva de niveles de triglicéridos hasta cifras de 283 mg/dL tras la última sesión de plasmaféresis (quinto día de ingreso).

Tras dicho tratamiento, se inició tratamiento con ácidos omega 3 y se reinició la alimentación oral con dieta exenta de grasas tras seis días a dieta absoluta.

La paciente presentó diversas complicaciones asociadas durante el ingreso en la UCIP. En primer lu-



Figura 1. Muestra de sangre obtenida.



Figura 2. Aféresis de gran tamaño molecular.

gar, desarrolló un fallo renal agudo secundario a necrosis tubular aguda, en probable relación con hiperviscosidad sanguínea, con valores máximos de creatinina de 5,94 mg/dl; y urea de 121 mg/dl; e hiperfosforemia e hiperpotasemia asociadas. Por este motivo, precisó hemofiltración venovenosa durante tres días con normalización progresiva de la función renal. Asimismo, presentó trombosis venosa profunda femoral derecha a pesar del tratamiento con heparina intravenosa, que se resolvió de forma espontánea sin trombosis en otros niveles. Por último, de forma puntual, la paciente refirió dolor abdominal difuso con sospecha inicial de pancreatitis aguda, que finalmente no fue confirmada analítica ni ecográficamente (amilasa, 286 UI /L; lipasa, 55 UI/L) y se resolvió de forma espontánea.

En cuanto al control metabólico, la hiperglucemia y la cetoacidosis fueron resolviéndose progresivamente, lo que permitió realizar la transición a pauta de insulina subcutánea bolobasal el sexto día de ingreso, con buen control posterior. Se realizó un estudio de autoinmunidad con anticuerpos anti-GAD positivos.

Durante el seguimiento ambulatorio, la paciente ha presentado adecuado control metabólico, con cifras de triglicéridos normalizadas a las cuatro semanas del diagnóstico. En la actualidad, mantiene cifras de triglicéridos en torno a 65 mg/dL sin precisar tratamiento hipolipemiente.

Así mismo, se realizó de forma diferida un estudio de hipertrigliceridemia grave, con determinación de niveles de apolipoproteínas A y B, que fueron normales, y se realizó el estudio genético de hipertrigliceridemias primarias, que resultó negativo.

### Discusión y conclusiones

La CAD es una complicación metabólica aguda potencialmente mortal, pero prevenible, que se presenta principalmente en la diabetes mellitus de tipo 1. Se produce por un déficit grave de insulina que conduce a hiperglucemia, deshidratación hiperosmolar, pérdida de electrolitos y acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre. Todo esto contribuye a complicaciones, como el edema cerebral, presente el 1% de los casos, con un 20% de mortalidad <sup>(1)</sup>. Otras complicaciones son el íleo paralítico, manifestado como dolor abdominal agudo, la trombosis venosa, la hipoglucemia y las arritmias. La hiperlipidemia y la pancreatitis aguda se producen en raras ocasiones <sup>(2)</sup>.

La CAD frecuentemente da lugar a una elevación moderada de la concentración plasmática de triglicéridos <sup>(2-7)</sup>. No es infrecuente obtener un plasma de aspecto lipémico, al inicio de un cuadro de CAD <sup>(3)</sup>.

La hipertrigliceridemia asociada a CAD se explica por la inhibición de la actividad de la lipoproteína lipasa (enzima encargada de transformar los triglicéridos en ácidos grasos) producida por el déficit de insulina. Por tanto, por un lado, la reducción de la actividad de la lipoproteína lipasa disminuye el aclaramiento de los triglicéridos de las VLDL, dando lugar a un aumento de los mismos. Y, por otro lado, el déficit de insulina estimula la lipólisis en el tejido adiposo, aumentando el transporte hepático de ácidos grasos y produciendo una sobresaturación del sistema acil carnitina transferasa. Los ácidos grasos no oxidados por este sistema son derivados hacia la síntesis de triglicéridos, liberándose a la circulación en forma de VLDL <sup>(3,6)</sup>.

La hipertrigliceridemia grave (>1.000 mg/dL triglicéridos) es menos frecuente y requiere un tratamiento específico para evitar complicaciones agudas graves, como la pancreatitis <sup>(4,5,7,8)</sup>. El riesgo de pancreatitis aumenta con cifras de triglicéridos mayores de 1.000 mg/dL, aunque existen casos descritos con triglicéridos de más de 500 mg/dl <sup>(3,9-11)</sup>.

En las hipertrigliceridemias graves, con triglicéridos de más de 2.000 mg/dL, siempre se debe descartar la coexistencia de mutaciones genéticas en la lipoproteína lipasa <sup>(7)</sup>.

La pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia se produce debido a que los quilomicrones en el plasma son hidrolizados por la lipasa en los capilares pancreáticos, desencadenando la liberación de ácidos grasos libres, que provoca la activación del tripsinógeno, lo que produce daño capilar pancreático por la formación de radicales libres <sup>(7)</sup>.

La pancreatitis es relativamente infrecuente en la edad pediátrica y raramente secundaria a hipertrigliceridemia <sup>(6)</sup>. Sin embargo, la triada CAD, hipertrigliceridemia y pancreatitis se ha descrito bien en la edad adulta <sup>(3)</sup>. Un estudio realizado en 100 pacientes adultos con CAD encontró hipertrigliceridemia (> 500 mg/dL) en el 22% de los pacientes y había evidencia radiográfica de pancreatitis aguda en un 11% de ellos <sup>(12)</sup>.

La asociación de la CAD con la hipertrigliceridemia y la elevación de la amilasa y/o la lipasa en el suero también se ha descrito en la población pediátrica. En un estudio publicado en 2004 con 50 niños con CAD, los autores encontraron que el 40% de los pacientes presentaban hipertrigliceridemia (> 200 mg/L). El 38% de los pacientes del estudio presentaba hiperlipasemia, y el 19%, hiperamilasemia y solo un paciente, el 2%, presentaba pancreatitis aguda clínicamente significativa <sup>(13)</sup>.

Se describe recientemente en la bibliografía el caso de una adolescente de 16 años con CAD, hipertri-

gliceridemia y pancreatitis aguda que fue tratada únicamente con insulina. En las pruebas de laboratorio presentaba dificultades para procesar la muestra de sangre por ser muy "lechosa". Se describen unos triglicéridos en suero de 2.515 mg/dL y un colesterol total de 332 mg/dL. Posteriormente desarrolló dolor abdominal difuso, con anorexia y aumento de la amilasa sérica hasta 612 unidades /L y lipasa hasta 5387 unidades /L. La ecografía abdominal fue compatible con pancreatitis aguda. Aproximadamente tras 48 horas, presentó mejoría clínica con resolución del dolor abdominal y disminución de las cifras de triglicéridos. Continuó al alta con tratamiento con fibratos. Se realizó un estudio genético para descartar hipertrigliceridemia familiar, pendiente en el momento de publicación del artículo <sup>(3)</sup>.

La pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia en un cuadro de CAD es de difícil diagnóstico por distintos motivos. Por un lado, hasta en un 50% de los casos, los niveles de amilasa no se elevan en la sangre, probablemente debido a problemas de procesamiento por muestra hiperlipémica. Por otro lado, la propia CAD puede enmascarar una pancreatitis aguda coexistente, dado que los síntomas son similares. El dolor abdominal es un síntoma frecuente en los cuadros de CAD y este puede deberse a cuadros moderados de pancreatitis, que probablemente se resuelvan espontáneamente y no lleguen a diagnosticarse. Por otro lado, la amilasa y la lipasa pueden elevarse sin evidencia clínica de pancreatitis hasta en un 25-79% de los casos de CAD <sup>(7)</sup>. Por todo esto, en pacientes con CAD, hipertrigliceridemia moderada-grave secundaria y dolor abdominal persistente, es recomendable descartar el diagnóstico de pancreatitis aguda con pruebas de laboratorio adicionales y/o realizar una tomografía computarizada del abdomen en casos seleccionados <sup>(6)</sup>.

En cuanto al tratamiento de la hipertrigliceridemia grave secundaria a CAD, no existe evidencia científica sobre la mejor opción terapéutica por falta de estudios comparativos. El manejo habitual se ha realizado hasta la actualidad asociando tratamiento con insulina y heparina intravenosas <sup>(2,8)</sup>. Por un lado, la insulina produce una activación de la lipoproteína lipasa y la asociación con heparina, por otro lado, ayuda a estimular la liberación de lipoproteína lipasa del endotelio, lo que lleva a la degradación de los triglicéridos. Una vez alcanzada la tolerancia oral, los antihiperlipidémicos orales, como los fibratos, constituyen la opción terapéutica recomendada, ya que pueden disminuir los triglicéridos en un 40-60% <sup>(2)</sup>.

En lo que se refiere a la plasmaféresis, se trata de un tratamiento sintomático que disminuye de forma aguda los niveles de triglicéridos, disminuyendo la hiperviscosidad sanguínea y reduciendo también el



riesgo de pancreatitis. Además, la plasmaféresis podría eliminar también de forma directa las citocinas liberadas también en la pancreatitis aguda <sup>(2,8)</sup>. Sin embargo, la experiencia en pacientes pediátricos en el tratamiento con plasmaféresis es limitada, reservándose esta únicamente al tratamiento de pacientes con hiperlipidemias primarias con alto riesgo de desarrollar pancreatitis <sup>(2)</sup>. Sin embargo, en adultos sí existen casos descritos de plasmaféresis realizadas en hiperlipidemias secundarias a CAD. El primer caso en un adulto con hipertrigliceridemia secundaria a CAD (con 7.120 mg/dL triglicéridos) tratado con éxito mediante plasmaféresis se describió en 1978 <sup>(14)</sup>.

Aunque actualmente no existe consenso sobre el manejo de la hipertrigliceridemia en las guías clínicas vigentes, sí se ha establecido que la reducción de niveles de triglicéridos por debajo de 500 mg/dL puede prevenir el desarrollo de complicaciones como la pancreatitis <sup>(9)</sup>.

El primer caso pediátrico descrito es el de una niña de 10 años, con CAD e hipertrigliceridemia grave (triglicéridos en el suero > 16.000 mg/dL) y pancreatitis aguda que fue tratada con éxito con un curso de plasmaféresis. En este caso, la plasmaféresis estaba indicada no solo por la hipertrigliceridemia, sino por el empeoramiento clínico con fallo renal agudo (creatinina de 1,2 mg/dL) y desarrollo de derrame pleural. La evolución fue favorable con mejoría del dolor abdominal y descenso de los niveles de triglicéridos desde > 5.000 mg/L a 1.000 mg/L. Posteriormente se inició fenofibrato con buena evolución y normalización de niveles de triglicéridos tras la normalización de la glucemia sanguínea. No se detectaron otras alteraciones en el metabolismo lipídico, por lo que parece evidente que la CAD fue el evento desencadenante de la hipertrigliceridemia y la pancreatitis aguda <sup>(2)</sup>.

El caso que presentamos destaca por tratarse de un paciente pediátrico con CAD grave e hipertrigliceridemia grave secundaria con buena respuesta al tratamiento con plasmaféresis, insulina y heparina. La evolución de la paciente fue favorable, con normalización de las cifras de triglicéridos y resolución de las complicaciones, por lo que consideramos que, en casos de hipertrigliceridemia grave como el descrito, el tratamiento combinado con insulina, heparina y plasmaféresis constituye una adecuada opción terapéutica.

## Conclusiones

La hipertrigliceridemia moderada es común durante los episodios de CAD. Unos niveles de triglicéridos > 500-1.000 mg/dL, pueden producir complicaciones como la pancreatitis. En pacientes con

CAD, hipertrigliceridemia moderada grave secundaria y con dolor abdominal persistente, se tiene que valorar evaluar la posibilidad diagnóstica de pancreatitis aguda. La plasmaféresis es una de las opciones terapéuticas, así como la insulina, la heparina y los antihiperlipidémicos orales. Sin embargo, no hay evidencia científica al respecto, existen pocas publicaciones en población pediátrica y no hay estudios comparativos tampoco en población adulta.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©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. Edge J, Hawkins M, Winter D, Dunger D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 16-22.
2. Lutfi R, Huang J, Wong HR. Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis. *Pediatrics* 2012; 129: 195-198.
3. Yagnik PJ, Desai PH, Modem VM. Hypertriglyceridemia with acute pancreatitis in pediatric diabetic ketoacidosis: a case report. *Cureus* 2019; 11: 3844.
4. Hahn SJ, Park JH, Lee JH, Lee JK, Kim KA. Severe hypertriglyceridemia in diabetic ketoacidosis accompanied by acute pancreatitis: case report. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1375-1378.
5. Zahra Zaher F, Boubagura I, Rafi S, Elmghari G, Elansari N. Diabetic ketoacidosis revealing a severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis in type 1 diabetes mellitus. *Case Rep Endocrinol* 2019; 2019: 8974619.
6. Bonet Serra B, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Argente Oliver J. Pancreatitis en la infancia como consecuencia de la hipertrigliceridemia

- asociada a la cetoacidosis diabética. *An Esp Ped* 1996; 45: 434-436.
7. Suk Jae H, Jung-hyun P, Jong Ho L, Jun Kyu L, Kyoung-Ah K. Severe hypertriglyceridemia in diabetic ketoacidosis accompanied by acute pancreatitis: case report. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1375-1378.
  8. Zhang KY, Cox KL, Sellers ZM. Plasmapheresis for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in a child: a case report and brief review of the literature. *Pancreas* 2017; 46: 58-59.
  9. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 984-991.
  10. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 783-791.
  11. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62.
  12. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2795-2800.
  13. Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 122-124.
  14. Betteridge DJ, Bakowski M, Taylor KG, Reckless JPD, de Silva SR, Galton DJ. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange. *Lancet* 1978; 311: 1368.

# Pancreatitis aguda tras la suspensión de tratamiento con metreleptina en una mujer joven afecta de lipodistrofia congénita generalizada de tipo 1

Acute pancreatitis after stopping metreleptin treatment in a young woman with congenital generalised lipodystrophy type 1

Patricia García Navas<sup>1</sup>, María Ruiz del Campo<sup>1</sup>, María Yolanda Ruiz del Prado<sup>2</sup>, María Ángeles Martínez de Salinas Santamaría<sup>3</sup>, David Araújo Vilar<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría-Endocrinología Pediátrica. Hospital San Pedro. Logroño, La Rioja (España)

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro. Logroño, La Rioja (España)

<sup>3</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital San Pedro. Logroño, La Rioja (España)

<sup>4</sup> UETeM-Patología Molecular, Departamento de Medicina-CIMUS-IDIS. UETeM-Patología Molecular, Departamento de Medicina-CIMUS-IDIS. Universidade de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, La Coruña (España)

## Resumen

El síndrome de Berardinelli-Seip, o lipodistrofia congénita generalizada, se caracteriza por la falta del tejido adiposo, lo que causa unos rasgos físicos característicos y alteraciones metabólicas. El tratamiento con leptina recombinante humana es una opción para estos pacientes, ya que mejora las alteraciones metabólicas. Presentamos el caso clínico de una paciente afecta de este síndrome, que recibió tratamiento con metreleptina y que inicialmente presentó buena respuesta, y las consecuencias que supuso su suspensión brusca.

*Palabras clave:* Síndrome de Berardinelli-Seip, Lipodistrofia, Diabetes mellitus, Leptina recombinante humana

## Abstract

Berardinelli-Seip syndrome is a generalised congenital lipodystrophy characterised by the lack of adi-

pose tissue, which causes characteristic physical features and metabolic alterations. Treatment with recombinant human leptin is an option for these patients, since it improves metabolic disorders. We present the clinical case of a patient affected by this syndrome who received treatment with metreleptin, initially with a good response, together with the consequences that led to its abrupt suspension.

*Key Words:* Berardinelli-Seip syndrome, lipodystrophy, diabetes mellitus, recombinant human leptin

## Introducción

Las lipodistrofias son un conjunto heterogéneo de trastornos caracterizados por una pérdida o desaparición de tejido adiposo. Son enfermedades extremadamente infrecuentes y que tienen graves consecuencias para las personas que las padecen. Estos trastornos pueden estar asociados con una forma grave de síndrome metabólico por el depósito anormal de grasa. La pérdida de tejido adiposo causa una disminución de los niveles de leptina, lo que ocasiona hiperfagia. El exceso de calorías se almacena como grasa en el hígado y el tejido muscular, lo que provoca una resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática<sup>(1)</sup>.

## Correspondencia:

Patricia García Navas, Servicio de Pediatría-Endocrinología Pediátrica, Hospital San Pedro, Piqueras, n.º 98, 26006, Logroño, La Rioja, España  
E-mail: pgnavas1710@gmail.com  
E-mail: pgnavas@riojasalud.es

El síndrome de Berardinelli-Seip forma parte de las lipodistrofias y es un trastorno autosómico recesivo, en el que la pérdida de tejido adiposo se presenta durante los primeros años de vida. Clínicamente, los pacientes presentan músculos prominentes, flebomegalia, acantosis *nigricans* y hepatomegalia. Presentan características específicas según el gen responsable de cada subtipo. Metabólicamente, destacan hipertrigliceridemia y diabetes no cetósica de difícil control. El tratamiento de elección de estos pacientes consiste en leptina recombinante humana asociada a la dieta <sup>(2)</sup>. Sin tratamiento, el pronóstico es malo, y se produce el fallecimiento antes de los 50 años <sup>(3)</sup>.

### Caso clínico

Mujer de 14 años afecta de síndrome de Berardinelli-Seip que presenta un episodio de descompensación coincidiendo con la suspensión del tratamiento habitual con leptina recombinante humana.

### Antecedentes familiares

Padres no consanguíneos, dos hermanos sanos.

### Antecedentes personales

Diagnosticada a los 4 años de edad en Pakistán, país del que es originaria, de diabetes mellitus, recibe tratamiento con insulina subcutánea regular 1,2 UI/kg/día. También fue diagnosticada de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, iniciándose tratamiento con ezetimiba, y de posible tuberculosis hepática por identificación de granulomas en una biopsia hepática. Recibió tratamiento con cuatro fármacos antituberculosos.

### Diagnóstico y evolución

A los 5 años, tras cambiar de lugar de residencia, ingresó en nuestro hospital por descompensación glucémica con muy difícil control, precisando aumentar la insulina hasta 4 UI/kg/día, y destacó también hipertrigliceridemia (Tabla 1). En la exploración física presentaba distensión abdominal con hepatomegalia, ausencia de panículo adiposo en la cara, el tronco y las extremidades, y rasgos algo toscos (Figura 1). Dadas las características fenotípicas y analíticas, ante la sospecha de una lipodistrofia, se solicitó estudio genético. Presentaba una variante bialélica c.755 763delTGAGGACCA, p.(Met252 Thr254del) en el gen *AGPAT2* en el cromosoma 9q34.3, confirmándose el diagnóstico de síndrome de Berardinelli-Seip de tipo 1. Las concentraciones plasmáticas de leptina fueron < 1 ng/mL.

Se pautó tratamiento con insulina detemir 3 UI/kg/día, ezetimiba, atenolol y metformina. Presentó como complicaciones asociadas al síndrome diabetes mellitus con mal control metabólico, miocardiopatía hipertrófica concéntrica, esteatohepatitis no alcohólica, hipertrigliceridemia grave (1.400 mg/dL), acantosis *nigricans* y hepatoesplenomegalia. La función hepática y renal y la tensión arterial fueron normales en todo momento.

Permaneció durante los siguientes tres años estable, destacando la hipertrigliceridemia y el mal control glucémico (Tabla 1). El cumplimiento de la dieta y del tratamiento médico fue inconstante, por lo que, a pesar de intensificarlo, no se logró mejorar el control metabólico. Precisó transfusión sanguínea por anemia ferropénica grave y tratamiento con vitamina D por hipovitaminosis D grave, ambas carenciales.

A los 9 años de edad inició tratamiento con leptina recombinante humana en dosis 0,06 mg/kg/día en el marco de un programa de uso expandido a pacientes. Presentó una gran mejoría tanto clínica (Figura 2) como analítica (Tabla 1), lo que permitió reducir la dosis de insulina a 0,5 UI/kg/día y retirar el tratamiento hipolipemiente. Ecocardiográficamente se observó una resolución de la miocardiopatía hipertrófica. Permaneció estable durante los cinco años siguientes.

### Situación actual

A los 14 años de edad, tras aprobarse la metreleptina por la Agencia Europea de Medicamentos, se suspendió el programa de uso expandido a pacientes, precisando financiación del tratamiento por cada comunidad autónoma. Este fue denegado inicialmente, por lo que la paciente dejó de inyectarse la leptina recombinante humana y presentó un deterioro progresivo con aumento de las cifras de glucemia y triglicéridos.

Pasados tres meses tras la suspensión del tratamiento, inició un cuadro de dolor abdominal intenso que se extiende a la zona lumbar con empeoramiento del estado general, sin presentar fiebre, vómitos ni pérdida de peso. Precisó ingreso hospitalario a las 24 horas del inicio del cuadro. Las constantes permanecieron estables, incluida la tensión arterial.

### Exploración física en el ingreso

Presenta rasgos acromegaloides, ausencia de tejido adiposo, acantosis en las axilas y el cuello, abdomen muy distendido, palpándose hepatomegalia.

Tabla 1. Resultados analíticos antes y después de iniciar el tratamiento con leptina recombinante humana

	5 años	7 años	9 años (6 meses tras el inicio de la leptina)	11 años	13 años
Glucosa (mg/dL) 70-100	419	464	136	211	181
HbA1c (%) < 5,6	12	13,8	6,3	7,7	8,1
Colesterol total (mg/dL) 100-200	175	182	89	98	122
HDL (mg/dL) 45-110	16	17	23	26	26
LDL (mg/dL) 90-160	53	56	46	57	62
Triglicéridos (mg/dL) 0-200	435	925	99	76	171
Unidades de insulina (U/kg)	4	3	2	1	1,5



Figura 1. Exploración física en el momento del diagnóstico.



Figura 2. Exploración física tras el inicio del tratamiento con leptina recombinante humana. Imagen antes de iniciar tratamiento, a la izquierda, y tras la introducción de la leptina, a la derecha.

## Pruebas complementarias

**Analítica.** Destacan la hipertrigliceridemia grave (7.068 mg/dL), la hipercolesterolemia y la hiperglucemia (Tabla 2). Los niveles de amilasa y lipasa están dentro de la normalidad.

**Ecografía abdominal.** Hígado aumentado de tamaño con ecogenicidad difusa y homogénea sin lesiones focales sospechosas. Bazo homogéneo, ligeramente aumentado de tamaño. Páncreas de morfología normal. Resto de la exploración sin alteraciones.

**TAC abdominal (sin contraste).** Se observa hepatomegalia difusa sin lesiones focales y esplenomegalia más discreta de densidad homogénea. Sin otros hallazgos valorables.

## Tratamiento

A su ingreso debido a la hiperglucemia mantenida, se aumenta la insulina hasta 4,3 UI/kg/día, inicialmente intravenosa, y se pauta fluidoterapia. Posteriormente se inicia dieta diabética baja en grasa y se cambia a insulina subcutánea, añadiendo tratamiento con metformina. Se pautan también omega 3 y fibratos. Persiste durante siete días dolor abdominal y lumbar, con escasa mejora analítica. Ante el importante empeoramiento, se consigue el reinicio de tratamiento con leptina recombinante humana. Se pauta dosis de 0,06 mg/kg/día.

## Evolución

Tras el reinicio de la medicación, presenta mejoría del dolor y disminución del perímetro abdominal.

Progresivamente mejoran las cifras de glucemia, lo que permite bajar la dosis de insulina. A los ocho días de tratamiento, las cifras de triglicéridos y colesterol han disminuido de manera importante, y se comprueba la evolución favorable en controles posteriores (Tabla 2).

## Discusión

Las lipodistrofias son enfermedades muy infrecuentes, por lo que resulta difícil establecer la prevalencia real. Excluyendo la lipodistrofia relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana, la prevalencia estimada de lipodistrofia generalizada mundial es de 0,23 casos por millón de habitantes mediante la búsqueda en bases de datos de registros médicos y de 0,96 casos por millón estimada mediante búsqueda bibliográfica (4).

El diagnóstico de sospecha de las lipodistrofias es clínico, se basa tanto en los cambios en la composición corporal como en el estado metabólico. La lipodistrofia se clasifica en congénita y adquirida, según la etiología, y en parcial o generalizada, según la extensión de la pérdida de grasa (5). Se han descrito más de 30 genes asociados con estas enfermedades. Cada subtipo puede estar relacionado con un mejor o peor pronóstico. Dada la dificultad que conlleva realizar este diagnóstico, un centro de referencia ha creado una aplicación (app) para dispositivos, lo que facilitará la identificación de los subtipos de lipodistrofias por médicos no expertos en este campo (6). También se ha creado un registro europeo, lo que proporcionará una plataforma para mejorar la investigación en esta área (7).

El síndrome de Berardinelli-Seip es una lipodistrofia congénita generalizada con herencia autosómica re-

Tabla 2. Resultados analíticos tras suspensión y reintroducción del tratamiento con leptina recombinante humana.

	14 años (tres meses tras la suspensión de la leptina)	14 años (una semana tras la reintroducción de la leptina)	14 años (45 días tras la reintroducción de la leptina)
Glucosa (mg/dL) 70-100	425	206	271
HbA1c (%) < 5,6	No calculable*	13,1	10,5
Colesterol total (mg/dL) 100-200	889	305	203
HDL (mg/dL) 45-110	No calculable*	No calculable*	25
LDL (mg/dL) 90-160	No calculable*	No calculable*	130
Triglicéridos (mg/dL) 0-200	7.068	1.224	444
Unidades de insulina (U/kg)	4,3	3	1,8

\*No calculable por interferencias analíticas por muestra muy lipémica.

cesiva. Existen cinco subtipos, y las características son específicas según cada uno de ellos. Los más frecuentes y graves son el tipo 1 (asociado al gen *AGPAT2*) y el tipo 2 (asociado al gen *BSCL2*)<sup>(8,9)</sup>. En el caso de nuestra paciente, presenta una variante bialélica patógena en el gen *AGPAT2*. Como está descrito en la bibliografía, inició la clínica durante los primeros años de vida y, a pesar de haber perdido la mayoría del tejido adiposo, conserva el tejido adiposo residual en las palmas, las plantas y el periné<sup>(5,8,10)</sup>.

Las lipodistrofias son enfermedades progresivas que no disponen de cura. El tratamiento se basa en una dieta equilibrada, evitando la sobrealimentación para aumentar el peso, el ejercicio físico, la leptina recombinante humana y el tratamiento de las complicaciones metabólicas<sup>(2)</sup>.

La leptina recombinante humana reduce la hiperfagia que presentan los pacientes con lipodistrofia, lo que conlleva una pérdida de peso durante los primeros meses de tratamiento, estabilizándose posteriormente. También da lugar a disminución de los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL, no modifica el HDL y mejora de manera importante la resistencia a la insulina, con disminución de la HbA1c<sup>(11)</sup>. En un estudio reciente, realizado en 2018, se observó una reducción de la HbA1c del 2,2% y en los triglicéridos un cambio porcentual medio del 32,1%, pudiendo llegar a suspenderse la insulina en el 41% de los pacientes y los hipolipemiantes en el 24%. La medicación fue bien tolerada a largo plazo, presentando como principal efecto adverso la pérdida de peso a los seis meses de tratamiento, que se mantuvo estable posteriormente<sup>(12)</sup>.

Se ha estudiado la eficacia del tratamiento en niños y se han obtenido resultados favorables, pero se necesitan estudios más prolongados para determinar el impacto en la esperanza de vida<sup>(13)</sup>.

En el caso de nuestra paciente, presentó muy buena respuesta al tratamiento. Se normalizó la cifra de triglicéridos y se pudo retirar el tratamiento hipolipemiente. En el inicio presentó una disminución de la HbA1c hasta el 6,6%, lo que permitió reducir la dosis de insulina. A pesar de llevar el tratamiento con leptina de manera adecuada, la dieta no ha llegado a ser correcta en ningún momento, realizando gran ingesta de alimentos prefabricados y azúcares simples, lo que, unido al inconstante tratamiento con insulina, dificultó mucho realizar un buen control de los niveles de glucemia, y habitualmente presenta la HbA1c entre el 7 y el 8,5%.

La suspensión del tratamiento produjo un empeoramiento metabólico brusco, como se ha descrito en otros casos<sup>(14)</sup>. En nuestra paciente, la hipertriglicéridemia y las dificultades para el control glucémico

fueron las principales complicaciones. Ante el empeoramiento de la paciente, el dolor abdominal y los niveles de triglicéridos tan elevados, el diagnóstico de sospecha es una pancreatitis aguda no complicada a pesar de los niveles normales de amilasa y lipasa. Estos valores pueden estar artefactados por la lipemia marcada<sup>(9,15-17)</sup>.

Al reiniciar el tratamiento se obtuvo muy buena respuesta y se logró una gran disminución de las cifras de triglicéridos a la semana del inicio, con una mejora progresiva tanto de la HbA1c como de los triglicéridos.

## Conclusiones

Los pacientes afectados de lipodistrofia congénita generalizada presentan unas alteraciones, tanto clínicas como metabólicas, que es necesario reconocer para poder realizar un diagnóstico lo más precoz posible.

El tratamiento con leptina recombinante humana es el único tratamiento eficaz para facilitar el control metabólico en pacientes afectados de lipodistrofia congénita generalizada. Sin ella, a pesar del tratamiento con otros fármacos, es muy complicado obtener un buen control.

La suspensión del tratamiento supone un empeoramiento brusco de la situación metabólica de los pacientes, por lo que se debería evitar.

## Conflictos de interés

Los autores declaran conflictos de interés potenciales.

**Honorarios por ponencias:** D.A-V. ha recibido honorarios en concepto de conferencias y asesoría científica de Amryt Pharma y Aegerion Pharma.

**Honorarios como consultor:** D.A-V. ha recibido honorarios en concepto de conferencias y asesoría científica de Amryt Pharma y Aegerion Pharma.

## Referencias bibliográficas

1. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1802-10.
2. Brown RJ, Araújo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and man-

- agement of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4500-4511.
3. Araújo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amaralle C, Fernández-Pombo A. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las lipodistrofias infrecuentes. 1 ed. Totana: Aelip; 2018.
  4. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 375-383.
  5. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 61-73.
  6. Araújo-Vilar D, Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Martínez-Olmos MA, Cantón A, Villar-Taibo R, et al. LipoDDx: a mobile application for identification of rare lipodystrophy syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 81.
  7. von Schnurbein J, Adams C, Akinci B, Ceccarini G, D'Apice MR, Gambineri A, et al. European lipodystrophy registry: background and structure. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15.
  8. Özen S, Akinci B, Oral EA. Current diagnosis, treatment and clinical challenges in the management of lipodystrophy syndromes in children and young people. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020; 12: 17-28.
  9. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3313-3325.
  10. Garg A, Wilson R, Barnes R, Arioglu E, Zaidi Z, Gurakan F, et al. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3390-3394.
  11. Meehan CA, Cochran E, Kassai A, Brown RJ, Gorden P. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 59-68.
  12. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 2018; 60: 479-489.
  13. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, et al. Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1511-1519.
  14. Kamran F, Rother KI, Cochran E, Safar Zadeh E, Gorden P, Brown RJ. Consequences of stopping and restarting leptin in an adolescent with lipodystrophy. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 320-325.
  15. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570-8.
  16. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S. Acute pancreatitis with hyperlipemia: the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 177: 483-489.
  17. Warshaw AL, Bellini CA, Lesser PB. Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipemia. *Ann Surg* 1975; 182: 72-75.



# Evolución a lo largo de 18 meses de tratamiento con sebelipasa alfa en un paciente pediátrico diagnosticado de déficit de lipasa ácida lisosómica

Evolution over 18 months of treatment with Sebelipase alfa in a paediatric patient diagnosed with DLAL

Ana Revuelta Cabello<sup>1</sup>, Clara Laliena Oliva<sup>1</sup>, Ana Escribano García<sup>1</sup>, Gloria Bueno Lozano<sup>2</sup>, Laura Escartín Madurga<sup>3</sup>,

\* *Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, Zaragoza (España)*

<sup>1</sup> *Pediatría. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, Zaragoza (España)*

<sup>2</sup> *Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, Zaragoza (España)*

<sup>3</sup> *Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, Zaragoza (España)*

## Resumen

**Introducción.** El déficit de lipasa alfa lisosómica (DLAL) es una enfermedad rara debida a un error congénito del metabolismo lipídico que se caracteriza por el acúmulo de colesterol y triglicéridos en distintos tejidos que provoca hepatopatía progresiva, dislipidemia, aterosclerosis precoz y riesgo cardiovascular.

Se presenta el caso clínico de un paciente diagnosticado de esta entidad y su evolución después de un año de tratamiento enzimático sustitutivo con sebelipasa alfa.

**Caso clínico.** Varón de 12 años que consulta por hipertransaminasemia, hipercolesterolemia y sobrepeso de varios años de evolución. Tras descartar las causas más frecuentes de hipertransaminasemia en la infancia, y ante la ausencia de antecedentes de dislipidemia familiar, se solicita la actividad enzimática de lipasa ácida lisosómica en la sangre,

que muestra un 1% de la actividad relativa al valor medio de la población de referencia. Se confirma el diagnóstico de DLAL con el análisis molecular del gen *LIPA*: variación patogénica en homocigosis c.894G>A. Tras 18 meses de tratamiento enzimático sustitutivo con sebelipasa alfa, se han normalizado las transaminasas y ha mejorado el perfil lipídico. No ha presentado reacciones adversas ni complicaciones.

**Conclusiones.** Se debe sospechar DLAL ante pacientes con hipertransaminasemia e hipercolesterolemia sin filiar, lo que permitirá un diagnóstico precoz y la oportunidad de recibir una terapia sustitutiva que va a mejorar el pronóstico.

**Palabras clave:** *Déficit de lipasa ácida lisosómica, Sebelipasa alfa, Hipertransaminasemia, Hipercolesterolemia*

## Abstract

**Introduction:** Lysosomal acid lipase deficiency (DLAL) is a rare disease caused by a congenital error in lipid metabolism. This disease is characterised by the accumulation of cholesterol and triglycerides in different tissues causing progressive liver disease, dyslipidaemia, early atherosclerosis and cardiovascular risk.

### Correspondencia:

Ana Revuelta Cabello, Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza, Anselmo Gascón de Gotor 4, 4.º D, 50006, Zaragoza, Zaragoza, España.  
E-mail: anarevultacabello@hotmail.com  
E-mail: anarc\_zgz@hotmail.com

We report the clinical case of a patient diagnosed with DLAL and his progress after one year of enzyme replacement therapy with Sebelipase alfa.

**Case report:** A 12-year-old patient with hypertransaminasaemia, hypercholesterolaemia and overweight, which began several years earlier. After ruling out the most frequent causes of hypertransaminasaemia in childhood and, in the absence of a family history of dyslipidaemia, a test for the enzymatic activity of lysosomal acid lipase in blood was requested. Results showed the relative activity to be 1% of the mean value of the reference population. The diagnosis of DLAL is confirmed with the molecular analysis of the LIPA gene: pathogenic variation in homozygosity c.894G> A. After one year of enzyme replacement therapy with Sebelipase alfa, transaminases have returned to normal and dyslipidaemia has improved. The patient has not presented any adverse reactions or complications.

**Conclusion:** DLAL should be suspected in patients with unrelated hypertransaminasaemia and hypercholesterolaemia, as this will make it possible to reach an early diagnosis and gives the opportunity to receive replacement therapy that will improve the prognosis.

**Key Words:** *Lysosomal acid lipase deficiency, Sebelipase alfa, hypertransaminasaemia, hypercholesterolaemia*

## Introducción

La lipasa ácida lisosómica (LAL) se encarga de hidrolizar el colesterol esterificado y los triglicéridos del c-LDL, liberando colesterol y ácidos grasos libres. El déficit o ausencia de LAL produce la acumulación y depósito intralisosómico de estos sustratos en diferentes órganos (hígado, intestino, bazo, glándulas suprarrenales, endotelio y sistema fagocítico mononuclear), produciendo, principalmente, una hepatopatía crónica y progresiva<sup>(1)</sup>. Por otro lado, la menor disponibilidad de colesterol libre en las células se compensa con la síntesis de colesterol endógeno, aumentando la apolipoproteína B (ApoB100), que exportará el colesterol intrahepático a través de las VLDL y que posteriormente se convertirá en c-LDL. Además, disminuye el transportador ABCA1, encargado de la exocitosis de c-HDL. Todo ello justifica la hipercolesterolemia característica de esta enfermedad, con aumento de c-LDL y disminución de c-HDL, que se relaciona con la aparición de aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular precoz<sup>(2)</sup>.

El déficit de lipasa ácida lisosómica (DLAL) es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *LIPA* localizado

en el cromosoma 10q23.2-q23.3<sup>(3)</sup>. La prevalencia estimada es de 1/350.000 en los casos de inicio precoz y entre 1/60.000 y 1/130.000 en los de inicio más tardío<sup>(4)</sup>.

En 2015 se aprobó un tratamiento sustitutivo enzimático que supuso una revolución terapéutica para estos pacientes, mejorando su pronóstico.

Se expone el caso clínico de un paciente diagnosticado a los 12 años de DLAL y su evolución después de 18 meses de tratamiento.

## Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 12 años remitido para estudio de hipercolesterolemia, hipertransaminasemia y exceso de peso de varios años de evolución. No refiere episodios de dolor abdominal, coluria o acolia ni otra sintomatología asociada. De procedencia rumana, había sido estudiado en su país de origen sin llegar a filiar el diagnóstico ni recibir ningún tratamiento específico, más allá de las medidas dietéticas. Como antecedentes personales destacan asma con polisensibilización a neumoalérgenos y sobrepeso precoz. No refiere antecedentes familiares relevantes, historia de dislipidemia familiar ni consanguinidad de los progenitores.

En la exploración física impresiona de obesidad troncular con adipomastia. Peso, 58,8 kg (p82, +0,91 DE); talla, 150,7 cm (p23, -0,74 DE); e índice de masa corporal, 26,16 kg/m<sup>2</sup> (p95, +1,68 DE)<sup>(10)</sup>. Pubarquia 2 y volumen testicular de 4 cm. Se palpa reborde hepático, con resto de la exploración dentro de la normalidad.

En el estudio analítico inicial se constata hipertransaminasemia: aspartato aminotransferasa, 76 U/L (0-33) y alanina aminotransferasa 123 U/L (0-26); y alteración del perfil lipoproteico: colesterol total, 307 mg/dL (0-200), c-HDL, 31 mg/dL (35-80), c-LDL, 240 mg/dL (0-160), triglicéridos, 179 mg/dL (0-150), apo-A1, 93 mg/dL (109-172), apo-B, 220 mg/dL (66-133), y lipoproteína A, 14 mg/dL (0-50). El resto del perfil hepático, incluida la bilirrubina y el estudio de coagulación, la función renal, el metabolismo del hierro y cobre, el estudio hormonal y las inmunoglobulinas, es normal. La autoinmunidad hepática (anticuerpos antinucleares, contra antígeno soluble hepático, antimúsculo liso, LKM1 y p-ANCA): negativa. Las serologías para los virus hepatótrofos: negativas. En la ecografía abdominal se observa esteatosis hepática difusa sin otros hallazgos de interés.

Se inicia tratamiento dietético y farmacológico con estatinas, con mejoría del perfil lipídico. Ante los hallazgos previos, se solicita la determinación de la actividad enzimática de LAL en la sangre, que

muestra un 1% de la actividad relativa al valor medio de la población de referencia (0,01 nmol/punch/h). El análisis molecular del gen *LIPA* demuestra una mutación en homocigosis c.894G>A que confirma el diagnóstico de DLAL. Para completar el estudio se realizan las siguientes pruebas complementarias: ecografía carotídea: carótida con buen calibre y flujo sin alteraciones hemodinámicas significativas. Ecocardiografía: normalidad cardíaca. Fibroscan (técnica encargada de estimar el grado de fibrosis hepática mediante ultrasonografía basada en la elastografía): F0-F1 (escasa o ausencia de fibrosis). Biopsia hepática: parénquima hepático con leve distorsión del patrón arquitectural sin identificar componente inflamatorio significativo ni necrosis. Con la técnica PAS diastasa se confirma que no corresponde a depósitos de glucógeno. En las células de Kupffer y en los macrófagos portales se identifican cuerpos granulares residuales que se tiñen con la técnica PAS diastasa. Todo ello es compatible con el diagnóstico de DLAL. El estudio genético familiar muestra que ambos progenitores son portadores heterocigotos de la mutación (c.894G>A) y el hermano es sano.

Se solicita tratamiento sustitutivo con sebelipasa alfa intravenosa (Kanuma®) y se mantiene tratamiento con estatinas. La dosis recomendada es de 1 mg/kg<sup>(6)</sup>, debiendo ajustarla según las variaciones ponderales del paciente. La primera dosis del fármaco se administra hospitalizado con infusión lenta en dos horas sin presentar ninguna incidencia, por lo que se programan las siguientes dosis cada dos semanas en hospital de día con infusión en una hora. La dosis se va ajustando conforme al incremento de peso que presenta el paciente, siempre a 1 mg/kg.

La evolución tras 18 meses de tratamiento muestra una mejoría evidente del perfil hepático: aspartato aminotransferasa, 32U/L y alanina aminotransferasa, 54 U/L (Figura 1). Sin embargo, el metabolismo lipídico alcanza sus cifras más bajas a los seis me-

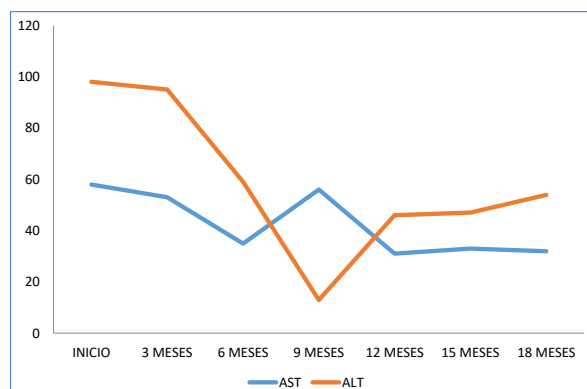


Figura 1. Evolución de los valores de las transaminasas. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa. Expresado en U/L.

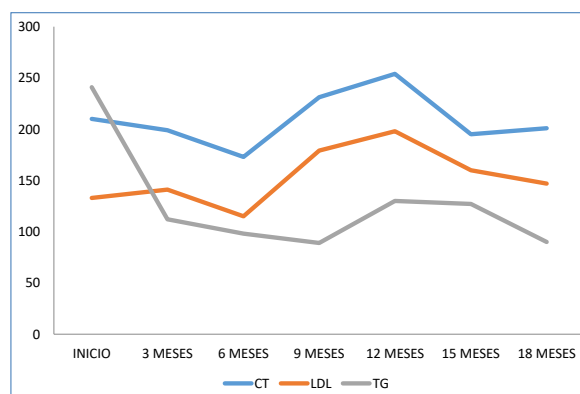


Figura 2. Evolución del perfil lipídico. CT, colesterol total; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos. Expresado en mg/dL.

ses: colesterol total, 173 mg/dL; LDL, 115 mg/dL; triglicéridos, 98 mg/dL; con un aumento progresivo en los siguientes meses (Figura 2), coincidiendo con la suspensión de las estatinas por decisión del paciente. Durante este periodo, el paciente no ha presentado reacciones adversas al fármaco ni nueva sintomatología o complicaciones. Persiste exceso de peso, con empeoramiento del índice de masa corporal: peso, 72,7 kg (p88, +1,18 DE); talla, 159 cm (p23 -0,75 DE); índice de masa corporal, 28,48 (98 +2,03 DE); perímetro abdominal, 89 cm (p>99, +2,4 DE); pubarquia 4; volumen testicular, 15-20 cm<sup>3</sup>;; tensión arterial, 109 mmHg (p47, -0,09 DE) /65 mmHg (p59, +023 DE). La ecografía de control sigue mostrando esteatosis hepática difusa. Nuevo fibroscan: F0-F1.

## Discusión

El DLAL es una enfermedad rara en la que clásicamente se ha distinguido entre DLAL de inicio precoz y de inicio tardío, aunque hoy se cree que no son más que los extremos de una misma entidad clínica. La ausencia completa de la enzima conlleva la aparición precoz de los síntomas durante las primeras semanas de vida (enfermedad de Wolman): vómitos, distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, esteatorrea o retraso en el crecimiento. La enfermedad progresa rápidamente hacia insuficiencia hepática con coagulopatía e hipoalbuminemia, y en la mayoría de los casos se ha publicado la muerte prematura durante los primeros 6-12 meses de vida<sup>(7)</sup>. La DLAL de inicio tardío puede aparecer durante la infancia o la vida adulta, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Lo más frecuente en estos pacientes es encontrar hepatomegalia, hipertransaminasemia, dislipidemia (niveles aumentados de c-LDL, c-HDL por debajo o en rango de la normalidad e hipertrigliceridemia) o cambios histológicos a nivel hepático (esteatosis, fibrosis o cirrosis). Otros síntomas inespecíficos y menos frecuentes son diarrea,

distensión abdominal, vómitos, anemia o fallo de medro. Según los datos publicados en 2017 por Camarena et al <sup>(2)</sup>, hasta el 99% de los pacientes presenta hepatomegalia a lo largo de la enfermedad, entre el 80% y el 100% cursa con hipertransaminasemia en algún momento (siendo más frecuente el aumento de la alanina aminotransferasa), el 87% de los pacientes sufre alteraciones en el metabolismo lipídico y el 30% aproximadamente puede tener síntomas gastrointestinales <sup>(2)</sup>. En nuestro caso, la presencia de hipertransaminasemia mantenida en ausencia de infecciones o alteraciones autoinmunitarias y la hipercolesterolemia concomitante, sin antecedentes de dislipidemia familiar, permitió establecer el diagnóstico de sospecha.

Ante la aparición de síntomas y signos sugestivos, es obligada la determinación de la actividad enzimática de LAL a partir de muestras biológicas. El estudio se puede realizar en fibroblastos y leucocitos en plasma o en gota de sangre seca, y esta última se utiliza mucho, dada la simplicidad para obtener la muestra. Se realiza la determinación *in vitro* de la actividad de LAL, entendiendo como rango de normalidad las cifras entre 0,5 y 2,3 nmol/punch/h. El diagnóstico de confirmación se basa en el análisis molecular del gen *LIPA*. La alteración genética se encuentra en homocigosis o en heterocigosis compuesta. Se han descrito más de 50 mutaciones, y la más frecuente (el 60% de los casos) es la c.894G>A en la región del exón 8-intrón 8 <sup>(2)</sup>, que fue la que se encontró en nuestro paciente (homocigosis) y en sus progenitores (portadores heterocigotos). Algunas mutaciones se han relacionado con un curso clínico atenuado, que en ocasiones puede pasar desapercibido ocasionando que se trate de una enfermedad infradiagnosticada.

La biopsia hepática es de utilidad para definir la lesión hepática en el diagnóstico y para valorar la progresión de la enfermedad. Se pueden encontrar signos de esteatosis con afectación de las células de Kuppfer o la existencia de cristales de colesterol libre. El acúmulo de colesterol esterificado formando gotas birrefringentes que ofrece una muestra de tejido hepático fresco con luz polarizada es patognomónico. En casos avanzados de la enfermedad, el tejido hepático puede mostrar cierto grado de cirrosis. En nuestro paciente, la biopsia hepática mostró cuerpos granulares residuales en las células de Kupffer y en los macrófagos portales, sin signos de necrosis ni fibrosis. Por el momento se ha empleado Fibroscan para realizar el seguimiento con buenos resultados, correlacionándose con los hallazgos anatomopatológicos. Para evaluar la presencia de aterosclerosis precoz y riesgo cardiovascular, se realizó un ecocardiograma y una ecografía carotídea según las recomendaciones actuales <sup>(2)</sup>.

Hasta hace unos años, el tratamiento del DLAL se limitaba al soporte mediante tratamiento de la hipercolesterolemia con medidas dietéticas y fármacos hipolipemiantes principalmente. En los casos en los que la lesión hepática evoluciona hasta la cirrosis descompensada (infrecuente en la edad pediátrica), puede ser necesario el trasplante hepático. Sin embargo, parece que este no evita el desarrollo y la progresión de las manifestaciones extrahepáticas debidas al acúmulo de colesterol a nivel sistémico <sup>(2)</sup>.

La aparición del tratamiento sustitutivo enzimático en 2015 ha permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes, ya que parece evitar la progresión de la enfermedad. La sebelipasa alfa (Kanuma® 2 mg/mL) es una LAL recombinante humana obtenida de gallinas transgénicas y autorizada para tratar a los pacientes con DLAL de todas las edades. La dosis recomendada es 1 mg/kg administrada mediante infusión intravenosa cada dos semanas. Esta enzima recombinante se encarga de catalizar la hidrólisis del colesterol esterificado y de los triglicéridos en los lisosomas. De esta forma, el aporte exógeno de la enzima LAL reduce los niveles de las transaminasas y el contenido graso del hígado. Además, mejora el perfil lipídico al disminuir los niveles de triglicéridos y c-LDL y aumentar el c-HDL. Esto supone que no solo mejora la función hepática, sino que también disminuye el riesgo cardiovascular que produce el acúmulo del colesterol en los tejidos.

Según el estudio LALCL02 <sup>(2-6)</sup>, realizado con pacientes pediátricos y adultos, se consigue la reducción de las transaminasas, llegando a normalizarse en la mayoría de los casos a las 52 semanas. También se han observado cambios en la histología hepática con disminución del contenido graso <sup>(6)</sup>. En nuestro paciente se consiguieron cifras normales de transaminasas entre las 28 y las 40 semanas de tratamiento. La ecografía abdominal un año después seguía mostrando esteatosis hepática difusa sin otras lesiones.

La normalización del perfil lipoproteico es independiente del uso concomitante de fármacos hipolipemiantes, aunque durante las primeras cuatro semanas de tratamiento enzimático suele existir un aumento transitorio de los niveles de c-LDL y triglicéridos debido a la movilización de la grasa intracelular que produce el fármaco <sup>(6)</sup>. Está contemplado el tratamiento hipolipemiante con medidas dietéticas y farmacológicas, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con sebelipasa alfa, si bien los resultados sobre el uso de estatinas en pacientes con DLAL son contradictorios. Se han evidenciado efectos beneficiosos en cuanto a la reducción de la síntesis endógena de colesterol y producción de ApoB100; sin embargo, aunque se produce disminución de los niveles de c-LDL en el plasma y del riesgo cardiovascular, el daño hepáti-

co y la fibrosis suelen seguir progresando. Además, hay que tener en cuenta que las estatinas son menos eficaces en estos pacientes que en la hipercolesterolemia debida a otras causas<sup>(9-10)</sup>. En nuestro caso, se mantuvo tratamiento con estatinas durante seis meses con mejoría progresiva del perfil lipoproteico; al suspenderlo, se ha visto un aumento del colesterol total, el C-LDL y los triglicéridos, lo que también puede relacionarse con la obesidad persistente del paciente, que no mejora pese a las medidas dietéticas y que hace cuestionarse si sería beneficioso reiniciar las estatinas. Por el momento, los estudios<sup>(2-8)</sup> solo han podido mostrar resultados hasta los 36 meses y, por tanto, no disponemos de suficientes datos sobre los efectos del tratamiento a largo plazo para disminuir el riesgo cardiovascular, la progresión del fallo hepático y el aumento de la supervivencia.

Los efectos adversos precoces más frecuentes en niños tratados con sebelipasa alfa serían diarrea, dolor abdominal, náuseas, disnea, edema laríngeo, erupción o eccema, prurito o dolor torácico. Menos frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad leve a moderada durante la infusión del fármaco o en las siguientes cuatro horas y con mucha menos frecuencia casos de anafilaxia<sup>(8)</sup>. No existen datos de seguridad a largo plazo, por lo que sería interesante recoger datos adicionales de estos pacientes a través de un registro global para poder continuar los estudios actuales<sup>(6)</sup>. En nuestro caso, tras 18 meses de tratamiento, no se han objetivado efectos adversos inmediatos ni posteriores y, por el momento, no ha habido incidencias con la canalización de accesos venosos periféricos tan frecuentes.

Es necesario realizar un seguimiento adecuado para valorar la progresión de la enfermedad. Aunque no existe un protocolo establecido, algunos autores recomiendan realizar un control clínico y analítico cada tres meses, durante el primer año y posteriormente cada seis meses. La ecografía abdominal puede realizarse de forma anual, mientras que el Fibroscan y la biopsia hepática deberían repetirse según resultados previos y la evolución del paciente. Las pruebas de evaluación cardiovascular habría que repetir las si en algún momento se ven alteradas<sup>(2)</sup>.

Como conclusión, el DLAL es una enfermedad muy poco prevalente, que debe sospecharse ante los casos con hipertransaminasemia asociada a dislipidemia, especialmente si no hay historia de hipercolesterolemia familiar, como en el caso de nuestro paciente. El diagnóstico precoz va a brindar al paciente la oportunidad de recibir una terapia sustitutiva que le permita mejorar su pronóstico hepático y cardiovascular. Consideramos de gran interés exponer este caso, dada la escasa bibliografía actual respecto al curso de esta enfermedad. Es neces-

rio continuar los estudios actuales en cuanto a la eficacia y la seguridad a largo plazo del tratamiento con sebelipasa alfa, así como establecer protocolos para el manejo de pacientes con DLAL.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©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. Marín M, Ros I, Cebolla JJ, Pérez R, García MC. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal: una causa poco reconocida de dislipemia y disfunción hepática. *An Pediatr (Barc)* 2021; 94: 50-51.
2. Camarena C, Aldamiz-Echevarría LJ, Polo B, Barba MA, García I, Cebolla JJ, et al. Actualización en deficiencia de lipasa ácida lisosomal: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes. *Med Clin (Barc)* 2017; 148: 429.e1-429.e10.
3. Aslanidis C, Klima H, Lackner KJ, Schmitz G. Genomic organization of the human lysosomal acid lipase gene (LIPA). *Genomics* 1994; 20: 329-331.
4. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1866-1868.
5. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, et al. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2: 59-62.
6. AEMPS. Ficha técnica Kanuma® para profesionales sanitarios. 2018. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1099>
7. Tyłki-Szymńska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2014; 35: 99-106.

8. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico de sebelipasa alfa (Kanuma®) en pacientes con déficit de lipasa acida lisosomal. 2018. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sebelipasa-alfa-Kanuma-DLAL.pdf>
9. Quinn AG, Burton BK, Deegan PB, Di Rocco M, Enns GM, Guardamagna O, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *JPGN* 2015; 61: 619-625.
10. Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipids Health Dis* 2005; 4: 26.

# Talla baja, pequeño para la edad gestacional y algo más

## Short stature, small for gestational age and something else

Rumyana Rosenova Ivanova<sup>1</sup>, Rubén Gastón Téllez<sup>1</sup>, Roberto Llorens Salvador<sup>2</sup>, Natalia Julve Chover<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital IMED. Valencia, Valencia (España)

<sup>2</sup> Sección de Radiología infantil, Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, Valencia (España)

<sup>3</sup> Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital IMED. Valencia, Valencia (España)

### Resumen

Presentamos a un paciente de 7 años con estancamiento ponderoestatural y antecedentes de pequeño para la edad gestacional (PEG) en la valoración inicial. En la evolución de las revisiones por pediatría, se observa crecimiento recuperador hasta los 3 años, iniciando caída de percentiles (p) de peso y talla desde p25 a p < 3 a los 5,5 años. Para los cálculos de las desviaciones estándar (DE) se han utilizado los Estudios Españoles de Crecimiento de 2010. Fue remitido a endocrinología pediátrica a los 7 años por peso y talla de 17,5 kg (-2,07 DE) y 115,8 cm (-2,48 DE), respectivamente. Tras un estudio completo, es diagnosticado de déficit parcial de hormona de crecimiento (GH). Se inicia tratamiento con GH y se observa una buena respuesta. Durante el seguimiento posterior, se detecta pancitopenia y esplenomegalia. En el estudio ecográfico abdominal se diagnostica cavernomatosis portal con signos de hepatopatía. La función hepática y la coagulación son normales. El tratamiento con GH se mantiene sin cam-

bios. La cavernomatosis portal es una entidad poco frecuente y es la principal causa de hipertensión portal (HTP) en niños. El diagnóstico es radiológico y suele establecerse tras la aparición de síntomas de HTP. Los casos descritos con afectación ponderoestatural son escasos. Presentamos el caso de un paciente con antecedentes de prematuridad y PEG, con talla baja y buena respuesta al tratamiento con GH, con pruebas endocrinológicas compatibles con déficit parcial de GH, al que se suma afectación del crecimiento secundaria a la HTP, lo que dificulta el diagnóstico diferencial y convierte, por tanto, el caso en peculiar.

**Palabras clave:** Talla baja (TB), Pequeño para la edad gestacional (PEG), Hipertensión portal (HTP), Cavernomatosis portal (CVP), Hemorragia digestiva alta (HDA)

### Abstract

We report the case of a 7-year-old male patient with constitutional growth delay and a history of small for gestational age (SGA). In the follow-up carried out by the paediatric unit, he presented catch-up growth until the age of 3 years when the weight and height percentiles (p) began to drop from p25 to p<3 at 5.5 years old. For the calculations of the standard devi-

### Correspondencia:

Rumyana Rosenova Ivanova, Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital IMED, Avda. Ilustración 1, 46100, Valencia, Valencia, España  
E-mail: rrosenova@imedhospitales.com

ations (SD), the 2010 Spanish Growth Studies have been used. He was referred to the paediatric endocrinology service at 7 years old with a weight of 17.5 kg (-2.07 SD) and a height of 115.8 cm (-2.48 SD). After a thorough study he was diagnosed with partial growth hormone (GH) deficiency. GH therapy was started with a good response. During the follow-up, pancytopenia and splenomegaly were detected. An abdominal ultrasound scan was performed, which revealed portal cavernomatosis with signs of hepatopathy. Liver function and coagulation tests were normal. GH treatment was kept unchanged. Portal cavernomatosis is a rare entity and is the main cause of portal hypertension in children. The diagnosis is radiological and is usually established after showing symptoms of portal hypertension (PHT). Few cases have been published with constitutional growth delay as the main symptom. We report the case of a patient with short stature and good response to growth hormone treatment; he was born premature and SGA, with endocrinological tests that showed a partial GH deficiency. He also presented a constitutional growth delay secondary to PHT, which made the differential diagnosis difficult, thereby making this case uncommon.

*Key Words: Short stature (SS), Small for gestational age (SGE), Portal hypertension (PHT), Portal cavernomatosis (PCV), Upper gastrointestinal bleeding (UGB)*

## Introducción

Presentamos el caso de un varón cuyo motivo de consulta fue talla baja y antecedentes de pequeño para la edad gestacional (PEG), que fue diagnosticado de hipertensión portal (HTP) secundaria a cavernomatosis portal durante el seguimiento. La hipertensión portal en la infancia tiene como principal causa a la cavernomatosis portal, y es una entidad muy infrecuente en la edad pediátrica. El inicio clínico más frecuente es el sangrado digestivo alto debido a la HTP progresiva; debido a ello, el diagnóstico suele hacerse de forma tardía. La ecografía abdominal es la prueba diagnóstica de elección. Analíticamente pueden asociar distintos grados de citopenias en caso de presentar hiperesplenismo y la función hepática no suele afectarse. El tratamiento y el seguimiento van encaminados al control de la hemorragia digestiva alta (HDA) y al control del crecimiento.

## Caso clínico

Varón de 9 años y 8 meses en seguimiento por endocrinología pediátrica desde los 7 años y 11 meses de edad por talla baja y retraso del crecimiento. Fruto de cuarta gestación espontánea de padres no

consanguíneos. Madre de 31 años, talla de 168 cm (+0,65 DE), afecta de útero bicorne con tres abortos espontáneos previos y menarquia con 12 años. Padre de 33 años, talla de 173 cm (-0,7 DE), sano. Talla diana:  $177 \pm 5$  cm (-0,07 DE). Como antecedentes personales fue pretérmino (32 + 5 semanas de gestación) y PEG por peso (1.220 g  $p < 1$ , -2,44 DE), longitud al nacer de 40 cm ( $p_4$ , -1,82 DE) y perímetro cefálico de 28 cm ( $p_{15}$ , -1,08 DE). Nace por cesárea electiva por retraso intrauterino detectado en la semana 32. Apgar: 9/10. Requiere ingreso en cuidados intensivos neonatales por prematuridad, bajo peso, taquipnea transitoria con necesidad de 48 horas de ventilación no invasiva, ictericia no inmunitaria y asociación de sepsis clínica en las semanas posteriores. Precisa cateterismo umbilical cuya duración no se refleja en el informe de alta hospitalaria. Ecografías cerebral y abdominal, normales. Se le da de alta tras 42 días de ingreso para seguimiento por parte de pediatría general y neuropediatría.

Durante el seguimiento por neuropediatría se observa retraso madurativo, déficit de atención e hiperactividad y trastorno obsesivo-compulsivo). Inicia tratamiento a los 7 años y 11 meses con hidrocloreto de metilfenidato y presenta escasa respuesta clínica, por lo que, tras un año de tratamiento, es sustituido por dimesilato de lisdexanfetamina, y se asocia sertralina por tendencia a trastorno obsesivo-compulsivo. Los estudios realizados con electroencefalograma y resonancia magnética cerebral a los 4 años de edad fueron normales. Acude a psicología desde los 4 años.

La evolución de las curvas de crecimiento durante la época de lactante y hasta los 4 años de edad muestran un adecuado crecimiento recuperador del peso y la talla, alcanzando el p25 de ambas, y comienza desde entonces una caída, inicialmente de peso y posteriormente de talla, hasta situarse a los 7 años por debajo del p3 tanto de peso (17,5 kg;  $p_2$ , -2,07 DE) como de talla (115,8 cm;  $p < 1$ , -2,48 DE), momento en el cual fue remitido a las consultas de endocrinología pediátrica.

## Procedimientos diagnósticos

En la exploración física, se trata de un varón de 7 años con fenotipo normal, armónico, escaso panículo adiposo, angioma central frontal de 2 mm y pequeña hernia umbilical reductible; genitales normoconformados; Tanner I. Se inicia estudio completo para filiar la etiología del estancamiento ponderoestatural.

En el estudio analítico destaca hipotiroidismo subclínico con TSH de 9,53 mcUI/ml (0,640-6,270). Valores de IGF1 de 95,90 ng/mL (40,10-255,00). La



edad ósea presenta retraso de un año y medio respecto a la cronológica. Se realizan test de hipoglucemia insulínica y test con clonidina, y se obtienen picos de GH de 3,73 y 9,02 ng/mL, respectivamente, con un punto de corte de GH tras el estímulo para la Comunidad Valenciana de 10 ng/ml.

En controles analíticos seriados persiste el hipotiroidismo subclínico con oscilaciones de los valores de TSH, y el máximo es el detectado en el primer estudio (9.53 mcU/ml), presentando en algunos de ellos valores normales. El estudio de autoinmunidad tiroidea es negativo. No se inicia tratamiento con levotiroxina.

## Evolución

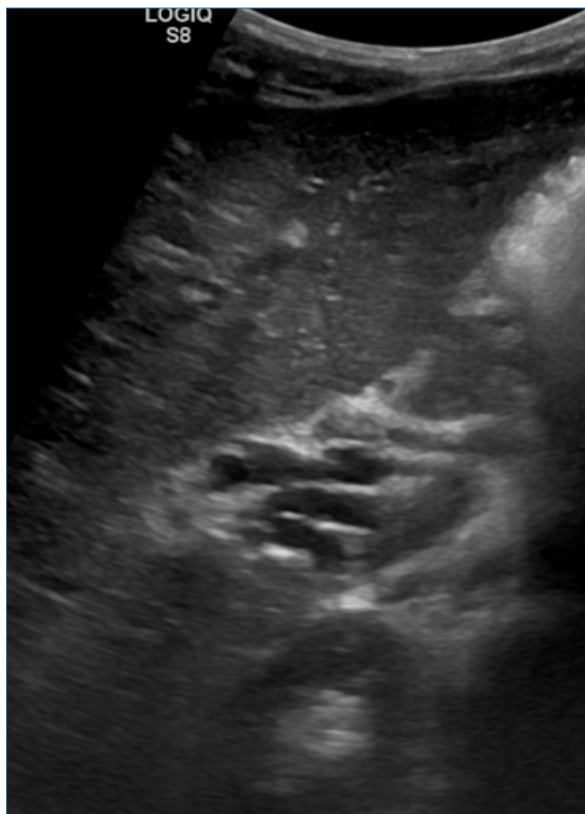
Se inicia tratamiento con GH a los 8 años y 5 meses. A los 8 años y 11 meses, en estudio analítico programado, se detecta pancitopenia (función hepática y coagulación normales) (Tabla 1). Inicialmente se atri-

buye a cuadro infeccioso (fiebre, picadura de mosquito con considerable edema asociado y faringitis) que había presentado el paciente los días previos a la analítica. La pancitopenia se mantiene en un control posterior y, además, se detecta esplenomegalia que no estaba presente en la revisión previa. Se solicita estudio ecográfico, que confirma la presencia de esplenomegalia, y no se detectan alteraciones hepáticas ni otras lesiones intraabdominales. Con dichos resultados, se orienta la etiopatogenia del cuadro hacia causas hematológico-infecciosas. Se realiza aspirado de la médula ósea, que es normal, y PCR de *Leishmania* negativa. Ante el aumento de la esplenomegalia, se repite nuevo control ecográfico, que se realiza por un radiólogo especializado en patología pediátrica, y se detecta esplenomegalia de 13 cm, cavernomatosis portal y signos de hepatopatía incipiente (Figura 1a-b).

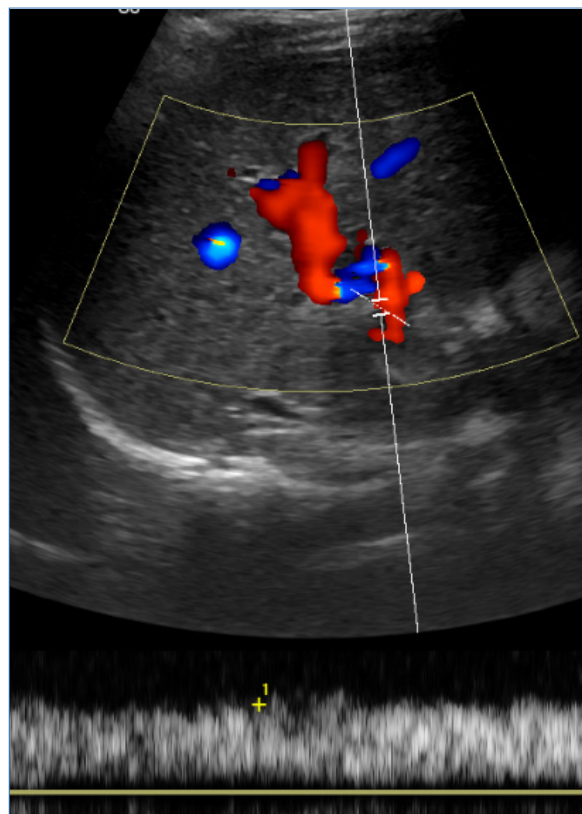
Se remite al paciente para valoración y seguimiento a la unidad de hepatología y cirugía hepatobilio-pancreática del hospital de referencia, donde está

Tabla 1. Resultados analíticos.

Parámetros	Resultados	Valores de referencia
<b>Hemograma</b>		
Leucocitos	2,61 10 <sup>3</sup> /uL	4.100-10.000
Linfocitos	0,62 10 <sup>3</sup> /uL	1.000-5.500
Neutrófilos	1,67 10 <sup>3</sup> /uL	1.500-6.600
Hematíes	3,64 10 <sup>6</sup> /uL	4.000-5.300
Hemoglobina	10,40 g/dL	12,5-16,1
Hematocrito	32,20 %	36-47
VCM	88,30 fl	76-90
HCM	28,7 pg	24-32
Plaquetas	371.000	150.000-450.000
<b>Bioquímica</b>		
GOT	31 U/L	15-37
GPT	30 U/L	16-63
GGT	15 U/L	15-85
Fosfatasa alcalina	230 U/L	175-420
Bilirrubina total	0,30 mg/dL	0,2-1
<b>Coagulación</b>		
I Quick	83,1 %	70-130
Tiempo de protrombina	12,4 segundos	10-15
Tiempo de tromboplastina parcial activada	25,9 segundos	21,1-36,5
<b>Hormonas</b>		
IGFI (somatomedina C)	117,69 ng/mL	7-10 años 140 ± 52
IGFBP3	4,65 µg/mL	7-10 años 2,6 ± 0,5
TSH	3,24 µU/ml	0,640-6,270
T <sub>4</sub> libre	0,97 ng/dL	0,890-1,760



**Figura 1a.** Se observa en el plano transversal oblicuo del hipocondrio derecho con ecografía en modo B un grupo de estructuras tubulares en el hilio hepático, con aumento de la ecogenicidad circundante asociado, que sustituye a la estructura venosa portal principal normal.



**Figura 1b.** Con modo Doppler color, se confirma el origen vascular de estas estructuras que presentan además flujo de tipo venoso hepatópeto, confirmando la sospecha de transformación cavernomatosa de la porta.

en estudio. En el estudio endoscópico se detectan tres varices esofágicas de pequeño tamaño, sin signos de sangrado, por lo que se mantiene en seguimiento clínico. Hasta el momento, el paciente no ha presentado otra clínica secundaria a la hipertensión portal. El tratamiento con GH se ha mantenido sin cambios hasta ahora.

### Tratamiento

Se remite al paciente para valoración por el comité de GH con diagnóstico de déficit parcial de GH y antecedentes de PEG, y se aprueba e inicia con 8 años y medio de edad en dosis de 0,03 mg/kg/día. Durante el seguimiento presenta mejoría de la talla y el peso, que se sitúan en la última revisión en 21 kg (p5, -1,71 DE) y en 125,8 cm (p4, -1,87 DE), con una velocidad de crecimiento de 8 cm/año: (p > 99, 4,34 DE), tras 1 año de tratamiento (Figura 2). En la última revisión a los 10 años, precisa ajuste de dosis de GH con aumento de la misma (manteniéndose por peso en 0,03 mg/kg/día), por disminución de la velocidad de crecimiento, con una talla de 127,5 cm (p2, -2,06 DE).

### Discusión y conclusiones

El bajo peso en el nacimiento, sobre todo en el contexto de prematuridad, constituye una causa frecuente de morbilidad en la infancia. Además, los niños con PEG presentan un potencial incremento del riesgo de padecer problemas de salud en edades posteriores de la vida, relacionados con el crecimiento, desarrollo, riesgo cardiometabólico y desarrollo neurocognitivo. A todo ello se suman los riesgos, a corto y largo plazo, derivados de la estancia hospitalaria y la necesidad de técnicas invasivas, como es el cateterismo umbilical.

La colocación de catéteres intravasculares, concretamente intraumbilicales, es el procedimiento invasivo más frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Es necesario evaluar y comprobar el correcto posicionamiento de cada uno de los catéteres, para así minimizar las posibles complicaciones derivadas de un mal posicionamiento. Un catéter venoso en vena porta puede producir trombosis portal<sup>(6)</sup>. La complicación más tardía y consecuencia de esta última es la cavernomatosis portal e hipertensión portal<sup>(1)</sup>.

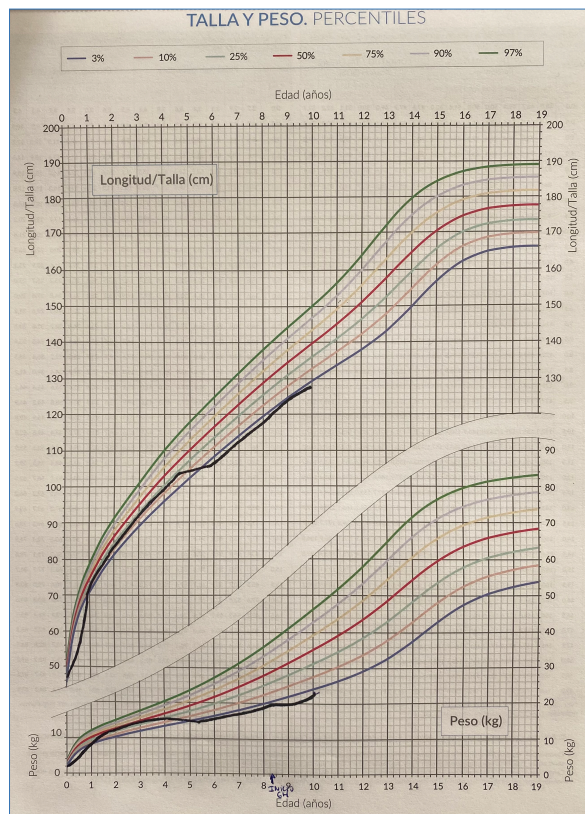


Figura 2. Curvas de talla y peso durante el seguimiento en endocrinología pediátrica.

La cavernomatosis portal, o transformación cavernomatosa de la vena porta, es una entidad muy infrecuente en la edad pediátrica. No obstante, es la causa más frecuente de hipertensión portal (HTP) en la población infantil. En algunos pacientes existen factores de riesgo en la época neonatal (cateterismo umbilical (2,5-7) onfalitis, cirugía abdominal, sepsis), déficit de factores de coagulación (actividad disminuida de proteínas C, S, presencia de anticoagulante lúpico, mutaciones en el gen de la protrombina y factor V Leyden) o malformaciones vasculares, aunque también es posible que no se encuentre antecedente con el que se relacione (9).

La obstrucción de la vena porta es la causa más frecuente de hipertensión portal (8,10). La HTP se define como el aumento patológico de gradiente de presión portal (la diferencia de presión entre la vena porta y la vena cava inferior) y por la formación de colaterales portosistémicas que derivan parte del flujo portal a la circulación sistémica (10,11). La presentación clínica más frecuente es la HDA (10) por la rotura de las varices esofágicas y/o gástricas, presentando hematemesis o melenas como síntoma inicial (8); y mucho menos frecuentemente, aparición de esplenomegalia (3), cirrosis, ascitis o retraso ponderoestatural (4). No se han descrito casos de encefalopatía portal, alteraciones en la función hepática

ni coagulación, al no existir disfunción hepatocelular (11). Pueden asociar anemia por sangrados y, mucho menos frecuentemente, pancitopenia secundaria al hiperesplenismo (11).

El diagnóstico suele hacerse de forma tardía, y en la mayoría de los casos es entre los 10 y los 14 años (11).

La prueba diagnóstica de elección es la ecografía Doppler abdominal. La resonancia magnética hepática o la angiografía arterial y venosa permiten confirmar el diagnóstico y determinar la extensión de la neoformación de colaterales (11,12). Es imprescindible la realización de una endoscopia digestiva alta para el estudio de las varices esofágicas.

El control de la HDA es el principal objetivo del tratamiento, dado que es la complicación más frecuente y la primera causa de mortalidad (13,14).

Nuestro paciente, con antecedentes de bajo peso y prematuridad, presentó un crecimiento recuperador espontáneo antes de los 3 años de edad, iniciando posteriormente una disminución progresiva del peso y talla concordante con un déficit parcial de GH. Durante el seguimiento fue diagnosticado de cavernomatosis portal con HTP, y el retraso ponderoestatural fue una manifestación de la misma con el cateterismo umbilical como antecedente principal. Tras el inicio de tratamiento con GH, y a pesar de la cavernomatosis portal, presentó una adecuada respuesta y mejoría de la talla desde  $-2,48$  DE a  $-1,87$  DE tras un año de administración de GH, sin complicaciones, hasta la actualidad, relacionados con la misma.

Hasta el momento, los casos descritos de talla baja asociada a enfermedad hepática crónica por colestasis e HTP (15) presentan resistencia al tratamiento con GH. No hemos encontrado casos descritos con los diagnósticos concomitantes de nuestro paciente y tratamiento con GH.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

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

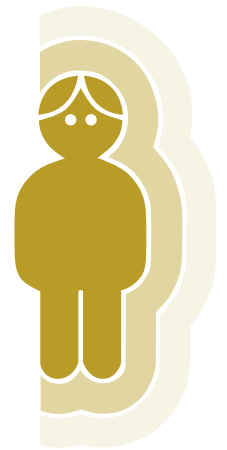
Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias bibliográficas

1. Fuentealba A. Evaluación radiológica de catéteres en UCI neonatal. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85: 724-730.
2. Narang S, Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk factors for umbilical venous catheter-associated thrombosis in very low birth weight infants. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 75-79.
3. Senderos Aguirre B, García Sanz MC, Casanova Morcillo A. Trombosis de la vena porta. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 565-568.
4. Fortini Y, Sagarnaga E, Morales, Martínez M. Cavernomatosis portal en pediatría: reporte de caso. *Rev Cub Med Intens Emerg* 2016; 15: 4.
5. Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, et al. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr* 1997; 131: 760-762.
6. Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001; 219: 645-650.
7. Park CK, Paes BA, Nagel K, Chan AK, Murthy P; Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25: 97-106.
8. Cosme Jiménez A, Barrio Andrés J, Bujanda Fernández de Piérola L, Ojeda Pérez E, Poch Zapirain M, Orcolaga Alba R, et al. Clinical characteristics of nonneoplastic cavernomatous transformation of the portal vein at a Gastroenterology Service in Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 448-457.
9. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirsing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139: 676.
10. Costaguta A, Alvarez F. Hipertensión portal en pediatría I: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Arch Arg Pediatr* 2010; 108: 239-242.
11. Carvajal Roca E, Fornés Vivas R, Picó Sirvent L, Ribes Koninckx C, Arana Fernández de Moya E. Malformación cavernomatosa de la vena porta. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 603-614.
12. Bernard O, Álvarez F, Brunelle F, Hadchouel P, Alagille D. Portal hypertension in children. *Clin Gastroenterol* 1985; 14: 33-55.
13. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and the efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal (ABOVE) randomized trial. *Lancet* 1997; 350: 1450-1459.
14. Álvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children. *J Pediatr* 1983; 103: 696-702.
15. Holt RI, Jones JS, Baker AJ, Buchanan CR, Miell JP. The effect of short stature, portal hypertension, and cholestasis on growth hormone resistance in children with liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3277-3282.

# Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2022

FUNDACIÓN SEEP



Convocatoria: Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2022

1. Los **objetivos** de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio tiene carácter internacional y será convocado anualmente.
2. Son **candidatos** a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.
3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.
4. Se convocan **DOS premios anuales**:
  - Premio al mejor **Artículo Original**, dotado con diploma y 1.000 euros.
  - Premio al mejor **Caso Clínico**, dotado con diploma y 500 euros.
5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* que incluye un miembro del Patronato de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.
6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro del patronato de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.
7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.
8. Los premios serán entregados en el transcurso del 44 Congreso de la SEEP que se celebrará en Oviedo del 11 al 13 de mayo de 2022.
9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias al patronato de la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.