



## Sumario

Julio 2022, VOLUMEN 13 (1)

### Editorial

- La dificultad de diagnosticar síndromes esqueléticos: Nuevas aproximaciones para resolver casos con variantes de significado incierto ..... 1  
*The difficulty of diagnosing skeletal syndromes: New approaches to solving cases with variants of uncertain significance*

### Originales

- Calidad de vida relacionada con la salud y respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con antecedente de nacer pequeños para la edad gestacional ..... 5  
*Health-related quality of life and response to growth hormone treatment in adult patients born SGA*
- Programa de educación terapéutica en diabetes tipo 1 mediante gamificación ..... 15  
*Therapeutic education programme in type 1 diabetes through gamification*
- Impacto del confinamiento por la pandemia COVID-19 en el control de la diabetes mellitus de tipo 1 en población pediátrica ..... 26  
*Impact of COVID-19 pandemic lockdown on metabolic control of type 1 diabetes mellitus in a paediatric population*

### Revisiones

- Nuevas tecnologías y nuevos retos en la diabetes en la edad pediátrica ..... 34  
*New technologies and new challenges in diabetes in the paediatric age*

### Cartas al director

- Aumento de la cetoacidosis diabética: consecuencia de la pandemia COVID-19 ..... 46  
*Increase in diabetic ketoacidosis: a consequence of the COVID-19 pandemic*

### Casos clínicos

- Seguimiento de hermanos con displasia acromesomélica de tipo Maroteaux debido a una variante en el gen *NPR2* ..... 48  
*Follow-up of siblings with maroteaux type acromesomelic dysplasia due to an NPR2 gene variant*
- Síndrome de hipoventilación central congénita e hiperinsulinismo ..... 54  
*Congenital central hypoventilation syndrome and hyperinsulinism*
- PROKR2* como causa infrecuente de síndrome de Kallmann en un paciente afecto de síndrome de Cornelia de Lange ..... 61  
*PROKR2 as the unusual cause of Kallmann syndrome in a patient with Cornelia de Lange syndrome*
- Síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier: serie de tres casos pediátricos ..... 69  
*Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier syndrome: a series of three paediatric cases*

### In memoriam

- Prof. Dr. Juan F. Sotos. In memoriam ..... 76  
*Prof. Dr. Juan F. Sotos. In memoriam*

### Premios

- PREMIOS y BECAS de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2022 .. 80  
*FSEEP Awards 2022*
- Resumen de resultados de las BECAS 2021 de la F.S.E.E.P ..... 82  
*Scholarship summary 2021*
- Convocatoria Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la F.S.E.E.P 2023 ..... 86  
*FSEEP Awards 2023*



## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidencia

Itxaso Rica Echevarría

### Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

### Tesorería

Enrique Palomo Atance

### Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Jacobo Pérez Sánchez

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

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

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Lidia Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. USC.

Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS).

### Directores asociados

Laura Audí Parera

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 Cellar, 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 13  
Número 1

## EDITORIAL

- La dificultad de diagnosticar síndromes esqueléticos: nuevas aproximaciones para resolver casos con variantes de significado incierto ..... 1  
*The difficulty of diagnosing skeletal syndromes: New approaches to solving cases with variants of uncertain significance*  
Iván Durán

## ORIGINALES

- Calidad de vida relacionada con la salud y respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con antecedente de nacer pequeños para la edad gestacional..... 5  
*Health-related quality of life and response to growth hormone treatment in adult patients born SGA*  
Marta Vara Callau, Anunciación Beisti Ortego, María Teresa García Castellanos, Marta Ferrer Lozano, José Ignacio Labarta Aizpún, Antonio de Arriba Muñoz
- Programa de educación terapéutica en diabetes tipo 1 mediante gamificación..... 15  
*Therapeutic education programme in type 1 diabetes through gamification*  
Zihortza Marzan Usandizaga, Enara Salvador Moreno, Ignacio Díez López
- Impacto del confinamiento por la pandemia COVID-19 en el control de la diabetes mellitus de tipo 1 en población pediátrica ..... 26  
*Impact of COVID-19 pandemic lockdown on metabolic control of type 1 diabetes mellitus in a paediatric population*  
Nuria López Barrena, Belén Sagastizabal Cardelús, Adriana Eldabe Díez, Pilar Carpintero López, Andrés José Alcaraz Romero

## REVISIONES

- Nuevas tecnologías y nuevos retos en la diabetes en la edad pediátrica..... 34  
*New technologies and new challenges in diabetes in the paediatric age*  
Blanca Guijo Alonso, Khusama Alkadi Fernández, Rosa Yelmo Valverde, Victoria Pérez Repiso, Beatriz García Cuartero

## CARTAS AL DIRECTOR

- Aumento de la cetoacidosis diabética: consecuencia de la pandemia de COVID-19 ..... 46  
*Increase in diabetic ketoacidosis: a consequence of the COVID-19 pandemic*  
Laura García Alonso, Paula Fontenla Seco, Yago Fontenla Seco

## CASOS CLÍNICOS

- Seguimiento de hermanos con displasia acromesomélica de tipo Maroteaux debido a una variante en el gen *NPR2* ..... 48  
*Follow-up of siblings with maroteaux type acromesomelic dysplasia due to an NPR2 gene variant*  
Tamara Moliner Moron, Miriam Desvaux García, María Teresa García Castellanos, Marta Ferrer Lozano, Marta Vara Callau, Antonio de Arriba Muñoz
- Síndrome de hipoventilación central congénita e hiperinsulinismo..... 54  
*Congenital central hypoventilation syndrome and hyperinsulinism*  
Estefanía Moratalla Jareño, Cristina Armero Bujaldón, Raquel Segovia Ortí, Francisco de Borja Osona Rodríguez de Torres, Marta Mínguez Vinardell, María Caimari Jaume
- PROKR2* como causa infrecuente de síndrome de Kallmann en un paciente afecto de síndrome de Cornelia de Lange ..... 61  
*PROKR2 as the unusual cause of Kallmann syndrome in a patient with Cornelia de Lange syndrome*  
Sandra Jiménez Ruiz, Nuria Espinosa Seguí, Mari Luz Paredes Martínez, Andrea Bailen Vergara, Manuel Roig Riú
- Síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier: serie de tres casos pediátricos..... 69  
*Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier syndrome: a series of three paediatric cases*  
Alicia Martínez Sebastián, Cristina Amparo del Castillo Villaescusa, Alfonso Enrique Maldonado Morillo

## IN MEMORIAM

- Prof. Dr. Juan F. Sotos. In memoriam ..... 76  
*Prof. Dr. Juan F. Sotos. In memoriam*  
Jesús Argente Oliver

## PREMIOS

- PREMIOS Y BECAS de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2022.. 80  
*FSEEP Awards 2022*
- Resumen de resultados de las BECAS 2021 de la F.S.E.E.P..... 82  
*Scholarship summary 2021*
- Convocatoria Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la F.S.E.E.P 2023 ..... 86  
*FSEEP Awards 2023*

# La dificultad de diagnosticar síndromes esqueléticos: nuevas aproximaciones para resolver casos con variantes de significado incierto

The difficulty of diagnosing skeletal syndromes: New approaches to solving cases with variants of uncertain significance

Iván Durán

*Investigador principal del proyecto DIAGSKEL. Biomedicina esquelética en IBIMA-Plataforma Bionand. Profesor de Biología Celular, Genética y Fisiología. Centro de Investigación Biomédica en Red. Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, CIBER-BBN. (España)*

En los últimos años, la investigación sanitaria sobre enfermedades raras se ha establecido como prioridad temática por múltiples organismos científicos, rescatando a un grupo de pacientes que históricamente ha sido casi desahuciado por falta de conocimiento y capacidad para ser atendido apropiadamente en nuestro sistema sanitario. En poco más de 10 años, los descubrimientos sobre el genoma humano, las nuevas tecnologías de secuenciación masiva y el establecimiento de medicina personalizada como nuevo campo biomédico han permitido la identificación de cientos de nuevas enfermedades raras del esqueleto. Esto ha permitido que las displasias esqueléticas dejen de ser medidas por su prevalencia individual para ser reconocidas como uno de los temas pendientes en disciplinas como la endocrinología, la traumatología y la pediatría.

Las displasias esqueléticas son un grupo de trastornos hereditarios raros que afectan al desarrollo, el crecimiento y la homeostasis del esqueleto. Algunas de estas displasias son conocidas para la mayoría de la comunidad médica, como, por ejemplo, la osteogénesis imperfecta (enfermedad de los huesos de cristal) o la acondroplasia (la forma más común de enanismo), pero existen más de 400 formas reconocidas de displasias esqueléticas que afectan a alrededor de 2,4 de cada 10.000 nacimientos (1,2),

todas categorizadas como enfermedades raras o extremadamente raras. Las técnicas de secuenciación masiva (principalmente el análisis de exomas) han permitido la caracterización hasta del 90% de las displasias esqueléticas con mutaciones en 437 genes. Sin embargo, en la práctica, todavía hay una mayoría de casos que no consiguen ser diagnosticados a nivel genético. Esto ocurre principalmente cuando no se encuentra una mutación o se identifican variantes de significado incierto (VUS), lo que nos lleva a preguntarnos ¿qué es exactamente un caso con VUS y cómo podemos resolverlo?

Un caso con VUS es el que, siendo sospecha de afección hereditaria, ofrece resultados genéticos no concluyentes debido a que no se encuentra ninguna de las mutaciones conocidas causantes de la enfermedad sospechada. En vez de una mutación, se identifica una alteración genética de consecuencias desconocidas. En otras palabras, una variación genética que no se sabe si es patológica o benigna.

Este tipo de resultado genético tiene, hoy en día, connotaciones muy negativas para el paciente, ya que no puede interpretarse un diagnóstico ni implementar un cuidado médico específico. Para estos pacientes, el valor del diagnóstico, incluso en ausencia de terapia, es un paso necesario hacia la atención médica adecuada, la prognosis, la atención a morbilidades asociadas y la información esencial para encontrar futuros enfoques terapéuticos. La única solución para estos pacientes es un estudio funcional del caso con VUS con el objetivo de confirmar su patogenicidad y diagnóstico.

---

## Correspondencia:

Iván Durán

Centro de Investigación Biomédica en Red. Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, CIBER-BBN, España  
ijduran@uma.es

La atribución de patogenicidad en los casos con VUS mediante un análisis funcional puede sonar sencillo y coherente con pruebas de diagnóstico, pero, desafortunadamente, no es el caso por las siguientes razones: en primer lugar, cada caso debe analizarse mediante un estudio personalizado: tengamos en cuenta que cada VUS implica una situación desconocida y única para la medicina; en segundo lugar, las pruebas que se deben realizar conllevan metodologías experimentales no puestas a punto en sistemas hospitalarios, dichas técnicas suelen desarrollarse en laboratorios de investigación para usarlas un número limitado de veces; en tercer lugar, dichas metodologías son increíblemente variables y especializadas, hasta tal punto de que ningún laboratorio del mundo es capaz de ejecutar todas las metodologías necesarias para resolver todos los tipos de VUS que se encuentren en un grupo de enfermedades como las displasias esqueléticas; y, por último, es importante admitir la limitación financiera de los grupos de investigación que son capaces de llevar a cabo estudios funcionales, ya que la realización de este tipo de investigación personalizada consume importantes recursos de laboratorio y genera un bajo rendimiento académico, lo que impide justificar el gasto de financiación en estas actividades. Todo esto desincentiva tanto a médicos como a investigadores biomédicos para comprender las consecuencias de las VUS, a pesar de su alto valor clínico. Gracias a las nuevas perspectivas de la medicina personalizada e investigación en enfermedades raras, se está produciendo un cambio de paradigma en el que a los laboratorios de investigación se les anima a participar en el diagnóstico clínico no con fines de publicación, sino para su aplicación clínica. De modo que sólo queda pendiente el problema financiero para promover la coordinación entre clínicos e investigadores para conseguir una verdadera medicina personalizada.

En España, tenemos la suerte de encontrar una importante red de endocrinólogos pediátricos y adultos, reumatólogos pediátricos, traumatólogos y genetistas que son capaces de identificar y clasificar la mayoría de los casos de displasia esquelética en los protocolos de pruebas genéticas; sin embargo, estos grupos se enfrentan continuamente a la impotencia no poder resolver casos con VUS. Esto deja claro que lo más difícil de coordinar en España son los grupos experimentales, que, en el caso de displasias esqueléticas, son muy escasos comparados con otros países, como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Suiza, Francia o China, con numerosos grupos de investigación esquelética. La importancia de esta pobreza científica va más allá de la investigación, porque provoca un sesgo sanitario, donde los pacientes españoles con displasias esqueléticas dependen de los descubrimientos en otros países donde las VUS pueden ser

poblacionalmente muy diferentes. La única solución a este sesgo sanitario-social es el establecimiento de consorcios de investigación especializados en los que España tenga autonomía propia. Actualmente, el autor de este artículo lidera uno de estos consorcios a nivel europeo y autonómico (proyecto DIAGSKEL), que une varios grupos especializados con una amplia experiencia en las técnicas aplicadas a los estudios funcionales. Este consorcio, con sede principal en el Instituto Bionand (IBIMA-Plataforma Bionand) en Málaga, se centra en analizar casos con VUS y resolverlos mediante estudios *in vitro*, *in vivo* y de ingeniería tisular. Mediante la aplicación de dos de estas aproximaciones, se establece un sistema de doble prueba de patogenicidad, ya que los estudios funcionales necesarios para confirmar las VUS están establecidos por la comunidad científica internacional como dos metodologías independientes que apuntan a una conclusión similar de patogenicidad. En este sentido, se combinan ensayos moleculares con análisis de modelos celulares de cada paciente con VUS mediante técnicas de edición genética, inducción de pluripotencialidad e ingeniería de organoides esqueléticos. En este consorcio también se establecen modelos animales para probar la expresión *in vivo* de las VUS<sup>(3-7)</sup>.

La idea de este consorcio es que los grupos clínicos de cualquier centro de salud nacional o europeo accedan fácilmente a su uso a través de una consulta rápida con la información clínica del paciente (autorización previa), incluyendo los resultados genéticos no concluyentes. Inmediatamente, cada caso lo estudiará un comité de expertos (en el que se incluirá al médico responsable del caso) para concurrir una estrategia de estudios funcionales que confirmen la patogenicidad de la VUS y permitan el diagnóstico. Se estima que, dependiendo del tipo de alteración genética, se puede confirmar o descartar la patogenicidad de la VUS entre tres y 12 meses. El comité de expertos personalizado informa al paciente a través de su médico para concluir un diagnóstico entre los casi 400 síndromes esqueléticos reconocidos. Este informe se complementa, en la medida de lo posible, con recomendaciones de cuidados sanitarios y posibles tratamientos. Paralelo a este procedimiento, los datos de patogenicidad de la VUS se publican a modo de informes clínicos en bases de datos internacionales de genómica humana (como OMIM, ExAC o REFSEQ) y se aprueban por la comunidad científica en revistas de investigación clínica indexadas. Esto permite que estos resultados se puedan implementar a pacientes similares por todo el mundo. Este procedimiento lleva años establecido en otros sistemas sanitarios en múltiples países, lo que ha permitido la identificación de nuevos genes y nuevas displasias esqueléticas, y resolver casos con VUS a través de estudios mecanísticos que no sólo implementan un diagnóstico, sino que permiten el acceso de los pacientes a nuevos tratamientos emergentes<sup>(8-25)</sup>.



En resumen, las enfermedades raras y, en concreto, las displasias esqueléticas son uno de los nuevos desafíos alcanzables por nuestro sistema biosanitario. Debemos fomentar la interacción entre clínicos e investigadores biosanitarios para hacer llegar resultados clínicamente útiles a nuestros pacientes. Nuestros obstáculos son las limitaciones financieras para que el tejido de I+D+i pueda acercarse a la clínica y el exceso burocrático, que obstaculiza la generación de nuevos lazos cooperativos entre grupos clínicos y experimentales. Esto ha de llevarse a cabo no sólo en hospitales y centros de investigación individualizados, sino a nivel multicéntrico y generalizado para beneficiar a la población total de pacientes con displasia esquelética.

## Referencias bibliográficas

1. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genetics Med* 2010; 12: 327-41.
2. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A* 2019; 179: 2393-419.
3. Zhang W, Taylor SP, Ennis HA, Forlenza KN, Duran I, Li B, et al. Expanding the genetic architecture and phenotypic spectrum in the skeletal ciliopathies. *Human Mutat* 2017; 7: 248.
4. Lu T, Forgetta V, Wu H, Perry JRB, Ong KK, Greenwood CMT, et al. A polygenic risk score to predict future adult short stature among children. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 1918-28.
5. Manousaki D, Kämpe A, Forgetta V, Makitie RE, Bardai G, Belisle A, et al. Increased burden of common risk alleles in children with a significant fracture history. *J Bone Miner Res* 2020; 35: 875-82.
6. Mari-Beffa M, Mesa-Román AB, Duran I. Zebrafish models for human skeletal disorders. *Front Genet* 2021; 12: 675331.
7. Lu Z, Chiu J, Lee LR, Schindeler A, Jackson M, Ramaswamy Y, et al. Reprogramming of human fibroblasts into osteoblasts by insulin-like growth factor-binding protein 7. *Stem Cells Transl Med* 2020; 9: 403-15.
8. Duran I, Zieba J, Csukasi F, Martin JH, Watchell D, Barad M, Dawson B, et al. 4-PBA treatment improves bone phenotypes in the *Aga2* mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 675-86.
9. Kimura T, Bosakova M, Nonaka Y, Hrubá E, Yasuda K, Futakawa S, et al. An RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia in mice. *2021 Sci Transl Med* 2021; 13: eaba4226.
10. Barad M, Csukasi F, Kunova-Bosakova M, Martin J, Zhang W, Taylor SP, et al. Mutations in LAMA5 disrupts a skeletal noncanonical focal adhesion pathway and produces a distinct bent bone dysplasia. *EBioMedicine* 2020; 62: 103075.
11. Kunova Bosakova M, Abraham SP, Nita A, Hrubá E, Buchtova M, Taylor SP, et al. Mutations in GRK2 cause Jeune syndrome by impairing Hedgehog and canonical Wnt signaling. *EMBO Mol Med* 2020; 12: e11739.
12. Csukasi F, Duran I, Zhang W, Martin JH, Barad M, Bamshad M, et al. Dominant-negative SOX9 mutations in campomelic dysplasia. *Hum Mutat* 2019; 40: 2344-52.
13. Kunova Bosakova M, Nita A, Gregor T, Varecha M, Gudernova I, Fafulek B, et al. Fibroblast growth factor receptor influences primary cilium length through an interaction with intestinal cell kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 4316-25.
14. Csukasi F, Duran I, Barad M, Barta T, Gudernova I, Trantirek L, et al. The PTH/PTHrP-SIK3 pathway affects skeletogenesis through altered mTOR signaling. *Sci Transl Med* 2018; 10: eaat9356.
15. Bosakova MK, Varecha M, Hampl M, Duran I, Nita A, Buchtova M, et al. Regulation of ciliary function by fibroblast growth factor signaling identifies FGFR3-related disorders achondroplasia and thanatophoric dysplasia as ciliopathies. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 1093-105.
16. Duran I, Tenney J, Warren C, Sarukhanov A, Csukasi F, Skalansky M, et al. NRP1 haploinsufficiency predisposes to the development of Tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet* 2018; 176: 649-56.
17. Duran I, Taylor SP, Zhang W, Martin J, Qureshi F, Jacques SM, et al. Mutations in IFT-A satellite core component genes IFT43 and IFT121 produce short rib polydactyly syndrome with distinctive campomelia. *Cilia* 2017; 6: 7.
18. Duran I, Weis MA, Lietman C, Martin J, Li B, Krejci P, et al. An endoplasmic reticulum chaperone complex modulates lysyl hydroxylation of type I procollagen. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 6.

19. Marques F, Bateman JF, Tenney J, Duran I, Martin J, Nevarez L, et al. Altered mRNA splicing, chondrocyte gene expression and abnormal skeletal development due to SF3B4 mutations in Rodriguez acrofacial dysostosis. *PLoS Genet* 2016; 12: e1006307.
20. Duran I, Taylor SP, Zhang W, Martin J, Forlenza FN, Spiro RP, et al. Destabilization of the IFT-B cilia core complex due to mutations in IFT81 causes a spectrum of short-rib polydactyly syndrome. *Sci Rep* 2016; 6: 34232.
21. Taylor SP, Kunova Bosakova M, Varecha M, Balek L, Barta T, Trantirek L, et al. An inactivating mutation in intestinal cell kinase, ICK, causes short rib-polydactyly syndrome and impairs hedgehog signaling. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 3998-4011.
22. Zieba J, Forlenza K, Khatra JS, Sarukhanov A, Duran I, Rigueur D, et al. TGF $\beta$  and BMP dependent cell fate changes due to loss of Filamin B produces disc degeneration and progressive vertebral fusions. *PLoS Genet* 2016; 12: e1005936.
23. Toriyama M, et al. A ciliopathy protein complex directs cytoplasmic assembly of the IFT machinery. *Nat Genet* 2016; 48: 648-56.
24. Taylor SP, Dantas TJ, Duran I, Wu S, Lachman RS, University of Washington Center for Mendelian Genomics Consortium, et al. Mutations in DYNC2LI1 disrupt cilia function and cause short rib polydactyly syndrome. *Nat Commun* 2015; 6: 7092.
25. Duran I, Nevarez L, Sarukhanov A, Wu S, Lee K, Krejci P, et al. HSP47 and FKBP65 cooperate in the synthesis of type I procollagen. *Hum Mol Genet* 2014; 24: 1918-28.

# Calidad de vida relacionada con la salud y respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con antecedente de nacer pequeños para la edad gestacional

Health-related quality of life and response to growth hormone treatment in adult patients born SGA

Marta Vara Callau<sup>1</sup>, Anunciación Beisti Ortego<sup>2</sup>, María Teresa García Castellanos<sup>3</sup>, Marta Ferrer Lozano<sup>1</sup>, José Ignacio Labarta Aizpún<sup>1</sup>, Antonio de Arriba Muñoz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza, Zaragoza (España)

<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Fundación Hospital Calahorra. Calahorra, La Rioja (España)

<sup>3</sup> MIR Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza, Zaragoza (España)

## Resumen

**Antecedentes.** El tratamiento con hormona de crecimiento (GHRh) en nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) tiene distintos efectos a nivel de crecimiento, desarrollo y calidad de vida.

**Objetivos.** Valorar la respuesta al tratamiento con GHRh en una cohorte de pacientes nacidos PEG y analizar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) descrita tras finalizar el tratamiento.

**Métodos.** Estudio observacional, retrospectivo, de pacientes adultos con antecedente de nacer PEG que recibieron tratamiento con GHRh de forma aislada o combinada con análogos de gonadotropinas (aGnRH). Se analizaron datos auxológicos y clínicos, desde el nacimiento hasta la talla adulta. Han cumplimentado dos cuestionarios de calidad de vida. Se ha considerado una significación de  $p < 0,05$ .

**Resultados.** Muestra de 116 pacientes con inicio con GHRh a los  $9,3 \pm 3$  años y duración media de  $7 \pm 3$  años los varones y  $4,8 \pm 2,4$  años las mujeres. Se objetiva normalización de la talla final ( $-1,61 \pm$

$0,78$  desviaciones estándar [DE]), similar a su genética, con respuesta positiva tanto con la GHRh aislada ( $-1,56 \pm 0,69$  DE; 72%) como con el tratamiento combinado ( $-1,82 \pm 0,94$  DE; 28%). La talla adulta se relaciona con la genética y la duración, y la ganancia en el primer año se comporta como factor predictor del resultado final ( $r = 0,406$ ;  $p = 0$ ).

La CVRS se pudo evaluar en el 25% ( $N = 30$ ) de la muestra total a los  $22,4 \pm 3,2$  años y pasados  $8,4 \pm 3,4$  años tras finalizar el tratamiento; con el *Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults* se obtuvo una puntuación de  $6,63 \pm 5,83$ , comparable a la población general y que mejora el resultado de afectos de déficit de hormona del crecimiento no tratados. Con el cuestionario *Short Form-36 Health Survey*, las puntuaciones superan el percentil 95 para la población general. Los resultados de ambos cuestionarios se correlacionan entre sí ( $r = -0,675$ ;  $p = 0$ ).

**Conclusiones.** La talla final en PEG tratados con GHRh +/- aGnRH se relaciona con la talla genética y la duración del tratamiento. Los adultos tratados presentan una buena CVRS respecto a la población general.

**Palabras clave:** Pequeño para la edad gestacional (PEG), Hormona de crecimiento humana recombinante (GHRh), talla, pubertad, calidad de vida relacionada con la salud.

## Correspondencia:

Marta Vara Callau  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza,  
Zaragoza, España  
E-mail: mvara@salud.aragon.es



## Abstract

**Background.** rhGH treatment of SGA has effects on growth, puberty, metabolism and Health-Related Quality of Life (HRQoL).

**Objetives.** To analyse the response to rhGH treatment in a cohort of SGA patients and to evaluate their HRQoL once treatment is discontinued.

**Methods.** A retrospective observational study of a sample of small-for-gestational-age patients who had received growth hormone treatment in the past. Collection of auxological and clinical data from clinical records and two questionnaires of Health-Related Quality of Life were performed.  $p < 0.05$  significance was considered.

**Results.** 116 patients with initiation of rhGH at  $9.3 \pm 3$  years and a duration of  $7.0 \pm 3$  years for men and  $4.8 \pm 2.4$  years for women. Final height  $-1.61 \pm 0.78$  SD, similar to their genetics, with a positive response with isolated rhGH ( $-1.56 \pm 0.69$  SD; 72%) or combined with aGnRH ( $-1.82 \pm 0.94$  SD; 28%). Adult height is related to genetic height and duration, with gain in the first year acting as a predictor of the final result ( $r = 0.406$ ,  $p = 0.000$ ).

HRQoL was evaluated in 25% ( $N = 30$ ) of the total sample at  $22.4 \pm 3.2$  years of age and  $8.4 \pm 3.4$  years after ending treatment. With QoL-AGHDA a score of  $6.63 \pm 5.83$  was obtained, which is similar to the general population and represented an improvement on the result of untreated GHD. SF-36 questionnaire scores exceeded p95 for the general population. Results of both questionnaires were correlated with each other ( $r = -0.675$   $p = 0.000$ ).

**Conclusions.** Final height after rhGH treatment in SGA is related to genetic height and duration of the treatment. Treated adults have a good HRQoL compared to the general population.

**Key words:** *Small for gestational age (SGA), Recombinant human growth hormone (rhGH), Height, Puberty, Health-related quality of life.*

## Introducción

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) pueden presentar una serie de patologías que pueden condicionar su salud y calidad de vida, como baja talla con crecimiento subóptimo; suelen tener una menor talla durante la infancia y la adolescencia, y en la edad adulta alcanzan una talla por debajo de la talla genética y aproximadamente una desviación estándar (DE) menor de la media <sup>(1,2)</sup>.

También se ha descrito una mayor frecuencia de adrenarquia y pubertad adelantada de rápida progresión con escaso brote de crecimiento; diferentes grados de afectación neurocognitiva, entre los que destacan el trastorno por déficit de atención e hiperactividad <sup>(1,3)</sup> y menores puntuaciones de cociente intelectual; tendencia al sobrepeso/obesidad; hipergandrogenismo ovárico; y síndrome metabólico (hiperlipidemia, diabetes de tipo 2, obesidad abdominal, hipertensión), entre otros <sup>(4)</sup>.

La mayoría de los niños PEG (75-85%) presentan un *catch-up* o crecimiento recuperador, más intenso en los primeros 6-12 meses de vida, recuperándose generalmente primero el peso y después la talla; sin embargo, a los 2 años, un 15% presenta longitud por debajo de  $-2$  DE <sup>(2,5)</sup>. Estos nacidos PEG sin recuperación posnatal son candidatos a tratamiento con hormona de crecimiento (GHRh) desde el año 2003. Este tratamiento puede prolongarse muchos años, con distintos efectos beneficiosos a nivel de crecimiento y desarrollo, metabólico y de calidad de vida.

Se considera una respuesta adecuada al tratamiento una mejoría en torno a 1 DE en la talla tras el primer año de tratamiento, aunque la respuesta es muy variable entre pacientes y existe un porcentaje hasta de un 24% de no respondedores, tomando como criterio un incremento de talla  $< 0,5$  DE <sup>(6)</sup>. La edad de inicio precoz, el déficit de talla individual corregido por la talla diana y una mayor dosis de GHRh son los factores predictores de una respuesta favorable <sup>(6)</sup>. A pesar de que se recomienda el inicio de la GHRh a los 4 años, la edad media de comienzo del tratamiento frecuentemente se retrasa, con una media de inicio en ocasiones entre los 7 y los 9 años <sup>(6)</sup>, lo que se asocia a una significativa reducción en el grado de respuesta al mismo <sup>(1,6)</sup>, por lo que en pacientes PEG en período puberal se ha postulado asociar análogos de gonadotropinas (aGnRH) al tratamiento con GHRh, a efectos de retrasar la pubertad y mejorar la talla adulta, aunque su indicación debe ser individualizada <sup>(7,8)</sup>.

Por otra parte, el tratamiento con GHRh puede asociar mejoría en la tensión arterial sistólica, el perfil lipídico y la composición corporal <sup>(2)</sup>; además, disminuye la grasa subcutánea, aumenta la masa muscular y normaliza la densidad mineral ósea.

En cuanto al desarrollo neurocognitivo, el tratamiento mejora los resultados en el grupo de los no recuperadores, pero sin llegar a alcanzar los valores obtenidos por los que han experimentado un *catch-up* <sup>(1)</sup>.

Por último, también se ha relacionado el tratamiento con GHRh con la calidad de vida <sup>(9)</sup>; de hecho, la bibliografía científica recoge que la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mejora en niños

PEG con baja estatura prepúberes y puberales durante el tratamiento con GHRh y que el tratamiento adicional con aGnRH no tiene efectos adversos sobre la ganancia de CVRS; y también que los cuestionarios específicos para trastornos son apropiados para evaluar la CVRS en niños tratados por baja talla <sup>(10)</sup>.

En el presente estudio se ha valorado la respuesta al tratamiento con GHRh en una cohorte de pacientes adultos nacidos PEG y se ha analizado la CVRS descrita tras finalizar el tratamiento.

## Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de una muestra de pacientes adultos con antecedente de haber nacido PEG que recibieron tratamiento con GHRh aislada o combinada con aGnRH y fueron controlados en las consultas de endocrinología pediátrica de un hospital terciario. Previo contacto con ellos y de la obtención del consentimiento informado, se recogió de forma sistemática información a partir de la historia clínica y, además, se realizaron unas encuestas de forma telemática.

Se incluyó a los pacientes con antecedente de haber nacido PEG y no haber presentado crecimiento recuperador espontáneo que hubieran recibido el tratamiento con GHRh y otorgado su consentimiento para el uso de los datos contenidos en su historia clínica, mientras que se excluyó a los que tenían enfermedades crónicas, defectos hormonales (hipofisario, tiroideo, pancreático, suprarrenal o gonadal),

secuelas graves, displasias óseas o síndromes genético-malformativos, eran obesos (índice de masa corporal > percentil 97), casos con talla genética desconocida y/o ausencia de datos antropométricos neonatales, pacientes con deficiente adherencia al tratamiento, nacidos con edad gestacional menor de 34 semanas y los que no cumplían los criterios de inclusión.

La muestra estudiada (Figura 1) comprende un total de 152 pacientes con edades en el inicio del seguimiento comprendidas entre los 3 y los 14 años que han sido controlados en la consulta de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet por baja talla asociada a haber nacido PEG y que precisaron tratamiento con GHRh, recibiendo bajo esta indicación concreta o por déficit de hormona del crecimiento (DGH) asociado, por ser anteriores a la aprobación de la GHRh para los PEG en España. De los 152 pacientes, 116 formaron, finalmente, parte del análisis estadístico, 112 seguidos hasta la talla adulta, y se excluyó a los 36 pacientes restantes, como se puede ver en la figura 1; también se puede observar la existencia del subgrupo que recibió tratamiento combinado con aGnRH.

La respuesta al tratamiento durante el seguimiento se valoró en forma de ganancia de talla en centímetros y en DE al año y a los dos de tratamiento, y en cuanto a la eficacia final se valoró la talla adulta alcanzada en centímetros y la DE respecto a la población de nuestro medio y a su talla diana.

La valoración del nivel socioeconómico de los pacientes se realizó mediante el test de Graffar <sup>(11)</sup>, que

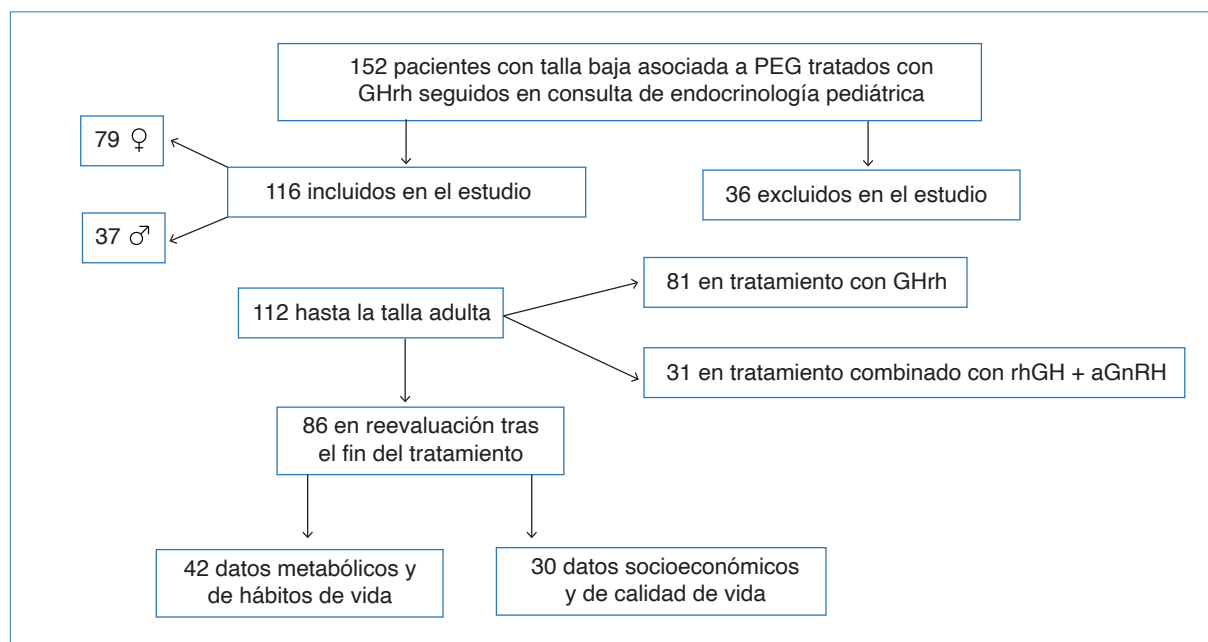


Figura 1. Algoritmo de la selección muestral.

agrupa en diferentes clases sociales (I-V), ordenándolas de mayor a menor nivel socioeconómico.

La valoración de la calidad de vida se realizó tanto a pacientes tratados con GHRh de forma aislada como combinada con aGnRH, y para ello se emplearon los cuestionarios *Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults* (QoL-AGHDA)<sup>(12)</sup> y *Short Form-36 Health Survey* (SF-36)<sup>(13)</sup>. El QoL-AGHDA es un instrumento de medida de la CVRS específico para pacientes adultos con déficit de hormona del crecimiento que ha sido utilizado para el seguimiento de pacientes tratados con GHRh. La versión final es un cuestionario sencillo y autoadministrable que contiene 25 preguntas con respuestas de tipo sí/no y para cuya cumplimentación son necesarios entre cinco y siete minutos. La respuesta afirmativa a cada uno de los ítems se valora como un punto. Los puntos se suman para dar un único índice, que va desde 0 a 25, y una puntuación más alta indica una peor CVRS.

El cuestionario SF-36 es un instrumento para evaluar el nivel de calidad de vida relacionada con la salud, conceptualmente basado en un modelo bidimensional de salud: física y mental. Consta de 36 ítems que se agrupan en ocho escalas: funcionamiento físico (10 ítems), rol físico (cuatro ítems), dolor (dos ítems), salud general (cinco ítems), vitalidad (cuatro ítems), funcionamiento social (dos ítems), rol emocional (tres ítems) y salud mental (cinco ítems). Las ocho escalas se agrupan, a su vez, en dos medidas sumarias: salud física y salud mental. Las escalas de la medida sumaria salud física son: funcionamiento físico, rol físico, dolor, salud general y vitalidad. Las escalas que forman la medida sumaria salud mental son: salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental. Los ítems se puntúan con escalas de Likert de rango variable, desde dos valores hasta seis. Es una escala autoaplicada que proporciona un perfil de calidad de vida, con puntuaciones en las ocho escalas, y también proporciona dos medidas sumarias: la física y la mental. Todas las puntuaciones que se obtienen oscilan entre 0 y 100. No existen puntos de corte; a mayor puntuación, mejor calidad de vida.

Respecto al estudio estadístico, se realizó inicialmente un estudio de normalidad para aplicar test paramétricos o no y, posteriormente, en función de las variables que se iban a analizar, considerando una significación de  $p < 0,05$ . El tratamiento estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 22 para Windows. Para su realización, se obtuvo la aprobación del comité de ética.

## Resultados

Se obtuvo una muestra de 116 pacientes, de los cuales 79 eran mujeres (68,1%) y 27 varones

(31,9%). La edad gestacional media en el nacimiento resultó de 39 semanas (rango: 34-42); y, en cuanto a la auxología neonatal, el peso medio de recién nacido fue  $2.382 \pm 462$  g ( $-2,02 \pm 0,9$  DE), y la longitud,  $45,03 \pm 2,1$  cm ( $-2,57 \pm 0,9$  DE).

Se inició tratamiento con GHRh a una edad media de  $9,3 \pm 3$  años, con la talla de los varones en  $-2,66$  DE y la de las mujeres en  $-2,55$  DE, y sus velocidades de crecimiento en  $-0,8$  y  $-0,7$  DE, respectivamente. En ese momento estaban en estadio de Tanner I (prepuberal) la mayoría de ellos, tanto varones como mujeres (31 varones y 44 mujeres); en Tanner II, cinco varones y 23 mujeres; en Tanner III, 12 mujeres y ningún varón; y en Tanner IV, uno de los varones.

Aunque todos los pacientes cumplían los criterios de nacer PEG, los tratamientos se suministraron bajo la indicación PEG en 24 de ellos (el 21% de la muestra) y bajo DGH o equivalentes en 92 (79%), por ser anteriores a la aprobación de la indicación de PEG en nuestro país.

La dosis media inicial de GHRh fue de  $0,031 \pm 0,01$  mg/kg/día, y la dosis media de GHRh fue superior en el subgrupo de tratamiento combinado,  $0,036 \pm 0,02$  mg/kg/día, frente a la del de GHRh aislada,  $0,029 \pm 0,01$  mg/kg/día.

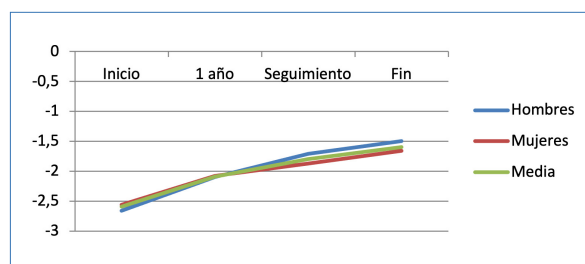
La edad media de inicio puberal en los varones fue de  $12,4 \pm 1,2$  años y en las mujeres de  $10,8 \pm 1,3$  años, con  $2,9 \pm 1,2$  años de media hasta la menarquía ( $13,7 \pm 0,78$  años). Recibieron tratamiento combinado con aGnRH 31 pacientes, un 28,2% del total de la muestra, y, si lo subdividimos por sexos, en el caso de las mujeres lo recibieron 27 (35,1%), y en el de los varones, cuatro (12,1%), con un inicio a una edad media de  $9,6 \pm 2,7$  años en las mujeres y de  $10,9 \pm 3,1$  en los varones; con unas DE de talla y velocidades de crecimiento iniciales en el caso de las mujeres de  $-2,4 \pm 1,1$  y  $-0,11 \pm 1,96$ ; y en el de los varones, de  $-1,8 \pm 0,8$  y  $-0,52 \pm 2,4$ .

En cuanto a la eficacia (Tabla 1 y Figura 2) con el tratamiento, en el primer año se observó una mejora en la talla de 0,5 DE hasta situar la talla media en  $-2,09$  DE, con un aumento de la velocidad de crecimiento medio hasta  $7,9 \pm 1,6$  cm/año y un incremento medio de  $2,6 \pm 2,2$  cm/año (varones:  $-2,1$  DE, con ganancia media de 8,5 cm; mujeres:  $-2,08$  DE, con ganancia media de 7,72 cm).

La duración media del tratamiento se extendió durante  $7 \pm 3$  años en el caso de los varones y  $4,8 \pm 2,4$  años en el de las mujeres, alcanzando la muestra en conjunto una talla adulta normalizada, situada en  $-1,61 \pm 0,78$  DE, similar a su talla genética ( $-1,29 \pm 0,78$  DE), con diferencia media entre ellas de  $-0,27 \pm 1$  DE, y la respuesta fue positiva tanto si recibieron GHRh de forma aislada ( $-1,56 \pm 0,69$  DE;

**Tabla 1.** Evolución de la talla en la desviación estándar (DE) durante el tratamiento con hormona del crecimiento.

	Inicio del tratamiento	Tras 1 año de tratamiento	Tras 2 años de tratamiento	Final del tratamiento
N	116	116	112	112
Edad (años)	9,3	11,1	11,9	15,9
Talla (DE)	-2,59	-2,09	-1,8	-1,6
Talla (DE) en las mujeres	-2,56	-2,08	-1,87	-1,66
Talla (DE) en los hombres	-2,66	-2,1	-1,71	-1,5



**Figura 2.** Evolución de la talla durante el tratamiento con hormona del crecimiento.

72% pacientes) o en combinación con análogos de gonadotropinas ( $-1,82 \pm 0,94$  DE; 28%).

Esta talla adulta final se relaciona con la talla genética ( $r = 0,645$ ;  $p = 0$ ), y el resultado a largo plazo, con la duración tratamiento ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,011$ ) y el inicio de éste en la etapa prepuberal (talla final prepuberal,  $-1,51 \pm 0,78$  DE, frente a pospuberal,  $-1,79 \pm 0,76$  DE;  $p = 0,038$ ), comportándose la ganancia lograda en el primer año como un factor predictor del resultado final ( $r = 0,406$ ;  $p = 0$ ).

En lo referente a la seguridad del tratamiento, dos pacientes presentaron alteraciones transitorias en el metabolismo hidrocarbonado (dos varones con índice de masa corporal normal que recibieron tratamiento con GHRh de forma aislada en una dosis de 0,034 y 0,035 mg/kg/día respectivamente) y en un paciente se produjo un empeoramiento de una escoliosis ya presente previamente al inicio del tratamiento y que llevó a su suspensión. En el 97,4% de la muestra no se registró la aparición de ningún evento adverso.

Presentan un perfil metabólico normal sin desarrollo de sobrepeso-obesidad con índices de masa corporal medios de adultos de  $20,8 \pm 2,4$  kg/m<sup>2</sup> para los varones y  $19,9 \pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup> para las mujeres. El metabolismo lipídico e hidrocarbonado tras la finalización del tratamiento mostró unas cifras medias tanto de colesterol total como de sus fracciones y de triglicéridos dentro de valores considerados nor-

males para la población general; lo mismo sucedió en el caso de la glucemia basal, la insulinemia y la hemoglobina glucosilada.

En cuanto a los hábitos de vida considerados factor de riesgo cardiovascular recogidos, consumo de tabaco y alcohol, se obtuvieron datos de 42 pacientes (el 37,5% de los que alcanzaron talla adulta). De ellos, un 16,7% fumaba y un 73,8% consumía alcohol. Su nivel socioeconómico se evaluó con el test de Graffar, y resultó la siguiente distribución entre las diferentes categorías sociales: un 11,1% de las familias pertenecía a la clase social I; un 25,9%, a la II; un 40,7%, a la III; un 14,8% a la IV; y un 7,4%, a la V.

La CVRS se pudo evaluar en el 25% (N = 30; 76%, mujeres, y 24%, varones) de los pacientes de la muestra. Veintiuno de ellos habían recibido GHRh aislada y nueve pertenecían al subgrupo que recibió tratamiento combinado con aGnRH. La evaluación se realizó cuando tenían una edad media de  $22,4 \pm 3,2$  años y transcurridos  $8,4 \pm 3,4$  años tras finalizar el tratamiento. Con el cuestionario QoL-AGHDA se obtuvo una puntuación de  $6,63 \pm 5,83$  (intervalo de confianza [IC]: 4,44-8,82), con una puntuación mínima de 0/25 y una máxima de 21/25. Desglosado por sexos, en el caso de los hombres,

**Tabla 2.** Puntuación obtenida con el cuestionario SF-36 y su división en las medidas sumarias salud física y mental.

	SF-36	Salud física	Salud mental
<b>N</b>	30	30	30
<b>Media</b>	80,26	83,06	73,27
<b>Desviación estándar</b>	14,44	11,77	19,04
<b>Mínimo</b>	40,25	47,2	35,6
<b>Máximo</b>	97,5	99	96

la media fue de 7,6/25, y en el de las mujeres, de 6,4/25 puntos. Con el cuestionario SF-36, las puntuaciones medias superan el percentil 95 para población general de 18-24 años tanto de forma global como en las medidas sumarias salud física y salud mental (Tabla 2); y, si lo analizamos por sexos, en el grupo de los varones, la media de CVRS general es ligeramente inferior a la de las mujeres (79,2/100 frente a 80,6/100), con valores similares en la medida sumaria salud física (83,1/100 y 83,05/100, respectivamente), pero notablemente inferiores en la medida sumaria salud mental (69,4/100 puntos para los varones y 74,3/100 para las mujeres). Sin embargo, no se han obtenido diferencias en la CVRS en función de la talla adulta, ni por el sexo o el nivel socioeconómico. Sí quedaría probada la correlación significativa entre las puntuaciones obtenidas con el cuestionario QoL-AGHDA y el SF-36, entre las que existe una asociación lineal moderada-fuerte ( $r = -0,675$ ;  $p = 0$ ).

## Discusión

El tratamiento con GHRh en pacientes nacidos PEG sin recuperación del peso y la talla posnatal tiene impacto a nivel de crecimiento y desarrollo, metabólico y de calidad de vida.

Para la evaluación de estos efectos se reunió una muestra formada por 116 pacientes con peso medio de recién nacido en  $-2,02$  DE y longitud media de recién nacido en  $-2,57$  DE. Estos datos sugieren que la mayor afectación del crecimiento longitudinal frente al ponderal se relaciona con una menor probabilidad de alcanzar una talla normal, como recogen algunas fuentes <sup>(4,6)</sup>, al no producirse adecuadamente el *catch up* en los primeros años de vida, aumentando la probabilidad de precisar tratamiento con GHRh en la infancia.

En el momento de iniciar el tratamiento, persiste una mayor afectación antropométrica longitudinal con la media de las DE de la talla en  $-2,66$  DE y del peso en  $-1,49$  DE para los hombres; y en  $-2,56$  DE para la talla y en  $-1,33$  DE para el peso en las mujeres. La velocidad de crecimiento también era inferior a 0 DE en ambos casos,  $-0,8$  y  $-0,71$ , respectivamente; todos estos datos son similares a los obtenidos por el grupo de trabajo para el estudio del paciente PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica en 2017 <sup>(6)</sup>.

Posteriormente, se analizó su eficacia y seguridad. En lo referente a la eficacia a corto plazo, se constató una aceptable respuesta terapéutica en la mayoría de los casos desde el primer año de tratamiento, y se observó una ganancia en la talla de  $+0,5$  DE, lo que algunos autores consideran actualmente el límite inferior de respuesta positiva <sup>(6)</sup>; si bien hay

que tener en cuenta que la dosis media recibida,  $0,031$  mg/kg/día, fue inferior a la de la indicación para PEG, ya que muchos de los tratamientos fueron suministrados bajo otra indicación, por ser previos a su aprobación en nuestro país; y, según el modelo de Ranke et al <sup>(14)</sup>, la dosis de GHRh es el principal predictor de la respuesta el primer año, aunque la ganancia final de talla es menos dependiente de la dosis a largo plazo que a corto <sup>(15)</sup>, y la duración del tratamiento y la talla media parental son los principales condicionantes del resultado. Sin embargo, este incremento fue suficiente para situar ya desde el primer año de tratamiento la talla media en el límite de la normalidad, en  $-2,09$  DE al año de recibir GHRh. Si consideramos una adecuada respuesta al tratamiento aquella en la que el niño PEG consigue una velocidad de crecimiento recuperadora por encima de  $+1$  DE, ésta se constataría en un 75% de los pacientes, y se identificó un 25% de malos respondedores, dato que coincide con el 24% que recogen Rial et al en 2017 <sup>(6)</sup>.

En cuanto a los factores determinantes de la respuesta a largo plazo, la bibliografía <sup>(1,6,14,16)</sup> recoge que el grado de respuesta depende de la dosis, la duración del tratamiento, la edad de inicio (mayor respuesta en más jóvenes) y el déficit de talla individual corregido por la talla diana.

Al estudiar la influencia de la dosis, se categorizó la muestra en dos, inferior o superior a  $0,035$  mg/kg/día, ya que es el límite inferior de la dosificación para la indicación PEG y no se halló asociación estadísticamente significativa que relacione una mayor o menor dosis con las DE de la talla final, por lo que el resultado final en este estudio particular, en el que hay que tener en cuenta el diagnóstico de DGH asociado en muchos de los casos, parece no haberse visto afectado, por lo que los resultados en la talla adulta podrían no depender tanto de la dosis administrada y verse más influidos por la duración del tratamiento, como refieren algunos autores <sup>(15,17,18)</sup>.

Sí se pudo confirmar que la talla final media alcanzada se sitúa dentro de los valores considerados normales para población general, en  $-1,5$  y  $-1,66$  DE de media para los varones y las mujeres, respectivamente, lo que probaría la eficacia a largo plazo del tratamiento, logrando normalizar la talla adulta en un 77% de la muestra, al igual que refieren otros autores <sup>(16,18)</sup>, que sitúan la talla final como normal en entre el 47 y el 85% de los pacientes con incrementos de talla de entre  $0,5$  y  $2$  DE ( $4-15$  cm); además, la talla se asocia linealmente y de forma significativa a la talla genética, y se alcanzan tallas finales similares a la talla diana <sup>(6,19,20,21)</sup>.

Lo mismo ocurre con la duración del tratamiento, con una relación lineal directa: a mayor duración del tratamiento, mejor talla final (los mejores resultados



se obtienen con ocho años o más de terapia)<sup>(17)</sup>; y con el inicio de éste en estadio infantil<sup>(5,22)</sup>. Hay modelos de predicción de respuesta que relacionan la edad cronológica y ósea en el inicio con un mejor resultado final al iniciar el tratamiento en sujetos más jóvenes<sup>(19,20,21)</sup> y, sobre todo, prepuberales, lo que pondría de manifiesto el beneficio del tratamiento con GHrh en los años previos al inicio del brote puberal, ya que la ganancia de talla lograda antes del comienzo de la pubertad se mantendría en la talla final<sup>(21)</sup>, ya que, aunque en los niños PEG de ambos sexos el crecimiento puberal estaría ligeramente acortado, es el hipocrecimiento prepuberal el mayor determinante de la talla baja adulta<sup>(22)</sup>.

Además, se pudo constatar que la talla final expresada en forma de DE se correlaciona de forma significativa a las DE que presenta ésta al año de tratamiento con GHrh, por lo que este valor podría ser útil en modelos de predicción de la respuesta.

En cuanto a los efectos secundarios, ha quedado patente su seguridad, ya que en la mayoría (97,4%) no se registró la aparición de ningún evento adverso, lo que coincide con las fuentes bibliográficas, que inciden en su buena tolerancia<sup>(17)</sup> y seguridad a largo plazo con las dosis recomendadas<sup>(1)</sup>.

Boonstra et al<sup>(23)</sup> analizaron el desarrollo puberal en niños nacidos PEG y tratados con GHrh y determinaron que el tratamiento no tuvo ningún efecto sobre el inicio y la progresión de la pubertad, la edad de la menarquia y el intervalo entre el inicio del desarrollo mamario y la menarquia. La ganancia de altura puberal fue mayor en los niños que eran más jóvenes, más bajos y tenían un mayor retraso en la edad ósea en el inicio de la pubertad<sup>(16,18,23)</sup>.

En España, según el estudio longitudinal de la Fundación Andrea Prader (Zaragoza, 1982-2002)<sup>(24)</sup>, la pubertad se inicia a una media de 10,6 años en las niñas, lo que coincide con el valor medio de inicio de la muestra, que fue de 10,79 años; y la menarquia se produce a los 12,3 años de media en nuestro medio y de 13,7 en la muestra, si bien se produjo a una edad media más tardía en aquéllas que recibieron tratamiento frenador de la pubertad (14,11 en el combinado frente a 13,56 en el aislado). En el caso de los niños de la muestra, la edad media de inicio del desarrollo se situó en 12,4 años, coincidiendo también con la media de 12,3 años del estudio de la Fundación Andrea Prader. Esto pone de manifiesto que, en los sujetos de la muestra, el inicio puberal tuvo lugar a una edad cronológica normal para la población de nuestro medio y la duración de la pubertad tampoco fue menor a la de la media española. En cuanto al tratamiento combinado con análogos de GnRH, a pesar de que éste podría reducir la velocidad de crecimiento, la evidencia sugiere que la GHrh y los aGnRH combinados

pueden mejorar la estatura adulta en niños PEG con menores tallas en el comienzo de la pubertad (<140 cm) y con baja expectativa de talla adulta. Estos niños también podrían necesitar una dosis más alta de GHrh<sup>(25)</sup>.

En el grupo con tratamiento aislado con GHrh, la mejoría en la talla durante el primer año fue de +0,56 DE, mientras que el grupo que recibía tratamiento combinado por presentar pubertad precoz o adelantada con pobre pronóstico de crecimiento mejoró la talla de forma más discreta, en +0,34 DE, presentando un menor aumento de la velocidad de crecimiento inicial, aunque finalmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las DE de la talla final con la utilización combinada con aGnRH respecto al uso de GHrh de forma aislada, lo que probaría su eficacia tanto para frenar la pubertad como para mejorar la talla, si bien la dosis media de GHrh que se precisa para lograrlo fue superior en el subgrupo de tratamiento combinado frente al de GHrh aislada, dato que también coincide con lo descrito en la bibliografía<sup>(25)</sup> mientras que la duración del tratamiento fue similar en ambos grupos: 5,1 y 5,4 años, respectivamente.

Una vez alcanzada la talla final, se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular y el perfil metabólico. La bibliografía científica<sup>(26,27)</sup> recoge al respecto que, durante el tratamiento con GHrh, los niveles de glucosa generalmente permanecen dentro de los límites normales y, aunque se puede observar una elevación en los niveles de insulina, estos revierten tras la interrupción del tratamiento; y que los cambios en el perfil de lípidos tampoco son significativos.

Por último, la CVRS se ha valorado después de haber concluido el tratamiento, comparando con población general. La CVRS después del tratamiento con GHrh en la infancia depende principalmente de la indicación subyacente para éste. Pacientes con deficiencia aislada de GHrh, baja talla idiopática o enfermedades o síndromes asociados, tienen tras la misma CVRS que la de la población general<sup>(28)</sup>.

Teniendo en cuenta que el impacto de una enfermedad o de un tratamiento sobre la vida de los pacientes puede estudiarse evaluando su CVRS mediante la utilización de cuestionarios específicos, para estudiar la repercusión del déficit de GHrh en la CVRS se han utilizado principalmente el *Nottingham Health Profile* y el *Psychological General Well-Being Schedule*, y, en general, se ha demostrado que los pacientes con DGH tienen peor CVRS que los sujetos de la población general. También, los individuos con DGH perciben su salud como peor que los del grupo de control, y el tratamiento con GHrh mejora significativamente la CVRS<sup>(28,29)</sup>. El cuestionario QoL-AGHDA es un instrumento para medir la CVRS



específico para pacientes con DGH que se ha utilizado en tres estudios en España: uno de seguimiento durante un año de pacientes con DGH no tratado, otro transversal en población general, y un tercero de seguimiento de pacientes tratados con GH. Las puntuaciones del QoL-AGHDA de los pacientes con DGH no tratado fueron de 9,4 (IC: 8,4-10,4) inicialmente y de 10 (IC: 8,8-11,0) a los 12 meses de seguimiento, y la de la población de referencia fue de 5,49 (IC: 5,27-5,71), lo que evidencia la existencia de peor CVRS en los pacientes con DGH <sup>(27)</sup>. En nuestro estudio hemos obtenido una puntuación media en el cuestionario de 6,6 (IC: 4,44-8,82) puntos en pacientes adultos tratados con GHrh, comparable a la puntuación obtenida por población general, 5,49 (IC: 5,27-5,71), y que mejora el resultado de pacientes afectados de DGH no tratados, 9,4 (IC: 8,4-10,4).

En cuanto al análisis obtenido a partir de las respuestas dadas con el cuestionario SF-36, la puntuación media obtenida por los sujetos en las medidas sumarias salud física y salud mental supera el percentil 95 para la población general de entre 18 y 24 años, con una media de 83,1 puntos en salud física (percentil 95: 61,52) y de 73,3 puntos en salud mental (percentil 95: 60,13); lo mismo ocurre tanto en el caso de los varones como en el de las mujeres, donde los percentiles 95 de salud física son 61,23 para los varones y 61,85 para las mujeres, con medias de 83,05 y 83,1, respectivamente. En el caso de la salud mental, las medias de los hombres y las mujeres fueron de 69,4 y 74,3 puntos, respectivamente, con el percentil 95 en 60,13 puntos para ambos sexos según los valores de referencia publicados para España <sup>(30)</sup>.

La bibliografía científica recoge que la CVRS mejora en niños PEG con baja estatura prepúberes y puberales durante el tratamiento con GHrh y que el tratamiento adicional con aGnRH no tiene efectos adversos sobre la ganancia de CVRS <sup>(10,31)</sup>; y también que los cuestionarios específicos para trastornos son apropiados para evaluar la CVRS en niños tratados por baja talla <sup>(10)</sup>. Sí ha quedado patente la correlación entre las respuestas obtenidas con el cuestionario QoL-AGHDA y el SF-36. Sin embargo, no hemos podido probar que esta mejora en la CVRS se deba o se relacione significativamente con el resultado en la talla final alcanzada ni que dependa de factores como el sexo ni la clase socioeconómica a la que se pertenezca. Tampoco se ha podido realizar un estudio comparativo para probar la mejoría descrita en la CVRS con el tratamiento, al carecer de datos en el inicio de éste; para ello sería necesaria la implementación de un estudio de tipo prospectivo en el que se incluya la cumplimentación sistemática de cuestionarios de CVRS, como *Quality of Life in Short Stature Youth for Children* (QoLISSY), previamente a iniciar el tratamiento con GHrh.

Todo lo anteriormente descrito pone de manifiesto la importancia de que todos estos aspectos se caractericen adecuadamente en la población de pacientes PEG tratados para permitir en el futuro mejorar su asistencia y seguimiento.

## Conclusiones

El estudio permitió determinar que el tratamiento con GHrh en pacientes PEG presenta muy buena eficacia y se relaciona con la talla genética y la duración del tratamiento, así como con su inicio en la etapa prepuberal; y que, en general, no se observan alteraciones en el desarrollo puberal ni de tipo metabólico. Los pacientes adultos con antecedente de tratamiento con GHrh por PEG presentan una buena CVRS respecto a la población general.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

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

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

## Referencias bibliográficas

1. Grupo de la SEEP para el estudio del recién nacido PEG. Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. Documento actualizado en 2016. Revisión actualizada de la guía editada y publicada en: *Anales Pediatría (Barc)* 2012; 76: 104.e1-104.e7.
2. Cañete Estrada R, Cañete Vázquez MD, van Donkelaar EL. Tratamiento de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional con hormona de crecimiento. Desde el período prenatal hasta la adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3: 95-7.
3. Díez López I, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Gallego Gómez E, Martínez-Aedo Ollero MJ, et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76: 104.e1-104.e7.
4. Díez López I. Conclusiones acerca del niño nacido PEG. Desde el período prenatal hasta la adolescencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3: 112.

5. De Arriba Muñoz A. El niño nacido pequeño para la edad gestacional. Evolución y comorbilidades. Saarbrücken. Editorial Académica Española; 2014.
6. Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, et al, en representación del Grupo de trabajo para el estudio del paciente pequeño para la edad gestacional (PEG) de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)* 2017; 86: 249-54.
7. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomised, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4096-105.
8. Van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Puberty and pubertal growth in GH-treated SGA children: effects of 2 years of GnRHa versus no GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2005-12.
9. Puga B, Puga PG, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Ferrandez A. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009; 6: 358-70.
10. Lem AJ, Jobse I, Van der Kaay DCM, De Ridder MAJ, Raat H, Hokken-Koelega ACS. Health-related quality of life in short children born small for gestational age: effects of growth hormone treatment and postponement of puberty. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 170-9.
11. Graffar M. Une méthode de classification sociale d'échantillons de population (a method of social classification of population samples). *Couurier VI* 1956; 6: 445-59.
12. McKenna SP. Cuestionario de salud para el déficit de hormona de crecimiento. *Qual Life Res* 1999; 8: 373-83.
13. Alonso J. Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-6.
14. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Albertsson-Wikland K, Reiter EO, Wilton P, et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 125-31.
15. De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics* 2005; 115: e458-62.
16. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1587-93.
17. García García E, Vázquez López M, Bonillo Perales A. Tratamiento con hormona del crecimiento en niños pequeños para su edad gestacional al nacer. Efecto en la talla adulta. *An Pediatr Contin* 2009; 7: 224-7.
18. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after longterm, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3584-90.
19. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 804-10.
20. De Ridder MAJ, Stijnen TH, Hokken-Koelega ACS. Prediction model for adult height of SGA children at start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 477-83.
21. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005; 57: 216-222.
22. Boguszewski MC, Boguszewski CL. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 792-9.
23. Boonstra V, Van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5753-8.
24. Ferrández Longás A. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento

hasta la edad adulta: datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader; 2005.

25. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 69-77.
26. Willemsen RH, Willemsen SP, Hokken-Koelega AC. Longitudinal changes in insulin sensitivity and body composition of small-for gestational-age adolescents after cessation of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3449-54.
27. Lebl J, Lebenthal Y, Kolouskova S, Steensberg A, Jons K, Kappelgaard AM, et al. Metabolic impact of growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 254-61.
28. Sommer G, Gianinazzi ME, Kuonen R, Bohlius J, l'Allemand D, Hauschild M, et al. Health-related quality of life of young adults treated with recombinant human growth hormone during childhood. *PLoS ONE* 2015; 10: e0140944.
29. Lucas A, Gilsanz A, Leal A, Badia X, Herdman M, Ulie MA. Propiedades de medición y utilidad clínica de la versión española del QoL-AGHDA: un instrumento de medida de la calidad de vida específico para pacientes adultos con déficit de hormona del crecimiento. *Endocrinol Nutr* 1999; 46: 282.
30. Vilagut G, Valderasa JM, Ferrera M, Garina O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 726-35.
31. Quitmann J, Bloemeke J, Silva N, Bullinger M, Witt S, Akkurt I, et al. Quality of life of short-statured children born small for gestational age or idiopathic growth hormone deficiency within 1 year of growth hormone treatment. *Front Pediatr* 2019; 7: 164.

# Programa de educación terapéutica en diabetes tipo 1 mediante gamificación

## Therapeutic education programme in type 1 diabetes through gamification

Zihortza Marzan Usandizaga<sup>1</sup>, Enara Salvador Moreno<sup>2</sup>, Ignacio Diez Lopez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Enfermera educadora en Diabetes. Asociación Gipuzkoana de Diabetes. Donostia, Gipuzkoa (España)*

<sup>2</sup> *Cirugía General. Hospital Goierri Alto Urola. Zumarraga, Gipuzkoa (España)*

<sup>3</sup> *Pediatría. Hospital Universitario Araba. UPV-EHU. Vitoria-Gasteiz, Araba (España)*

### Resumen

**Antecedentes.** El control metabólico está relacionado con el nivel de conocimiento sobre la diabetes. Para adquirir dichos conocimientos es fundamental la educación terapéutica en diabetes.

**Objetivos.** Diseñar un programa de educación terapéutica en diabetes basada en gamificación para personas con diabetes tipo 1 y familiares.

**Métodos.** Es un estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo. Se realizó una prueba piloto para valorar la utilidad, la aceptación y la mecánica del juego. El juego estaba dirigido a personas con diabetes y sus familias. Dicho juego consistía en 10 preguntas de tipo test. Cada pregunta estaba relacionada con una temática sobre diabetes. Las respuestas correctas puntuaban y con ello se elaboraba una clasificación. Al día siguiente se publicaban las respuestas correctas con una explicación. La duración de la prueba piloto fue de 3 semanas. Una vez terminado el juego se realizó la valoración de la misma.

**Resultados.** Participaron 126 personas, quienes en total jugaron 734 partidas, con una media de 5,83 partidas por personas y 48,93 participantes por día. El perfil que más se repitió fue mujer entre 36-50 años con diabetes. La media de acierto fue de 59,19 %  $\pm$  7,80. En la valoración realizada por los/as participantes, el juego tuvo una muy buena aceptación y les sirvieron para aprender, recordar y actualizar los conceptos sobre diabetes.

**Conclusiones.** Es un juego que puede influir positivamente en la gestión de la diabetes.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus, tipo 1, educación, gamificación.*

### Abstract

**Background.** The metabolic control of a patient with diabetes is usually related to their technical knowledge about the disease. To acquire this knowledge, diabetes education is essential.

**Methods.** We conducted an observational, descriptive, longitudinal, prospective study. A pilot test was carried out to evaluate the utility, acceptance and mechanics of the game, which is aimed at people with diabetes and their families. It consisted of 10 multiple choice questions, each of which was related to a topic about diabetes. Correct answers scored points that were used to develop a classification. The next day the correct answers were published with an explanation. The pilot test lasted 3 weeks and once the game was over, it was evaluated.

### Correspondencia:

Zihortza Marzan Usandizaga,  
Enfermera educadora en Diabetes,  
Asociación Gipuzkoana de Diabetes,  
Matxiategi 32-8-B, 20570, Donostia, Gipuzkoa, España  
E-mail: zihortz@hotmail.com  
E-mail: zihortza.marzanusandizaga@osakidetza.eus

**Results.** Altogether the 126 participants played a total of 734 games with an average of 5.83 games per person and 48.93 participants per day. The profile that was repeated the most was that of a woman between 36 and 50 years old with diabetes. The average rate of correct answers was  $59.19\% \pm 7.80$ . In the assessment made by the participants the game was very well accepted and helped them to learn, remember and update concepts related to diabetes.

**Conclusions.** It is a game that can have a positive influence on the management of diabetes.

**Key Words:** *Diabetes mellitus, type 1, education, gamification.*

## Introducción

La importancia de un buen control metabólico en la diabetes está suficientemente demostrada. El control metabólico, a su vez, está relacionado con el nivel de conocimiento sobre la diabetes <sup>(1)</sup>.

Para adquirir estos conocimientos es fundamental la educación terapéutica en diabetes. A pesar de la relación entre la educación terapéutica en diabetes y el control metabólico, desde la Federación Española de Diabetes <sup>(2)</sup> se pone de manifiesto que no todas las personas tienen acceso a una educación terapéutica en diabetes de calidad, individualizada y continuada en el tiempo.

Con la llegada de internet, se puede observar que hay nuevas fuentes para obtener información sobre diabetes. Así, el informe 'Necesidades no cubiertas de las personas con diabetes de tipo 1 en España' <sup>(3)</sup> recoge dónde suelen recurrir las personas con diabetes de tipo 1 para recabar información sobre la diabetes. En él se especifica que más del 12% utiliza internet o las redes sociales para obtener información.

Debido a la pandemia por COVID-19, la atención recibida por las personas con diabetes ha dado un gran vuelco porque las circunstancias desaconsejaban la atención presencial.

Este cambio en la atención ha tenido sus repercusiones negativas, porque la educación terapéutica en diabetes que recibía este grupo de personas se quedaba en segundo plano.

Para que las personas con diabetes y sus familiares vayan adquiriendo conocimientos es necesaria la educación terapéutica en diabetes. Y esta educación debe ser continuada para conseguir la motivación y la implicación en el seguimiento de la enfermedad de dichas personas <sup>(1)</sup>.

La motivación es una de las causas para el abandono de programas médicos o de rehabilitación <sup>(4)</sup>. Por ello es importante realizar un seguimiento de la educación terapéutica en diabetes para poder aumentar la motivación. Con este fin, y a su vez con el de que la educación terapéutica en diabetes sea más atractiva para el colectivo, es necesario indagar en nuevos formatos educativos que se adecuen a sus necesidades.

Todo ello aumenta los motivos para estudiar nuevos formatos. Esto sería uno de los retos de este proyecto, que se basa en adquirir conceptos sobre diabetes útiles para su manejo de forma fácil y divertida mediante la gamificación.

Se puede intuir que la educación basada en el juego puede ser útil y eficaz para este colectivo. Por ello, en este trabajo se pone en marcha el germen de un proyecto que puede mejorar los conocimientos y las habilidades de las personas con diabetes y así contribuir a mejorar su calidad de vida. Su objetivo es diseñar un programa de educación terapéutica en diabetes basado en la gamificación para personas con diabetes y sus familiares.

## Objetivo

Diseñar un programa de educación terapéutica en diabetes basado en la gamificación para personas con diabetes y sus familiares.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo, con personas con diabetes de tipo 1 y familiares de la Asociación Gipuzkoana de Diabetes (AGD) y seguidores de las redes sociales de la AGD y del Canal Diabetes.

## Descripción de la intervención

La idea final del proyecto radica en crear una aplicación para fomentar la educación terapéutica en diabetes basada en la gamificación. El fin del juego sería recordar, actualizar y aprender nuevos conceptos sobre la diabetes. El juego consiste en retar a la gente y de ahí el nombre del juego: '¿Cuánto sabes sobre diabetes?'

Dicho proyecto se divide en diferentes fases:

### *Fase 1: primer diseño del juego*

El objetivo de esta fase era realizar un estudio preliminar para crear un prototipo del juego.



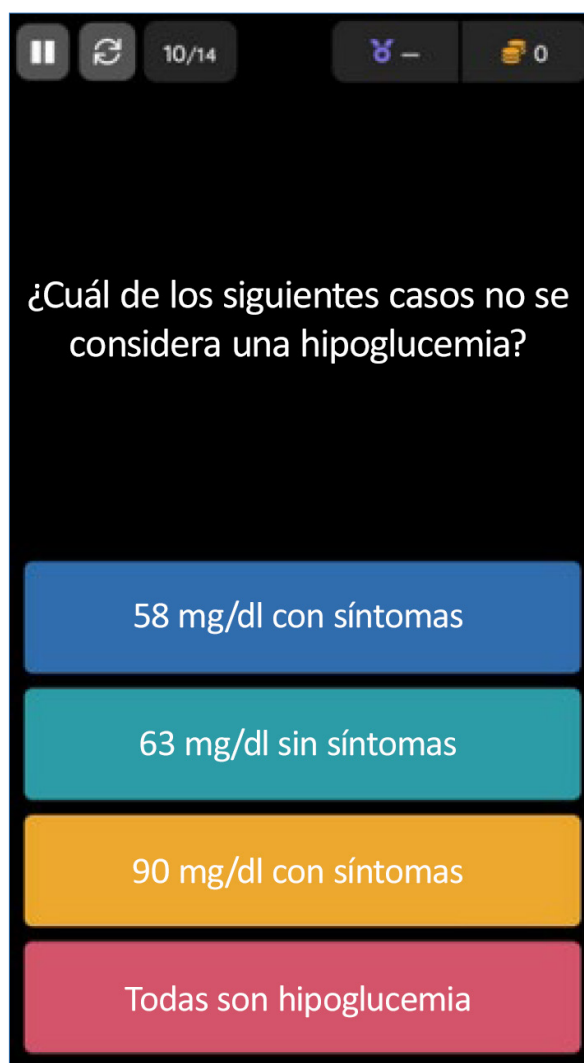


Figura 1. Ejemplo de una pregunta.

Se creó una serie de preguntas con cuatro posibles respuestas, de las cuales una era correcta (Figura 1). En concreto fueron 10 preguntas por cada día de juego. Cada pregunta correspondía a una temática sobre diabetes, que eran generalidades de la diabetes, alimentación, raciones, etiquetado nutricional, insulinas, sensores, hipoglucemias-hiperglucemias, ejercicio físico, enfermedades intercurrentes y celebraciones. Se crearon 15 cuestionarios diferentes para jugar durante tres semanas de lunes a viernes. Para ello se utiliza la versión gratuita de Quizizz.

Las fuentes bibliográficas consultadas para la creación de las preguntas fueron materiales publicados por diferentes laboratorios o personas especializadas en la diabetes utilizados habitualmente en las consultas de educación terapéutica en diabetes. Incluimos en las referencias bibliográficas algunas de las más relevantes <sup>(5-11)</sup>.

Cada cuestionario estaba disponible hasta las 24:00 horas de la noche del día correspondiente. En general tenían 30 segundos para responder cada pregunta, aunque en algunas se ampliaba ese tiempo debido a su dificultad. Cada participante podía jugar únicamente una vez y no tenía la posibilidad de volver a responder las preguntas que no acertaran.

Las preguntas bien contestadas y el tiempo empleado para cada respuesta puntuaban y, con esta puntuación, el programa realizaba una clasificación automáticamente.

Esta clasificación se utilizó para sortear dos lotes con material educativo sobre diabetes y material útil para el día a día de las personas con diabetes. Un lote se sorteó entre las personas que quedaron primero en la clasificación diaria. El segundo lote se sorteó entre todas las personas que participaron; para este sorteo, por cada jugada se conseguía un número para el sorteo.

Para hacer un estudio de la población que participó se añadieron cuatro preguntas sobre la identidad sexual, la edad, el tipo de relación con la diabetes y la identificación para poder evaluar la participación.

La edad recomendada para el juego era para mayores de 12 años, ya que a partir de esta edad se realiza la transferencia de responsabilidades del tratamiento y control de la diabetes y se fomenta la autonomía en su manejo <sup>(12)</sup>.

En cuanto a la pregunta sobre el tipo de relación que se tenía con la diabetes, se incluyeron las opciones de persona con diabetes de tipo 1 o 2, familiar o profesional sanitario. Aunque el juego estaba dirigido a personas con diabetes de tipo 1, se incluyeron estas opciones porque son las personas que podían seguir las redes sociales de la AGD y/o el Canal Diabetes.

Al día siguiente, se publicaba la retroalimentación (Figura 2). Para ello se realizaron carteles por cada pregunta con la versión gratuita del programa Canva. En ellos se podía ver la pregunta con la respuesta correcta, una breve explicación y la fuente de donde se sacó esa información, para poder consultar acerca de ese tema en los casos que así se quisiera.

### Fase 2: Prueba piloto

Con la prueba piloto se quería conocer la opinión de las personas con diabetes, familiares y personal sanitario que atiende al colectivo de las personas con diabetes. También daba la oportunidad de analizar a qué población se podía dirigir el proyecto final.



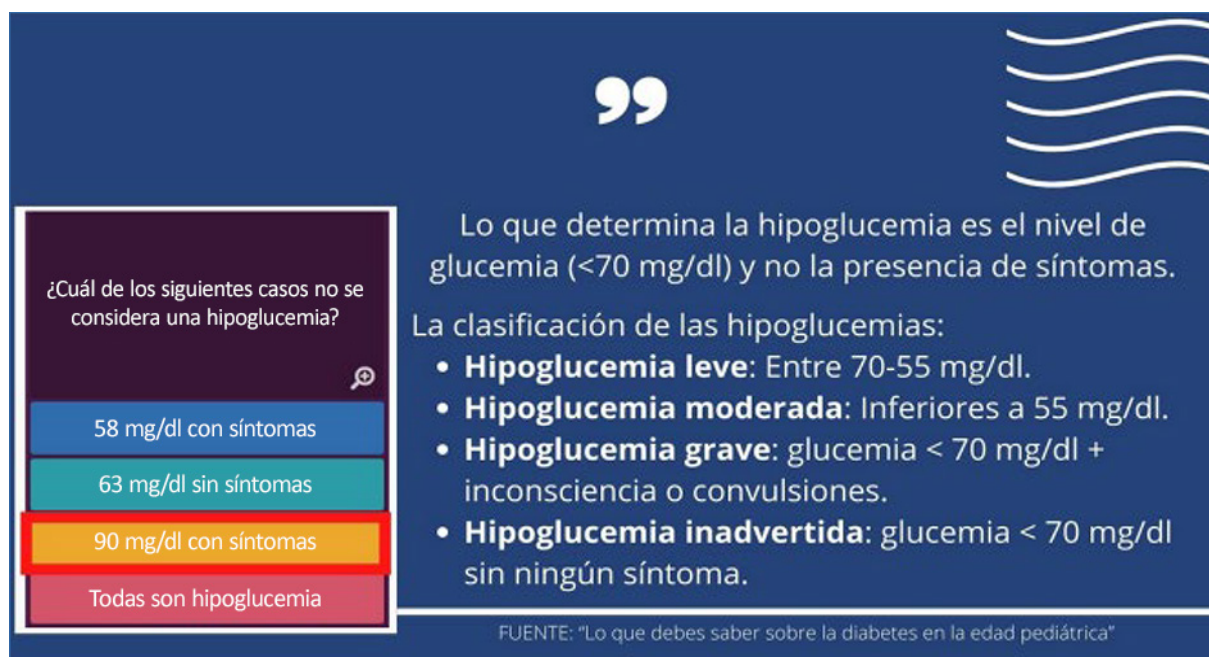


Figura 2. Ejemplo de una retroalimentación.

Una vez diseñado el juego se contactó con la persona responsable de la página web de Canal Diabetes y la AGD para valorar la posibilidad de lanzar el juego desde sus plataformas. Los dos entes estaban de acuerdo con la propuesta.

Una semana antes de comenzar con la intervención se difundió un vídeo con las instrucciones para participar y en qué consistía el juego. La promoción se realizó desde las redes sociales y la página web del Canal Diabetes y de la AGD.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la prueba piloto se realizó durante 3 semanas de lunes a viernes.

La primera semana del juego se lanzaba éste a primera hora de la mañana a través de la página web y las redes sociales del Canal Diabetes y la AGD, y a las personas asociadas a la AGD se les enviaba por WhatsApp y correo electrónico. Además, algunos de ellos, a su vez, lo enviaban a las personas que podían estar interesadas. A partir de la segunda semana, se adelantó el lanzamiento del juego a las 20:00 horas del día anterior, y así quedaba activo más de 24 horas.

En este juego no se planteaba ninguna medida para la protección de datos, ya que se daba por hecho que la participación en el juego implicaba una autorización implícita. Además, tampoco era necesario identificarse con el nombre verdadero, lo que facilitaba el anonimato.

### Fase 3.1: rediseñar el juego

Después de realizar el estudio preliminar, se creó un cuestionario ad hoc para conocer la opinión y la valoración de las personas que participaron. La mayoría de las preguntas se plantearon utilizando una escala de tipo Likert, con una puntuación comprendida entre el 1 y 5, en la que el 1 era la valoración más baja y el 5 la valoración más alta. Con este cuestionario se quería analizar qué aspectos del prototipo del juego eran los que gustaban y cuáles había que eliminar o cambiar para mejorar la aceptación del juego.

Este cuestionario se creó con el formulario Google y se envió por correo electrónico y WhatsApp a las personas asociadas de la AGD.

El germen se puso en marcha hasta este punto quedando pendientes las siguientes fases.

### Fase 3.2: rediseñar el juego

En esta fase habría que incorporar en el nuevo diseño del juego las aportaciones realizadas por las personas que hayan participado en la prueba piloto.

### Fase 4: crear la aplicación

Crear la aplicación.

### Fase 5: validar la aplicación

Validar con un grupo de expertos y con un grupo de personas a la que está dirigida la aplicación.

### Fase 6: puesta en marcha

Presentación del juego a los servicios de endocrinología y a las asociaciones de diabetes.

## Resultados

En la puesta en marcha del germen se recogieron 3 tipos de datos relacionados con:

- El perfil de las personas participantes según los datos obtenidos de las cuatro preguntas incorporadas en el juego.
- La participación y el porcentaje de aciertos en el juego según las descargas que proporciona el mismo programa Quizizz.
- La valoración del juego. Según el cuestionario *ad hoc* realizado después del juego.

De modo que el análisis de los datos se agrupó en cuatro apartados: la participación, el perfil de las personas que participaron, los informes del juego y, por último, la satisfacción con el juego.

## Participación

En total participaron 126 personas. Dichas personas jugaron en total 734 partidas, con una media de 5,83 jugadas por personas (Figura 3).

En cuanto a la participación diaria, fue variando día a día. El primer día es el que tuvo una participación mayor (75 personas). El número que menos participantes diarios hubo fue de 39 personas. La media diaria fue de 48,93 personas (Figura 4).

## Perfil de las personas que participaron

El análisis de las personas que jugaron permite identificar la población adecuada a la que se le puede dirigir el juego (Tabla 1). Para ello se han utilizado tres parámetros: identidad sexual, rango de edad y si esa persona tiene diabetes tipo 1 o 2, es familiar o es personal sanitario. Dos personas no respondieron a alguna de estas preguntas. A pesar de ello, según estos parámetros, el perfil principal fue una mujer entre 36 y 50 años con diabetes de tipo 1.

## Informes del juego

Cada día se lanzaba una pregunta por cada temática. En la Tabla 2 y la Figura 5 se recoge la media de los resultados por temática con la desviación estándar.

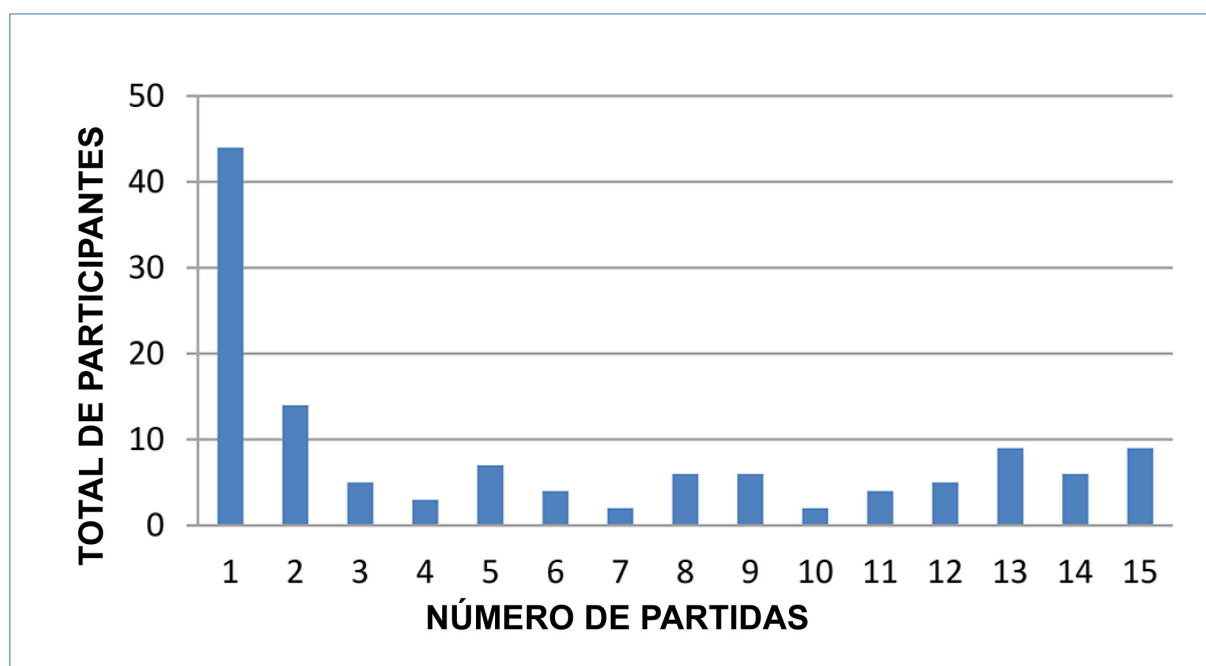


Figura 3. Total de personas distribuidas según la cantidad de partidas jugadas.

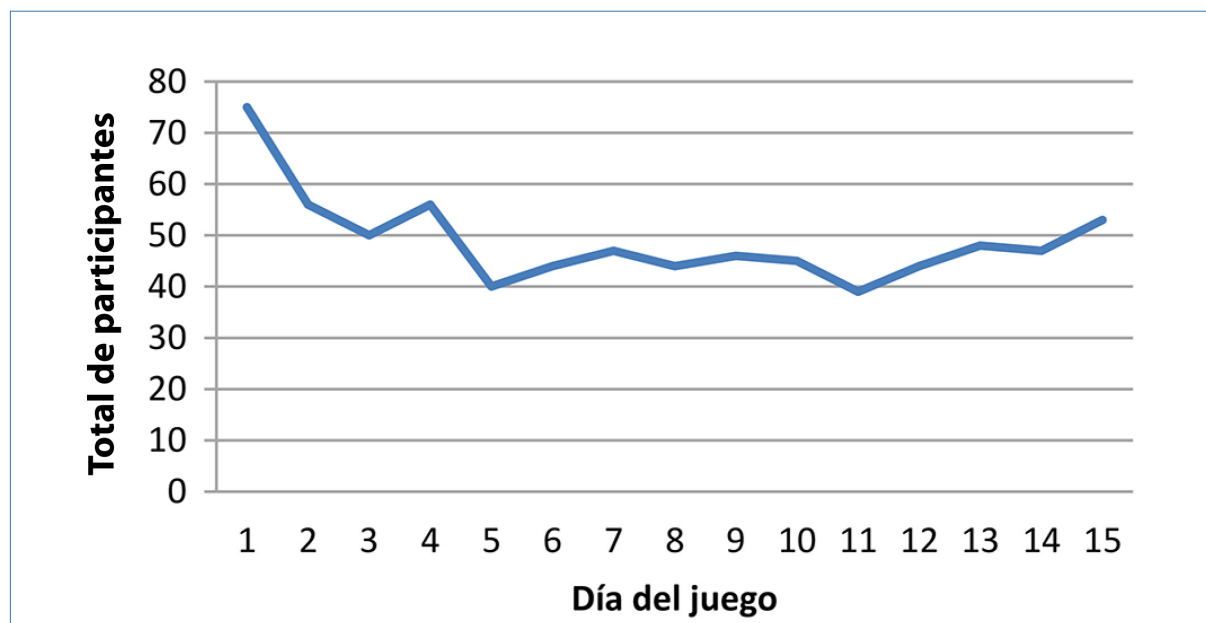


Figura 4. Participación diaria.

Habría que destacar que en la temática de raciones hubo tres días en los que la media de acierto no superó el 25%, la mayor entre todas las temáticas. En cambio, la temática donde el mayor porcentaje de aciertos no llegó al 50% fue la de ejercicio físico.

nario de satisfacción, el 64,7% eran mujeres; el 47,1% tenía entre 36 y 50 años; el 29,4%, entre 51 y 65 años; el 17,6%, entre 21 y 35 años; y el 5,9%, entre 12 y 20 años. Tres eran personal sanitario; 24, personas con diabetes; y siete, familiares.

### Satisfacción con el juego

En total se recogieron 34 respuestas de las 126 personas que habían jugado alguna vez. En cuanto al perfil de las personas que respondieron el cuestio-

### Valoración del juego:

Las preguntas que se deberían responder con la escala de tipo Likert se resumieron mediante la media de puntuación de cada ítem (Tabla 3).

Tabla 1. Perfil de las personas que han participado.

		CON DM1	CON DM2	FAMILIAR	PERSONAL SANITARIO	TOTAL
IDENTIDAD SEXUAL	MASCULINO	22 (28,98%)	1 (50,00%)	9 (30,00%)	2 (12,50%)	34 (27,42%)
	FEMENINO	54 (71,05%)	1 (50,00%)	21 (70,00%)	14 (87,50%)	90 (72,58%)
	OTROS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
RANGO DE EDAD	12-20	15 (19,74%)	0 (0%)	1 (3,33%)	0 (0%)	16 (12,90%)
	21-35	18 (23,68%)	1 (50,00%)	5 (16,67%)	8 (50,00%)	32 (25,81%)
	35-50	30 (39,47%)	0 (0%)	14 (46,67%)	4 (25,00%)	48 (38,71%)
	51-65	13 (17,11%)	1 (50,00%)	10 (33,33%)	4 (25,00%)	28 (22,58%)
	> 65	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TOTAL		76 (61,29%)	2 (1,61%)	30 (24,19%)	16 (12,90%)	124 (100%)

DM1: diabetes de tipo 1; DM2: diabetes de tipo 2.

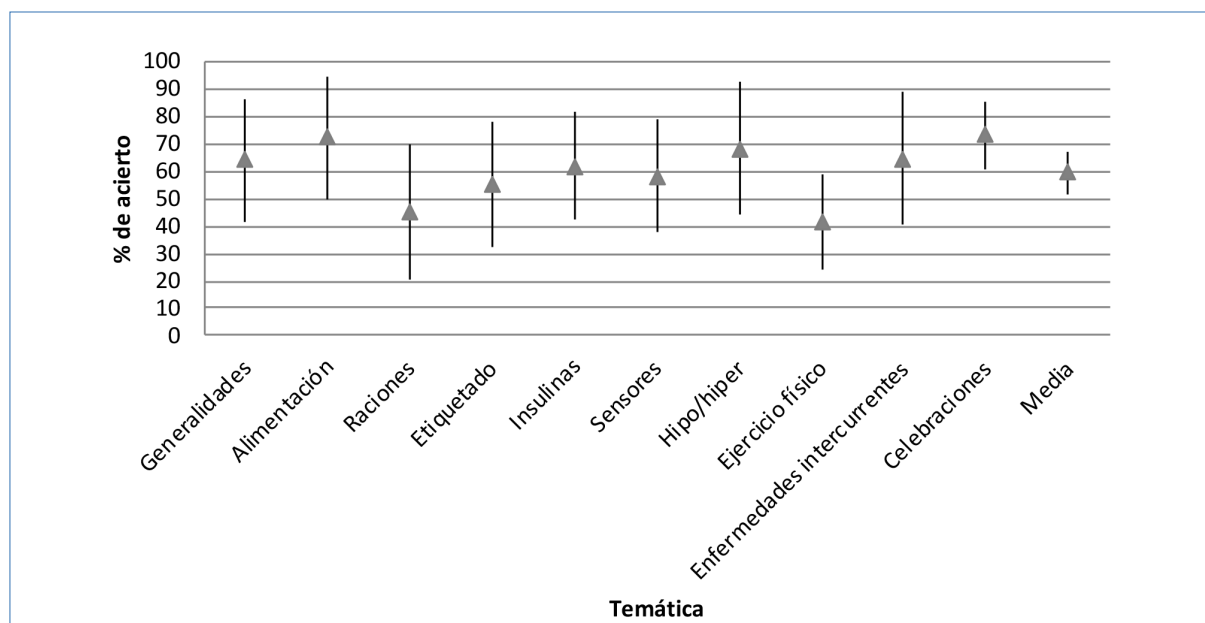


Figura 5. Porcentaje de los aciertos y DE en el juego.

Tabla 2. Porcentaje de los aciertos y la desviación estándar en el juego.

Temática	Media
Generalidades de la diabetes	63,85 % ± 22,35
Alimentación	71,99 % ± 22,47
Raciones	44,90 % ± 24,45
Etiquetado	54,85 % ± 22,81
Insulinas	61,71 % ± 19,73
Sensores	58,19 % ± 20,56
Hipoglucemia/hiperglucemia	68,18 % ± 23,80
Ejercicio físico	41,56 % ± 17,10
Enfermedades intercurrentes	64,46 % ± 23,81
Celebraciones	73,02 % ± 12,48
Media	59,19 % ± 7,80

En relación con la **cantidad de preguntas**, al 91,18% le pareció una cantidad correcta. Al preguntar por la cantidad de preguntas que pensaban que debería tener, la mayoría respondió que las mismas (ocho personas); tres personas dijeron que 10 preguntas; y otras tres personas dijeron que 15. Las propuestas defendidas por un persona fueron 5, 14, 15-20, 20 y 25 preguntas diarias. El resto no respondió a esta pregunta.

Otro parámetro estudiado ha sido la **duración del juego**. Según sus experiencias, al 76,47% le pareció correcta; al 17,65%, corta; y al 5,88%, que duró demasiados días. Entre las propuestas recogidas sobre qué duración les parecería la correcta, las

Tabla 3. Valoración del juego. Puntuación media obtenida utilizando una escala de tipo Likert sobre 5.

Pregunta	Media
Valoración general del juego	4,76
Límite de tiempo para las respuestas	4,03
Consulta de las respuestas razonadas	2,94
Practicidad de las respuestas razonadas	4,20
Influencia de la clasificación en la participación	4,35
Influencia del premio en la participación	4,06
Utilidad para aprender nuevos conceptos	4,29
Utilidad para recordar conceptos	4,09
Utilidad para actualizar conceptos	4,38
Aumenta la motivación	4,00
Adecuado para educar en diabetes (respondido por el personal sanitario)	4,68

respuestas fueron diversas. Algunos concretaron con días exactos: 5/7, 7, 10-15, 15, 20, dos semanas, un mes. Otros respondieron con más ambigüedad: 'bastante más'; 'más días, pero no tienen por qué ser seguidos, dos o tres días por semana y más semanas'; 'no se hace pesado, podía durar incluso más'; 'podría ser cada cierto tiempo'; 'tres veces al año'; y 'todo el año, dos veces por semana'.

Para valorar si otra edición podría tener más participación, se les preguntó si **invitarían a gente en las próximas ediciones**. El 90,32% respondió que sí; el 6,45%, que probablemente sí; y el 3,23%, a lo mejor. Nadie respondió 'no' o 'probablemente no'.

### Propuestas para el juego:

Para que el juego tenga éxito entre las personas con diabetes, era interesante conocer qué aspectos relacionados con él les habían resultado adecuados y cómo se podría mejorar para las próximas ediciones.

Teniendo en cuenta cómo puede influir el personal sanitario a la hora de animar a las personas con diabetes que atienden en sus consultas, se les preguntó cómo creían que se podría **facilitar el acceso o el enlace** del juego. Según las propuestas recogidas, las mejores opciones serían mediante la página web, por WhatsApp y automático con la aplicación.

Sin embargo, a las personas con diabetes y sus familiares, se les preguntó dónde deberían estar accesibles las **respuestas razonadas**. A 18 personas les resultaba más fácil acceder desde la misma aplicación, la página web era la mejor opción para 14 personas, el WhatsApp para 10 personas y las redes sociales para ocho personas.

Por último, se les realizó una pregunta abierta para conocer las **propuestas de mejora del juego**. A continuación se desglosan dichas respuestas: 'aumentar el tiempo por pregunta'; 'agrupar los temas por día'; 'contenido teórico inicial'; 'repetiendo periódicamente las preguntas que se contestan mal'; 'yo he jugado desde el móvil y no podía aumentar las fotos para poder ver, por ejemplo, las etiquetas con ingredientes para poder responder la pregunta'; 'llevo años gestionando diabetes con hemoglobinas buenas y las preguntas me han parecido difíciles, así que me ha motivado'; 'más temáticas de preguntas'; 'pudiendo ver la clasificación cuando quieras para ver el avance de los participantes'; 'menos largo en duración'; 'facilitando la corrección de los errores'; 'aumentando los premios'; 'poder ver las respuestas el mismo día al acabar el juego'; 'con finalistas'; 'hay preguntas largas y respuestas largas que por el corto tiempo para contestar no da tiempo de leer dos veces y pensar la respuesta'; 'yo entro por comodidad desde el móvil y debería verse todo la clasificación, como si fuera el resultado de una carrera'; 'preguntas relacionadas con los familiares de personas con diabetes, cómo actuar en determinadas situaciones, etc.'; 'observando el razonamiento de la respuesta correcta tras la respuesta dada por el participante'; 'podría haber más variación de preguntas y de tipos de diabetes, y añadir preguntas sobre la bomba, para que todos aprendan algo nuevo'; 'la clasificación no es clara, no se puede consultar después'; 'creo que una aplicación o una web sería más fácil que un enlace diferente todos los días'; 'alguna pregunta es muy larga y no da mucho tiempo para leer'; 'mezclando preguntas más genéricas con las más técnicas que ya aparecen'; 'explicando un poco el tema de las

raciones. Llevo ya tantos años que no me fijo en las raciones. Lo calculo por lo que veo en el plato'; o 'las fotos no las veía muy bien'.

### Limitaciones y posibles sesgos

Una de las limitaciones de este juego ha sido el formato. Al tener un formato digital, ha quedado patente la brecha digital.

No ha habido una distribución del enlace homogénea según el grupo de edad. Tampoco se ha podido controlar a cuántas personas ha sido enviado el enlace ni el porcentaje de personas que ha respondido, lo que deriva en causa de sesgo.

A la valoración del juego solamente respondió el 26,98% de las personas que jugaron en alguna ocasión, lo que conlleva otro sesgo.

### Discusión

En un principio se pensaba que la mayor parte de las personas que participarían sería el grupo de adolescentes. Sin embargo, se ha visto que este grupo ha sido el minoritario. No obstante, la valoración del juego ha sido muy positiva por parte de todos los grupos de edad. Por lo tanto, es un juego que se puede destinar a todo el colectivo de personas con diabetes de tipo 1, independientemente de la edad que tengan.

Para una buena valoración es importante una buena primera impresión. Para ello hay que tener en cuenta el diseño y que éste sea acorde con la edad a la que se dirige el juego. En los juegos en que la edad destinataria es amplia, no sería adecuado infantilizar el juego. En este sentido, en el estudio de Klaassen et al.<sup>(13)</sup> quedó patente la importancia que tiene detallar adecuadamente el grupo de edad a que se dirige. En él, las personas que habían participado en el estudio identificaban el juego con una audiencia mucho más joven. Estas mismas personas valoraban que el juego debía ser simple y sencillo de jugar.

Sin embargo, en el juego '¿Cuánto sabes sobre diabetes?', a pesar de la diferencia de edad entre los participantes, nadie realizó ningún comentario de este tipo, por lo que el diseño del juego puede ser adecuado para todo tipo de público. Tampoco nadie indicó que hubiera tenido dificultades a la hora de acceder al juego ni en la dinámica del juego.

Por tanto, para que una educación terapéutica en diabetes tenga un impacto positivo en las personas con diabetes, es imprescindible la aceptación de esa intervención. En un estudio<sup>(14)</sup> que analiza la educación terapéutica en diabetes a través del juego Kaizen, la aceptación por parte de las personas que participa-



ron está acorde con los resultados de este estudio. En la valoración del juego remarcan la alta aceptación del juego, al igual que en el presente análisis, donde el 79,41% de las personas valoró con la máxima puntuación el juego. En los dos estudios se subraya que la gamificación sirve como herramienta para educar sobre el autocuidado en diabetes.

Además de la repercusión que pueda tener la primera impresión y la aceptación, también es importante potenciar la motivación y la satisfacción entre las personas con diabetes. Para ello, la gamificación puede ser una herramienta útil. Así lo demuestra el juego realizado en los campamentos educativos organizados por la Asociación Navarra de Diabetes <sup>(15)</sup>, donde se realizaron cuatro actividades principales basadas en gamificación. El nivel de satisfacción general de los participantes con la metodología fue alto. Esta satisfacción puede aumentar la participación, tal como se expresó en los cuestionarios.

Otro aspecto que puede aumentar la participación es la motivación. En un estudio <sup>(16)</sup> donde se analizaron varios juegos digitales para la diabetes, se definen las características que pueden influir en la motivación: puntos, tablas de clasificación, logros/insignias, niveles, historias, metas, comentarios, recompensas, progreso y desafíos. En el juego '¿Cuánto sabes sobre diabetes?' están presentes algunas de estas características; por ejemplo, puntos, tablas de clasificación, recompensas y desafíos. Se preguntó en el cuestionario de satisfacción el impacto que pueden tener estas características, y los resultados son consistentes con el análisis de los juegos digitales.

En este sentido, a la mayoría de las personas les ha parecido que la clasificación favorece la participación, ya que permite desafiar a las otras personas que juegan. Esta disputa puede ser una de las causas que incentive la participación. En un estudio donde se analizaron diferentes aplicaciones gamificadas relacionadas con la diabetes de tipo 1, Alsaman et al <sup>(17)</sup> no encontraron en ninguna aplicación la interacción social, aunque en otros estudios donde se desafiaba a otras personas esa interacción se relacionaba con la mejora en el autocontrol de la diabetes.

Es fundamental que las personas con diabetes adquieran habilidades para mejorar su control. Por ello es importante el empoderamiento de las personas, que tendrán que basarse en información actualizada. Así lo han expresado las personas que han valorado el juego '¿Cuánto sabes sobre diabetes?', quienes han mencionado que les ha servido para aprender, recordar y actualizar conceptos sobre diabetes.

En este sentido, una revisión <sup>(18)</sup> donde se estudió cómo influían los juegos electrónicos y de mesa en la adquisición de conocimientos sobre diabetes re-

fuerza esta influencia. En ella llegan a la misma conclusión en una intervención que estaba dirigida a personas con diabetes de tipo 2. A pesar de que la mejoría de la hemoglobina glucosilada en las personas que participaron en esta intervención no era significativa, el empoderamiento sobre la enfermedad aumentó.

En este estudio se relacionó cómo los diferentes juegos de simulación para resolver problemas y situaciones relacionadas con la diabetes mejoraron el conocimiento y la resolución de problemas.

A pesar de que en este trabajo no se ha evaluado si el aumento en los conocimientos se ha visto reflejado en los cambios de comportamiento, la investigación en este campo demuestra que los conocimientos y las habilidades en gamificación se transfieren a través de elementos como la repetición, la retroalimentación y el entrenamiento <sup>(19)</sup>. Por lo tanto, se podría esperar que este juego tuviese un impacto positivo en la gestión de la diabetes.

Sin embargo, el estudio de Theng et al <sup>(20)</sup> observa que la utilización de videojuegos, la gamificación y los entornos virtuales tienen mayor influencia en el aumento de los conocimientos que en los cambios de comportamiento.

Aun así, en todos los casos se quiere promover la salud y mejorar la calidad de vida, como es el caso del juego 'Agente +014' <sup>(21)</sup>, que demostró ser útil para promover la salud y mejorar la calidad de vida de adolescentes como diabetes de tipo 1. Se realizó una valoración con los adolescentes, en la que expresaron que les ayudaría a mejorar sus cuidados y calidad de vida.

La mejora de la calidad de vida también puede influir en la autoestima de las personas con diabetes, que en algunas ocasiones suele estar resentida. Los hallazgos de la investigación de AlMarshedi et al <sup>(22)</sup> relacionan la gamificación con impulsar la autoestima de las personas con enfermedades crónicas. Otro elemento interesante que analiza es cómo algunas familias desempeñan un papel negativo e impiden a las personas con diabetes autocontrolarse adecuadamente. Por tanto, este juego podría ser una herramienta adecuada para superar esas barreras y poder conseguir habilidades para gestionar la diabetes.

Para poder conseguir esas habilidades es importante que el juego les ofrezca las herramientas necesarias para gestionar situaciones del día a día. En este sentido, en un estudio <sup>(23)</sup> sobre qué aspectos eran importantes para adolescentes con diabetes de tipo 1, se mencionaba la búsqueda de consejos. Aunque este juego no da oportunidad de pedir consejos, lo que se podría incluir en el juego es un apartado en el



que se podrían pedir consejos sobre cómo solucionar diferentes situaciones. Después se formularía ese consejo en forma de pregunta.

Para conocer la valoración del juego había que responder un cuestionario, que era voluntario. El tamaño de la muestra ha venido condicionado por la propia idiosincrasia del trabajo. Únicamente el 26,98% de las personas que participaron en el juego respondió dicho cuestionario. Para próximas ocasiones habría que valorar alguna metodología para aumentar la representación.

En la prueba piloto no se planteó ninguna medida para la protección de datos y la mera participación implicaba la autorización implícita. Como punto de mejora para la creación de la aplicación, al inicio del juego habrá que pedir una autorización explícita, donde se explicaría lo que implica registrarse en el juego y para qué se utilizarían los datos obtenidos del juego.

## Conclusiones

Es un juego que ha tenido buena aceptación entre las personas con diabetes y su entorno. Dichas personas han considerado que puede influir positivamente en la gestión de su enfermedad. Sin embargo, su valoración se ha realizado con una muestra pequeña.

Aun así, se necesitan más estudios centrados en el impacto que puede tener este tipo de juegos en los cambios de comportamiento y en el manejo de la diabetes.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran 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. Alonso Martín DE, Roldán Martín MB, Álvarez Gómez MÁ, Yelmo Valverde R, Martín-Frías M, Alonso Blanco M, et al. Impact of diabetes education on type 1 diabetes mellitus control in children. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(10):536-42.

2. Maderuelo M. Una herramienta fundamental. *En2d*. 2020;94:4-2.
3. Federación de Diabéticos Españoles. Necesidades no cubiertas de las personas con diabetes tipo 1 en España. Valencia: FEDE; 2019.
4. Ávila de Tomás JF, Justel FB, Beijinho do Rosario RF. El e-paciente. *FMC*. 2013;20(10):602-7.
5. Serafin M. Diabetes tipo 1 y deporte. 2020. URL: [https://www.diguan.es/wp-content/uploads/2020/11/AAFF-SANOFI-Diabetes-y-deporte\\_3ed\\_interactivo.pdf](https://www.diguan.es/wp-content/uploads/2020/11/AAFF-SANOFI-Diabetes-y-deporte_3ed_interactivo.pdf). Consultado el 30 de enero de 2021.
6. Arroyo Díez FJ, Bahillo Curieses MP, Clemente León M, Conde Barreiro S, Ferrer Lozano Marta, Leiva Gea I, et al. Lo que debes saber sobre la diabetes en la edad pediátrica. 2019. URL: [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Lo\\_que\\_debes\\_saber\\_sobre\\_la\\_diabetes\\_en\\_la\\_edad\\_pediatica.pdf](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Lo_que_debes_saber_sobre_la_diabetes_en_la_edad_pediatica.pdf). Consultado el 30 de enero de 2021.
7. Murillo S. La alimentación de tus niños con diabetes. Madrid: AESAN; 2008.
8. Ceñal González-Fierro MJ, Jiménez Cortés R, Naveira Carabel M. Guía de alimentación para el niño y el joven con diabetes de tipo 1. ¡A comer! Móstoles: ASCENSIA; 2007.
9. Dujovne Kohan IL, Sanhonorato Vázquez J. Vivir con diabetes. Madrid: SED; 2020.
10. Murillo S. Tabla de Raciones de Hidratos de Carbono. Fundación para la diabetes. 2013. URL: [https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones\\_ficheros/71/TABLAHC.pdf](https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/71/TABLAHC.pdf). Consultado el 25 de enero de 2021.
11. Llobet M. Contar hidratos de carbono guía práctica. 3 ed. 2018.
12. Bande Rodríguez C, Hierro Illanes MV, Lorente Armendáriz I, Menéndez Cuervo P, Pica Montesinos S, Valverde Torreguitart M, et al. Programas estructurados de educación terapéutica. SED. 2020. URL: [https://www.sediabetes.org/consensos\\_guias\\_reco/guia-de-los-programas-estructurados-en-educacion-terapeutica/](https://www.sediabetes.org/consensos_guias_reco/guia-de-los-programas-estructurados-en-educacion-terapeutica/). Consultado el 25 de enero de 2021.
13. Klaassen R, Bul KCM, Op Den Akker R, Van Der Burg GJ, Kato PM, Di Bitonto P. Design and evaluation of a pervasive coaching and gamification platform for young diabetes patients. *Sensors*. 2018;18(2):1-27.

14. Talley MH, Ogle N, Wingo N, Roche C, Willig J. Kaizen: interactive gaming for diabetes patient education. *Games Health J.* 2019;8(6):423-31.
15. Marzan Usandizaga Z, Bujanda Sainz de Murieta A, Lekuona Irigoyen A. Impacto de actividades educativas basadas en gamificación en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(Expec Cong 1):132.
16. Kamel Boulos MN, Gammon S, Dixon MC, MacRury SM, Fergusson MJ, Rodrigues FM, et al. Digital games for type 1 and type 2 diabetes: Underpinning theory with three illustrative examples. *JMIR.* 2015;3(1):e3.
17. Alsalman D, Ali ZMB, Alnosaier ZF, Alotaibi NA, Alanzi TM. Gamification for diabetes type 1 management: A review of the features of free apps in google play and app stores. *J Multidiscip Healthc.* 2020;13:425-32.
18. Martos-Cabrera MB, Membrive-Jiménez MJ, Suleiman-Martos N, Mota-Romero E, Cañadas-De la Fuente GA, Gómez-Urquiza JL, et al. Games and health education for diabetes control: a systematic review with meta-analysis. *Healthcare.* 2020;8(4):399.
19. Asadzandi S, Sedghi S, Bigdeli S, Sanjari M, Sanjari M. A systematized review on diabetes gamification. *Med J Islam Repub Iran.* 2020;34(1):1-15.
20. Theng YL, Lee JWY, Patinadan P V, Foo SSB. The use of videogames, gamification, and virtual environments in the self-management of diabetes: a systematic review of evidence. *Games Health J.* 2015;4(5):352-61.
21. García ME. Gamificación aplicada a la Educación para la Salud de adolescentes con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 [tesis doctoral]. Universidad de Valencia; 2019. Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/71696>.
22. AlMarshedi A, Wills G, Ranchhod A. Gamifying self-management of chronic illnesses: A mixed-methods study. *JMIR.* 2016;4(2):e14.
23. Ye CY, Jeppson TC, Kleinmaus EM, Kliem HM, Schopp JM, Cox ED. Outcomes that matter to teens with type 1 diabetes. *Diabetes Educ.* 2017;176(3):139-48.

# Impacto del confinamiento por la pandemia COVID-19 en el control de la diabetes mellitus de tipo 1 en población pediátrica

## Impact of COVID-19 pandemic lockdown on metabolic control of type 1 diabetes mellitus in a paediatric population

Nuria López Barrena, Belén Sagastizabal Cardelús, Adriana Eldabe Díez, Pilar Carpintero López, Andrés José Alcaraz Romero

*Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid (España)*

### Resumen

**Introducción.** En este estudio se muestra el impacto que el confinamiento impuesto ante la pandemia de la COVID-19 ha tenido sobre los pacientes diabéticos de tipo 1 menores de 16 años seguidos en la consulta de endocrinología infantil de un hospital de tercer nivel.

El objetivo de este estudio es analizar los cambios producidos en el control metabólico de estos pacientes durante el período de confinamiento.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal sobre 56 pacientes diabéticos de tipo 1 en tratamiento con insulina cuyo seguimiento se ha llevado a cabo en un hospital terciario. Para ello, se realizó una comparación de diferentes parámetros (hemoglobina glicosilada, datos de monitorización de glucosa, dosis de insulina diaria, edad, sexo, ejercicio, etc.) entre un período de tres meses antes del confinamiento y un período de tiempo igual después de éste.

**Resultados.** Los resultados mostraron tras el confinamiento una disminución significativa de los niveles

de hemoglobina glicosilada (preconfinamiento,  $7,02 \pm 0,85$ , frente a posconfinamiento,  $6,63 \pm 0,63$ ;  $p < 0,001$ ), tiempo en rango (preconfinamiento,  $64,7 \pm 15,1$ , frente a posconfinamiento,  $71,4 \pm 13,2$ ;  $p = 0,002$ ) y tiempo en hiperglucemia (preconfinamiento,  $29,3 \pm 14,7$ , frente a posconfinamiento,  $24,5 \pm 13,3$ ;  $p = 0,010$ ), sin cambios en el tiempo en hipoglucemia. También se objetivó un aumento de las necesidades de insulina (preconfinamiento,  $40,1 \pm 23$ , frente a posconfinamiento,  $46 \pm 23,9$ ;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas asociadas a la edad, el sexo ni el tipo de administración de insulina.

**Conclusiones.** El control glucémico mejoró en los niños con diabetes mellitus de tipo 1 durante el período de confinamiento debido a la pandemia de la COVID-19.

**Palabras clave:** *confinamiento, diabetes, niños, COVID-19, control metabólico, hemoglobina glicosilada, insulina.*

### Abstract

**Introduction.** This study shows the impact that the lockdown imposed because of the coronavirus pandemic has had on type 1 diabetic patients under 16 years of age followed up in the paediatric endocrinology service of a tertiary hospital.

The objective was to analyse the metabolic control in these patients during the lockdown period.

### Correspondencia:

Correspondencia para Nuria López Barrena, Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Hospital de Getafe, 28905, Getafe, Madrid, España, Tel: 660336625  
E-mail: nlbarrena@hotmail.com  
E-mail: nlopezb@salud.madrid.org

**Material and methods.** An observational, descriptive, retrospective and longitudinal study was conducted on 56 type 1 diabetic patients on insulin treatment and followed up in a tertiary hospital. To do so, a comparison of different parameters (glycosylated haemoglobin, glucose monitoring data, daily insulin dose, age, sex, exercise, etc.) was carried out over a period of 3 months before confinement and an equal period of time after it.

**Results.** The results showed a significant improvement in the following parameters after lockdown: glycosylated haemoglobin (before lockdown  $7.02 \pm 0.85$  vs. after lockdown  $6.63 \pm 0.63$ ;  $p < 0.001$ ), time in range (before lockdown  $64.7 \pm 15.1$  vs. after lockdown  $71.4 \pm 13.2$ ;  $p = 0.002$ ) and time above range (before lockdown  $29.3 \pm 14.7$  vs. after lockdown  $24.5 \pm 13.3$ ;  $p = 0.010$ ). Time below range glucose remained unchanged. Insulin requirements also increased (before lockdown  $40.1 \pm 23$  vs. after lockdown  $46 \pm 23.9$ ,  $p < 0.001$ ). There were no significant differences associated with age, sex or type of insulin administration.

**Conclusions.** Glycaemic control improved in children with type 1 diabetes during the lockdown period due to the COVID-19 pandemic.

**Key words:** *lockdown, diabetes, children, COVID-19, metabolic control, glycosylated haemoglobin, insulin.*

## Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por un déficit de insulina pancreática secundaria a la destrucción inmunomediada de las células  $\beta$  pancreáticas. Un mal control crónico de la enfermedad puede dar lugar a lesiones cardiovasculares, retinopatía y nefropatía. Es, por tanto, fundamental un buen control glucémico, para lo que resultan esenciales la conjunción de varios factores, incluyendo la correcta administración de insulino terapia, la monitorización de la glucemia, el control dietético y la práctica de ejercicio<sup>(1)</sup>.

Desde principios de marzo de 2020, la mayoría de los territorios a nivel mundial implementaron un confinamiento estricto en respuesta a la pandemia provocada por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>(2,3)</sup>. En nuestro país, el confinamiento se extendió tres meses, de marzo a junio de 2020. El confinamiento y las posteriores prácticas de distanciamiento social, que, en algunos casos, significaron un aislamiento total, provocaron un cambio importante en las rutinas de la vida diaria de las personas. Durante este período se evidenció que

las personas se volvieron menos activas físicamente y consumieron con frecuencia una dieta nutricionalmente desequilibrada<sup>(2)</sup>. Algunos autores han demostrado un peor control de varias patologías crónicas en relación con los mencionados cambios en la vida diaria de los pacientes<sup>(4-7)</sup>.

Como la diabetes mellitus de tipo 1 es una enfermedad crónica cuyo control, como hemos comentado, depende del autocuidado y de la práctica de ejercicio, se ha postulado que los pacientes con esta patología puedan tener un peor control tras el período del confinamiento<sup>(8)</sup>. Por otro lado, se ha propuesto que la acción de la COVID-19 sobre los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 podría provocar, *per-se*, una peor función de la célula  $\beta$  pancreática<sup>(9)</sup>. Así, cabría hipotetizar que estos pacientes podrían tener un peor control y mayores complicaciones durante la pandemia. Los pocos estudios que existen actualmente al respecto han arrojado resultados no concluyentes<sup>(10,11)</sup>, con muy escasos datos en población pediátrica.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es describir el efecto del período del confinamiento por la pandemia del coronavirus en el control metabólico de diabetes mellitus de tipo 1 en población pediátrica.

## Material y métodos

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva unicéntrico, en un hospital universitario de tercer nivel. En el centro disponemos de una unidad específica de endocrinología pediátrica, incluyendo la presencia de personal de enfermería dedicado en exclusiva a la educación diabetológica y la posibilidad de aplicar tecnología de monitorización de glucosa de forma telemática.

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes menores de 16 años con diabetes mellitus de tipo 1 en tratamiento con insulina y que estuvieran en seguimiento en nuestro centro al menos desde diciembre de 2019.

Se excluyó a los pacientes con diagnóstico o inicio de tratamiento con insulina menos tres meses antes del inicio del confinamiento o tras éste, pacientes no seguidos en nuestro centro previamente, quienes hubieran recibido tratamientos que alteraran el metabolismo glucémico (corticoides sistémicos) o quienes hubieran tenido un cambio reciente en la monitorización glucémica en los tres meses previos al confinamiento.

Se recogieron datos de forma retrospectiva a través de la historia clínica electrónica del hospital, incluyendo variables sociodemográficas, antropométricas (peso y talla), tiempo de evolución de la enfer-

edad, patología autoinmune asociada, de estilo de vida (horas semanales de ejercicio físico), analíticas (hemoglobina glicosilada [HbA1c]), terapia de insulino terapia (múltiples dosis o infusión subcutánea continua de insulina), y dosis total diaria de insulina (UI/día) y ajustada por peso (UI/kg/día). Igualmente, también se recogieron los datos descargados desde las plataformas de monitorización *flash* o continua de glucosa (tiempo en rango, tiempo en hipoglucemia y tiempo en hiperglucemia). Se consideró glucemia en rango si ésta se situaba entre 70 y 180 mg/dL, hiperglucemia por encima de 180 mg/dL e hipoglucemia por debajo de 70 mg/dL. Se registraron los parámetros mencionados en dos momentos, pre- y posconfinamiento.

El resultado primario del estudio fue el cambio en la HbA1c pre y posconfinamiento. Se incluyeron como resultados secundarios cambios en los parámetros de monitorización de glucosa, necesidades de insulina, índice de sensibilidad y cambios del control metabólico en distintos subgrupos de pacientes.

Las variables cualitativas se presentan en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas, como media y desviación estándar si presentan distribución normal, o como mediana (p25-p75) si no la presentan. La comprobación de la normalidad de las variables cuantitativas se hizo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de datos pareados antes y después del período de confinamiento se utilizó la prueba de la *t* de Student para variables cuantitativas si la distribución era normal y la prueba de Wilcoxon si no lo era. Para la

comparación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de  $\chi^2$  y la corrección exacta de Fisher si era necesario. Se utilizó el programa estadístico SPSS y se consideraron estadísticamente significativos los valores de *p* bilaterales inferiores a 0,05.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación y medicamentos del hospital. Dado el carácter retrospectivo del estudio, en el que se usaron exclusivamente datos ya generados y anonimizados, no fue necesario el consentimiento informado.

## Resultados

Se revisó a 68 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus de tipo 1 que estaban en seguimiento en nuestro centro desde diciembre de 2019 y disponían de sistemas de monitorización *flash* o continua de la glucemia. Doce pacientes fueron excluidos del estudio por diversos motivos (pérdida de seguimiento por paso a consulta de adultos, inicio en los tres meses previos al período de confinamiento y cambio de tratamiento en los tres meses previos a este período), por lo que finalmente el estudio se asienta sobre una muestra de 56 pacientes.

### Descripción de la muestra de estudio

La [tabla 1](#) resume las características basales de los pacientes incluidos. De los 56 pacientes, el 42,9% eran mujeres y el 57,1%, varones, con una edad comprendida entre los 3 y los 16 años, con una me-

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio antes del período de observación.

<b>Sexo</b>	Mujer	24 (42,9)
	Varón	32 (57,1)
<b>Edad (años)</b>		11,5 ± 3,3
<b>Peso (kg)</b>		42,7 ± 5,8
<b>Dosis diaria de insulina (UI/día)</b>		40,1 ± 23,0
<b>Dosis de insulina diaria por peso (UI/kg/día)</b>		0,85 [0,65-1,10]
<b>Índice de sensibilidad (mg/dL)</b>		64,5 ± 43,4
<b>Patología asociada</b>		12 (21,4)
	Enfermedad celíaca	4
	Tiroiditis autoinmune	5
	Dermatitis atópica	3

Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje) y las cuantitativas como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

**Tabla 2.** Comparación del control glucémico antes y después del confinamiento. Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y se compararon mediante la prueba *t* de Student para muestras relacionadas. Las variables que siguieron una distribución no normal se expresan mediante mediana (rango intercuartílico) y se compararon mediante la prueba de Wilcoxon. HbA1c: hemoglobina glucosilada.

	Antes del confinamiento	Después del confinamiento	Valor de <i>p</i>
<b>HbA1c (%)</b>	7,02 $\pm$ 0,85	6,63 $\pm$ 0,63	<0,001
<b>Tiempo en rango (%)</b>	64,7 $\pm$ 15,1	71,4 $\pm$ 13,2	0,002
<b>Tiempo en hiperglucemia (%)</b>	29,3 $\pm$ 14,7	24,5 $\pm$ 13,3	0,010
<b>Tiempo en hipoglucemia (%)</b>	6,0 $\pm$ 4,5	4,8 $\pm$ 4,3	0,395
<b>Insulina diaria administrada (UI/día)</b>	40,1 $\pm$ 23,0	46,0 $\pm$ 23,9	0,001
<b>Insulina diaria administrada por peso (UI/kg/día)*</b>	0,85 (0,65-1,10)	0,98 (0,71-1,21)	0,037*
<b>Índice de sensibilidad (mg/dL)</b>	64,5 $\pm$ 43,4	50,9 $\pm$ 34,8	<0,001

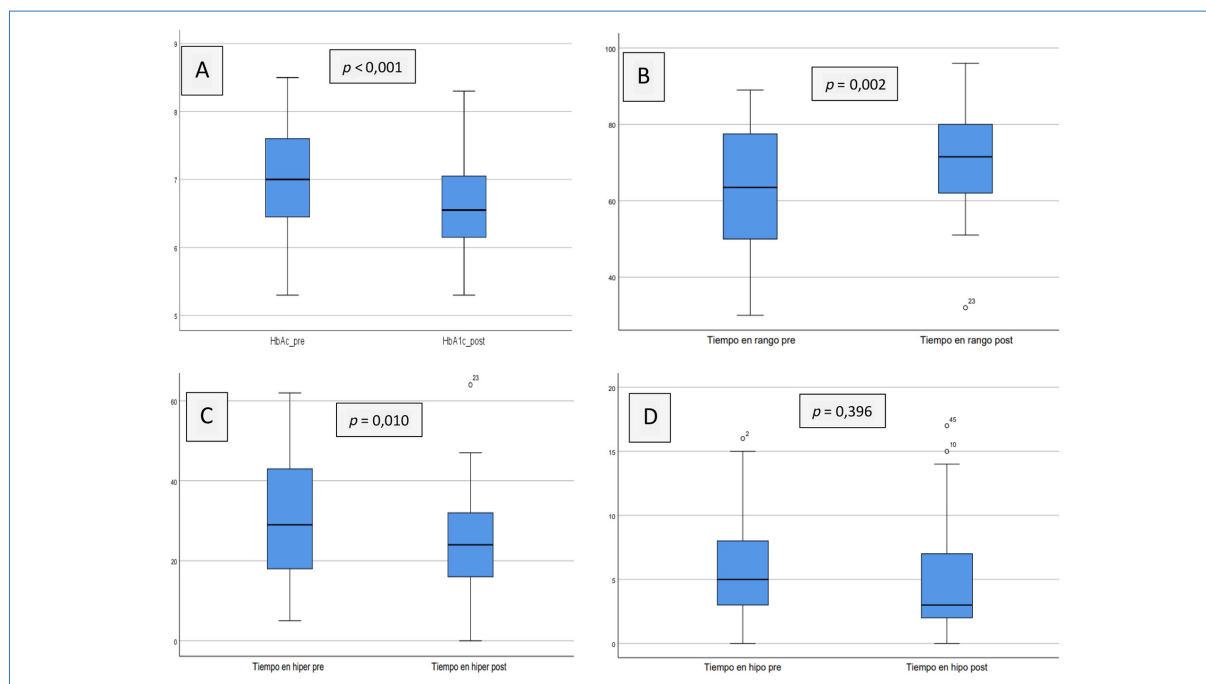
\*La insulina diaria ajustada al peso demostró una distribución no normal en el test de Kolmogorov-Smirnov.

día de 11,5 años ( $\pm$  3,3 desviaciones estándar). De los 56 pacientes, 12 (21,4%) presentaban alguna comorbilidad: cuatro, enfermedad celíaca; cinco, tiroiditis autoinmune; y tres, dermatitis atópica.

Durante el período de confinamiento, ninguno de los sujetos sometidos a estudio comenzó con nuevas patologías de base autoinmune.

### Variación de los valores de HbA1c

En el momento de inicio del confinamiento, la media de la HbA1c fue de 7,02  $\pm$  0,85. Tras el confinamiento fue de 6,63  $\pm$  0,63, por lo que se observó un descenso significativo de 0,39 (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 0,18-0,6;  $p$  < 0,001) en los valores de la HbA1c (Tabla 2, Figura 1).



**Figura 1.** Gráficas de caja de barras que representan el control glucémico antes y después del confinamiento, incluyendo la hemoglobina glucosilada (fig. 1A), el tiempo en rango (fig. 1B), el tiempo en hiperglucemia (fig. 1C) y el tiempo en hipoglucemia (fig. 1D).



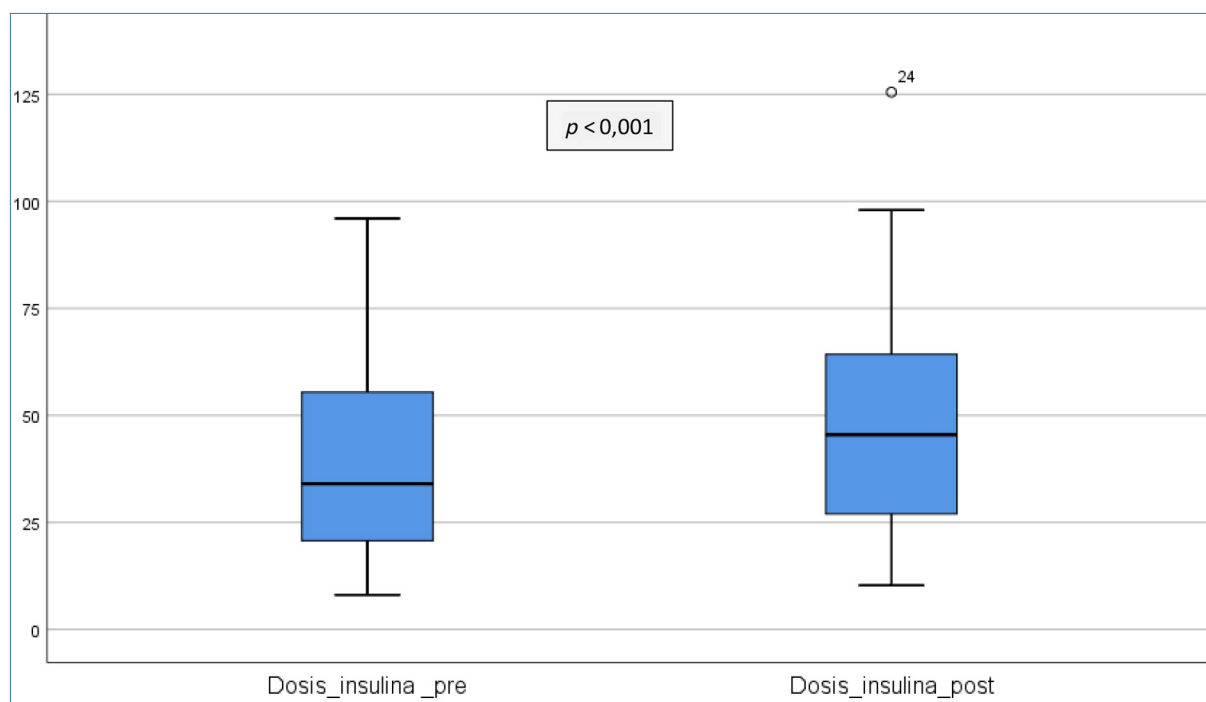


Figura 2. Dosis de insulina diaria administrada antes y después del confinamiento.

#### Variación de los valores de monitorización de la glucosa

De los 56 pacientes estudiados, 40 disponían de datos de monitorización *flash* o continua de glucosa durante el período estudiado. Se recogieron dichos datos y se observó que, tras el confinamiento, hubo una mejora en los perfiles glucémicos (Tabla 2, Figura 1): aumento del tiempo en rango del 6,7% (IC 95%: 2,7-10,8%;  $p = 0,002$ ) y disminución del tiempo en hiperglucemia del 5,3% (IC 95%: 1,3-9,3%;  $p = 0,010$ ). No hubo diferencias significativas en el tiempo en hipoglucemia; disminución del 0,7% [IC 95% (-0,9)-2,4%;  $p = 0,395$ ].

#### Variación de los valores de insulina diaria administrada

Antes del período de confinamiento, las unidades de insulina diaria administrada fueron de  $40,1 \pm 23,0$ . Tras el confinamiento fueron de  $46,0 \pm 23,9$ , lo que corresponde a un aumento de 5,9 UI/día (IC 95%: 2,9-8,9;  $p < 0,001$ ; Tabla 2, Figura 2). Las unidades diarias por kilogramos de peso también aumentaron de manera estadísticamente significativa: mediana de UI/kg/día preconfinamiento, 0,85 (rango intercuartílico 0,65-1,10), frente a posconfinamiento, 0,98 (rango intercuartílico 0,71-1,21);  $p = 0,037$ . Hay que destacar que estas últimas variables presentaron una distribución no normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Además, el índice de sensibilidad disminuyó 13,5 mg/dL (IC 95%: 7,1-20;  $p < 0,001$ ; Tabla 2).

#### Diferencia de HbA1c por edad

En el análisis de subgrupos por edad, se objetivó que tanto los pacientes menores de 10 años ( $n = 17$ ) como los mayores ( $n = 39$ ) disminuyeron la HbA1c después del confinamiento, sin objetivarse diferencias entre grupos ( $p = 0,227$ ; Tabla 3).

#### Diferencia de HbA1c por sexo

Del total de pacientes, 24 eran mujeres y 32 eran varones. Se comprobó que tanto los varones como las mujeres disminuyeron la HbA1c tras el confinamiento. Los varones disminuyeron la media de la HbA1c un 0,5%, mientras que las mujeres sólo un 0,2%; sin embargo, al comparar ambos grupos, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p = 0,504$ ; Tabla 3).

#### Variación de los niveles de HbA1c en relación con el método de administración de la insulina

De los 56 pacientes estudiados, 39 se administraban la insulina en bolos y 17 eran portadores de una bomba de insulina permanente. Ambos grupos disminuyeron la media de la HbA1c un 0,3 y un 0,4%, respectivamente. Por lo tanto, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la variación de los niveles de HbA1c pre y posconfinamiento en relación con la modalidad de tratamiento seguido ( $p = 0,708$ ; Tabla 3).

**Tabla 3.** Comparación de los valores de la HbA1c (media  $\pm$  desviación estándar) antes y después del confinamiento en relación con la edad, el sexo y la modalidad de administración de insulina. HbA1C: hemoglobina glucosilada.

	HbA1C preconfinamiento	HbA1C posconfinamiento	Valor de $p^*$
<b>Por edad</b>			0,227
<10 años	7,0 $\pm$ 0,86	6,6 $\pm$ 0,68	
$\geq$ 10 años	7,0 $\pm$ 0,86	6,7 $\pm$ 0,62	
<b>Por sexo</b>			0,504
Mujer	7,0 $\pm$ 0,72	6,8 $\pm$ 0,70	
Varón	7,0 $\pm$ 0,95	6,5 $\pm$ 0,55	
<b>Tipo de tratamiento</b>			0,708
Bolos	7,0 $\pm$ 0,92	6,7 $\pm$ 0,64	
Bomba	6,9 $\pm$ 0,70	6,5 $\pm$ 0,60	

\*Valor de  $p$  del análisis de medidas repetidas de la diferencia de la HbA1C entre grupos de edad, sexo y tipo de tratamiento.

### Variación de los niveles de HbA1c en relación con el ejercicio físico realizado en el confinamiento

Los sujetos se clasificaron según si durante la cuarentena realizaron más, igual o menos ejercicio que antes de ella. La mayoría (51 sujetos) realizó menos ejercicio durante la cuarentena, mientras que sólo tres de los pacientes declararon realizar más ejercicio. Dado el pequeño número de pacientes que realizaron mayor actividad física, no fue posible realizar comparaciones del control metabólico entre los que hicieron más o menos ejercicio.

### Discusión

En este trabajo, pretendemos evaluar la influencia del confinamiento en el control metabólico de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1. El principal hallazgo del estudio es la constatación de un mejor control posconfinamiento respecto al preconfinamiento, en términos de HbA1c, tiempo en rango y tiempo en hiperglucemia. Este mejor control no se vio influenciado según la edad, el sexo ni la forma de administración de insulina de los pacientes.

En los primeros meses del confinamiento se hipotetizó que los pacientes con diabetes podrían ver empeorado su control metabólico por diversas causas, incluyendo una mayor ingesta e inactividad física, patrones de sueño irregular, aumento de la ansiedad y dificultad en acceder a la atención sanitaria por la sobrecarga del sistema<sup>(12-14)</sup>. De hecho, se ha comprobado cómo el confinamiento empeoró el control de diversas patologías crónicas<sup>(6,7)</sup>, incluyendo la diabetes mellitus de tipo 2 debido a los mismos factores antes mencionados<sup>(4)</sup>. Además, el aislamiento social tuvo un impacto muy negativo en la actividad física<sup>(15)</sup>, lo que en otros estudios se ha

relacionado con un empeoramiento del perfil metabólico<sup>(16,17)</sup>. Asimismo, los pacientes mostraron un alto grado de preocupación y ansiedad, lo que se ha visto que puede afectar al cumplimiento y la adherencia a las recomendaciones en patologías crónicas<sup>(18)</sup>.

A pesar de lo previo, de forma sorprendente, hemos constatado que nuestros pacientes mostraron un mejor control tras el confinamiento. Objetivamos una mejoría en la HbA1c, el tiempo en rango y el tiempo en hiperglucemia. Esta mejoría del control metabólico se mostró en diversos grupos de edad (menor y mayor de 10 años), sexo y forma de administración de insulina (bomba y múltiples dosis) por igual. Cabe destacar que, junto con estos descensos en la HbA1c y tiempo en hiperglucemia, no se observó un aumento del tiempo en hipoglucemia. Varios autores han constatado resultados parecidos en población adulta con diabetes mellitus de tipo 1<sup>(4,14,19,20)</sup>. Sin embargo, hasta ahora, los datos disponibles en población pediátrica eran escasos y sólo habían mostrado que no había empeoramiento<sup>(21-23)</sup>. Los datos arrojados por nuestro trabajo corroboran el sorprendente efecto beneficioso del confinamiento en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus de tipo 1.

El motivo por el cual los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 consiguieron un mejor control metabólico todavía se desconoce. Algunos autores han hipotetizado sobre la mayor atención a su enfermedad por considerarse ésta de riesgo para la COVID-19<sup>(13,24,25)</sup>. En población pediátrica, también se ha propuesto que una atención más continua de los padres (en parte por su menor carga laboral en este período) podría haber favorecido una mejor y más correcta administración de la pauta de insulina, junto con una mejor planificación de las comidas<sup>(13,24)</sup>. Un dato a favor de esta hipótesis es la

mayor cantidad de insulina que se administraron nuestros pacientes tras el confinamiento, sin verse un incremento en las hipoglucemias.

Por otro lado, aunque, como hemos mencionado, el limitado acceso a las consultas externas ha sido un factor favorecedor de peor control de patologías crónicas<sup>(4)</sup>, en nuestro caso, la actividad fundamental de teleconsulta y educación diabetológica se mantuvo siempre a pleno rendimiento. Ello ha podido influir en el buen control de nuestros pacientes, como también han visto otros autores<sup>(26)</sup>.

Nuestro trabajo es un estudio unicéntrico retrospectivo y presenta las limitaciones asociadas a este tipo de diseño. Además, nuestro trabajo presenta otra serie de limitaciones. En primer lugar, el bajo tamaño muestral nos impidió hacer comparaciones en subgrupos más específicos (por ejemplo, en función de los cambios en la actividad física). En segundo lugar, incluimos a pacientes con dispositivos de monitorización de glucosa con capacidad telemática y en un medio que mantuvo las teleconsultas de forma habitual, por lo que la validez de nuestros hallazgos en otros contextos puede ser limitada. En tercer lugar, no incluimos mediciones de la HbA1c ni descargas de monitorización de glucosa más allá de los tres meses posconfinamiento, por lo que se desconoce si estos cambios positivos se mantuvieron en el tiempo. Son necesarios estudios más amplios y con mayor tiempo de seguimiento, que, además, incluyan a pacientes en distintos medios, para comprobar si nuestros resultados son generalizables a otros escenarios.

En conclusión, en nuestros pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, hemos observado una mejoría a corto plazo en los valores de la HbA1c, tiempo en rango y tiempo en hiperglucemia, sin empeoramiento del tiempo en hipoglucemia, que podría estar relacionado con una más estricta administración de la insulina por una mayor vigilancia en el domicilio. Sin embargo, son necesarios más estudios para comprobar si esta mejoría se mantiene a largo plazo, así como para revelar los factores que inducen este mejor control.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran 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. American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1), p. S163-82.
2. Zhang SX, Wang Y, Rauch A, Wei F. Unprecedented disruption of lives and work: Health, distress and life satisfaction of working adults in China one month into the COVID-19 outbreak. *Psychiatry Res*. 2020;288:112958.
3. Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR. Towards controlling the pandemic. *Lancet*. 2020;395:1315.
4. Eberle C, Stichling S. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):1-8.
5. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Heal*. 2020;17:1729.
6. Khoshdel-Rad N, Zahmatkesh E, Shpichka A, Timashev P, Vosough M. Outbreak of chronic renal failure: will this be a delayed heritage of COVID-19? *J Nephrol*. 2021;34(1):3-5.
7. Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC, Garcimartín A, Sampedro-Núñez MA, Dávalos A, et al. COVID-19 lockdown and changes of the dietary pattern and physical activity habits in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2020;12(8):1-16.
8. Trevisani V, Bruzzi P, Madeo SF, Cattini U, Luccaccioni L, Predieri B, et al. COVID-19 and type 1 diabetes: Concerns and challenges. *Acta Biomed*. 2020;91(3):1-6.
9. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complications*. 2020;34(9):107637.
10. Verma A, Rajput R, Verma S, Balania VKB, Jangra B. Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(5):1213-6.
11. Barchetta I, Cimini FA, Bertocchini L, Ceccarelli V, Spaccarotella M, Baroni MG, et al. Effects of work status changes and perceived stress on glycaemic control in individuals with type 1 dia-

- betes during COVID-19 lockdown in Italy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108513.
12. Beato-Víbora PI. RETRACTED: No deleterious effect of lockdown due to COVID-19 pandemic on glycaemic control, measured by glucose monitoring, in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020;[Online ahead of print].
13. Capaldo B, Annuzzi G, Creanza A, Giglio C, De Angelis R, Lupoli R, et al. Blood glucose control during lockdown for COVID-19: CGM metrics in Italian adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(8):e88-9.
14. Bonora BM, Boscari F, Avogaro A, Bruttomesso D, Fadini GP. Glycaemic control among people with type 1 diabetes during lockdown for the SARS-CoV-2 outbreak in Italy. *Diabetes Ther.* 2020;11(6):1369-79.
15. Celis-Morales C, Salas-Bravo C, Yáñez A, Castillo M. Inactividad física y sedentarismo. La otra cara de los efectos secundarios de la pandemia de COVID-19. *Rev Med Chil.* 2020;148(6):885-6.
16. Coker RH, Hays NP, Williams RH, Wolfe RR, Evans WJ. Bed rest promotes reductions in walking speed, functional parameters, and aerobic fitness in older, healthy adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(1):91-6.
17. Olsen RH, Krogh-Madsen R. Metabolic responses to reduced daily steps. *JAMA.* 2014;4-6.
18. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttrop M, Maglione M, McGlynn EA, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2011;26(10):1175-82.
19. Prabhu Navis J, Leelarathna L, Mubita W, Urwin A, Rutter MK, Schofield J, et al. Impact of COVID-19 lockdown on flash and real-time glucose sensor users with type 1 diabetes in England. *Acta Diabetol.* 2021;58(2):231-7.
20. Aragona M, Rodia C, Bertolotto A, Campi F, Coppelli A, Giannarelli R, et al. Type 1 diabetes and COVID-19: The 'lockdown effect'. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108468.
21. Di Dalmazi G, Maltoni G, Bongiorno C, Tucci L, DI Natale V, Moscatiello S, et al. Comparison of the effects of lockdown due to COVID-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: CGM study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(2):e001664.
22. Brener A, Mazor-Aronovitch K, Rachmiel M, Levek N, Barash G, Pinhas-Hamiel O, et al. Lessons learned from the continuous glucose monitoring metrics in pediatric patients with type 1 diabetes under COVID-19 lockdown. *Acta Diabetol.* 2020;57(12):1511-7.
23. Christoforidis A, Kavoura E, Nemtsa A, Pappa K, Dimitriadou M. Coronavirus lockdown effect on type 1 diabetes management on children wearing insulin pump equipped with continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108307.
24. Garofolo M, Aragona M, Rodia C, Falcetta P, Bertolotto A, Campi F, et al. Glycaemic control during the lockdown for COVID-19 in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;180:109066.
25. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11-30.
26. Alharthi SK, Alyusuf EY, Alguwaihes AM, Al-fadda A, Al-Sofiani ME. The impact of a prolonged lockdown and use of telemedicine on glycemic control in people with type 1 diabetes during the COVID-19 outbreak in Saudi Arabia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;173:108682.

# Nuevas tecnologías y nuevos retos en la diabetes en la edad pediátrica

## New technologies and new challenges in diabetes in the paediatric age

Blanca Guijo Alonso, Khusama Alkadi Fernández, Rosa Yelmo Valverde, Victoria Pérez Repiso, Beatriz García Cuartero

*Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (España)*

### Resumen

La necesidad de mejorar el cuidado de la diabetes, unida a la expansión del mundo tecnológico, ha resultado en nuevos avances en este sentido. Esto ha facilitado, un control más estricto de la enfermedad en las personas con diabetes mellitus de tipo 1, con especial importancia durante la edad pediátrica. La monitorización de glucosa se ha convertido en una herramienta clave para el control glucémico. En cuanto a la administración de insulina, hemos avanzado desde los sistemas tradicionales a las nuevas plumas de insulinas inteligentes, capaces de mejorar la adherencia al tratamiento. Pero sin duda, ha sido la monitorización continua de glucosa intersticial (MCG) la herramienta clave en esta evolución, contribuyendo a la implementación de los sistemas híbridos de asa cerrada, que permiten automatizar la dosificación de insulina combinando la MCG y la terapia con infusión subcutánea continua de insulina a través de un algoritmo que simula un funcionamiento más próximo a lo que sería la perfección de la actividad pancreática. Con todo ello, se ha logrado una mejora en el control metabólico, una disminución de la carga de la diabetes y una mayor calidad de vida. Sin embargo, este cambio hacia los dispositivos tecnológicos, también supone un reto tanto para pacientes y familiares como para profesionales sanitarios, que precisarán de una formación especializada y en continua actualización.

**Palabras clave:** *diabetes mellitus, Tipo 1 (DM1), monitorización continua de glucosa (MCG), sistemas híbridos avanzados de asa cerrada (AHCL), avances tecnológicos en diabetes*

### Abstract

The need to improve diabetes care, together with the progress made in the world of technology, has led to new important advances in this field. This has made it easier to accomplish a stricter control of diabetes, especially during the paediatric age. Glucose monitoring has become crucial for glycaemic control. As regards insulin administration, the main modifications have been the shift from traditional systems to new smart insulin pens, capable of improving therapy adherence. Without a doubt, the main progress in this evolution has been continuous glucose monitoring (CGM), which contributes to the implementation of hybrid closed-loop systems, through an algorithm that attempts to simulate the activity of the pancreas as closely as possible. All this has resulted in better metabolic control, a decrease in the burden of diabetes and an improved quality of life. However, it also represents a challenge for patients and their relatives as well as for health professionals, who will require specialised and continuously updated training.

### Correspondencia:

Beatriz García Cuartero,  
Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica,  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España  
bgcuartero@salud.madrid.org

**Key Words:** *Diabetes mellitus, Type 1 (DM1), Continuous Glucose Monitoring (CGM), Advanced Hybrid Closed-Loop Systems (AHCL), Technology advances in diabetes*



## Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una afección endocrina crónica relacionada con la deficiencia de insulina, que resulta de la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. Durante la edad pediátrica, la variabilidad glucémica y los cambios de requerimientos de insulina suponen un reto diario para las personas con diabetes <sup>(1)</sup>. La necesidad de mejorar el cuidado de la diabetes, unida a la adaptación de los jóvenes al mundo de la tecnología, ha impulsado una extensa investigación de nuevos dispositivos aplicados a la diabetes en los últimos años.

Sin duda, los avances tecnológicos, en particular en los últimos 10 años, han supuesto un salto cualitativo en el manejo de la enfermedad, tanto en la optimización del control metabólico como en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Sin embargo, esto también conlleva un gran reto tanto para el profesional sanitario como para los pacientes y sus familias, haciendo necesario programas más extensos y complejos de educación diabetológica, y una continua puesta al día.

Es necesario un control metabólico más preciso de la diabetes desde la infancia con el fin de evitar complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y lograr optimizar la calidad de vida de los pacientes <sup>(2-4)</sup>.

El objetivo de este artículo es revisar los avances en el control de la glucosa y en la administración de insulina, particularmente en los sistemas híbridos que combinan ambos para automatizar la administración de insulina.

## Sistemas de medición de glucosa

En las tres últimas décadas, se han mejorado los métodos de control de la glucosa: desde el análisis de orina antes de la década de los ochenta hasta el autocontrol de las concentraciones de glucosa en la sangre con un medidor de glucosa en sangre portátil, introducido en 1978, y la monitorización continua de la glucosa, introducida en 1999 <sup>(5)</sup>.

## Monitorización de la glucosa

La introducción de la monitorización continua de la glucosa intersticial (MCG) ha sido quizá el avance con mayor impacto en el control del paciente con diabetes, en particular en pediatría, y permite dejar poco a poco de lado los controles de glucemia capilar.

Estos dispositivos incluyen un sensor desechable que mide la concentración de glucosa en el líquido

intersticial y un transmisor que almacena los valores de glucosa o los envía a un receptor, móvil o reloj inteligente, y potencialmente a la nube. La concentración de glucosa en el líquido intersticial, por lo general, se aproxima a la glucosa en la sangre, particularmente cuando los valores son estables, con un retraso de las concentraciones de glucosa en la sangre de aproximadamente cuatro minutos de promedio en dispositivos de MCG <sup>(6)</sup>.

Dos ensayos aleatorizados presentaron resultados ya en 2019 en la reunión de la Asociación Estadounidense de Diabetes, en los que se demostró la eficacia del uso de la MCG para reducir la hiperglucemia, la hipoglucemia o ambas, en niños menores de 8 años (NCT02912728) y en adolescentes y adultos jóvenes de 14 a 24 años (NCT03263494). Datos recientes han demostrado que el uso de la MCG en tiempo real reduce la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y aumenta el tiempo en rango en adolescentes y adultos jóvenes y, en niños menores de 8 años, se asocia con un menor riesgo de hipoglucemia <sup>(7-9)</sup>. Existe una fuerte relación entre la frecuencia de la monitorización de la glucosa en la sangre y el control glucémico <sup>(9-14)</sup>. Según las recomendaciones de la Asociación Estadounidense de Diabetes en la última reunión de 2022, los niveles de glucosa de todos los niños y adolescentes con diabetes de tipo 1 deben determinarse 6-10 veces al día mediante glucosa en la sangre o MCG (grado de evidencia B). Asimismo, se debería ofrecer monitorización continua de glucosa en tiempo real o escaneada intermitente para el control de la diabetes en jóvenes con diabetes que son capaces de usar el dispositivo de manera segura, ya sea autosuficiente o con cuidadores <sup>(15)</sup>.

Los sensores de MCG en tiempo real incluyen el Dexcom G6® y la nueva versión Dexcom G7® que combina en el mismo diseño sensor y transmisor (Dexcom, San Diego, CA, EE. UU.); ambos realizan mediciones cada cinco minutos y tienen la posibilidad de establecer alarmas predictivas, además de las alarmas en hiper- o hipoglucemia, así como la opción de compartir datos con los cuidadores. En comparación con estos, Dexcom One® tiene una conectividad más accesible a la MCG en tiempo real, con mediciones cada cinco minutos, pero sin alarmas predictivas, con la peculiaridad de que requiere un teléfono móvil compatible y sin posibilidad de compartir datos con los cuidadores por el momento. De la mano de Medtronic, los sensores Guardian Sensor 3® y la reciente versión actualizada Guardian Sensor 4® (Medtronic, Northridge, CA, EE. UU.), tienen tanto alarmas predictivas como en hiper- o hipoglucemia. El sistema Eversense® (Senseonics, Germantown MD, EE. UU.) tiene un sensor que se implanta de forma quirúrgica completamente debajo de la piel <sup>(5)</sup>. Hasta el momento, Abbott FreeStyle Libre® (Abbott Diabetes Care, Alameda,

CA, EE. UU.) disponía de una variación de MCG a demanda 'sistema Flash', en los que la medición de glucosa se realiza mediante escaneo intermitente. Sin embargo, desde abril de 2022 está disponible en España la última versión de la casa comercial, FreeStyle Libre 3®, que eleva la tecnología a la funcionalidad completa de MCG, porque no requiere ningún escaneo de sensor para proporcionar lecturas de glucosa minuto a minuto, aunque no dispone de alarmas predictivas (Tabla 1).

### Sistemas de administración de insulina

El mayor reto en el tratamiento de la diabetes con insulina es simular el perfecto funcionamiento del páncreas.

La mayoría de las personas con DM1 recibe insulina a través de múltiples dosis diarias, lo que implica una insulina basal de acción prolongada y una insulina de acción rápida que se administra en forma de bolos con las comidas, o mediante infusión subcutánea continua de insulina, comúnmente llamada terapia con bomba de insulina. A pesar de los numerosos avances tecnológicos en los últimos años, la forma de administración de la insulina, sin embargo, no ha variado y continúa siendo subcutánea hoy en día, por lo que los dispositivos para la administración son de gran importancia. Las plumas de insulina han evolucionado sólo durante las últimas décadas (las plumas duraderas y reutilizables y las precargadas desechables) y, más recientemente, se han desarrollado las plumas de insulina inteligen-

tes, con mayor precisión de dosificación y mejora de la adherencia <sup>(16)</sup>.

Uno de los mayores problemas de la vía subcutánea es que puede provocar dolor y molestias en el paciente, lo que impacta negativamente en la adherencia terapéutica. Además, los complejos horarios que deben seguir las personas con diabetes para imitar la secreción fisiológica de insulina representan un obstáculo vital que aún debe abordarse. Para ello, se han explorado otras vías de administración, entre ellas, la ruta intranasal, disponible en una preparación de insulina inhalada, con evidencia de su seguridad, ya que los efectos adversos, como la hipoglucemia, fueron prácticamente inexistentes, pero se ha usado muy poco <sup>(17)</sup>. También se han realizado estudios con insulina oral con resultados equivalentes al tratamiento estándar; sin embargo, han presentado problemas metodológicos de validez interna y externa <sup>(18)</sup>.

Se están estudiando otras alternativas, como las insulinas semanales con un régimen de titulación sencillo, con una mejora en la adherencia y en el control glucémico <sup>(19)</sup>. El desarrollo de insulinas hepatoselectivas podría reducir el riesgo de hipoglucemia, sin detrimento para el control metabólico <sup>(20)</sup>. Aún en líneas de investigación, las insulinas sensibles a la glucosa podrían suponer otro gran avance en la terapia insulínica <sup>(21,22)</sup>.

Actualmente, el hecho de contar con insulinas de acción ultrarrápida como Fiasp® (Faster aspart, aprobada por Unión Europea para niños mayores

Tabla 1. Características de los sistemas de monitorización de glucosa.

	Dexcom®G6	Dexcom® G7	Guardian Connect t/ Sensor 3 (Medtronic®)	Guardian Connect/ Sensor 4 (Medtronic®)	Eversense (Senseonics®)	Freestyle Libre 2 (Abbott®)	Freestyle Libre 3 (Abbott®)
<b>Tipo de sensor</b>	Monitor continuo de glucosa	Monitor continuo de glucosa	Monitor continuo de glucosa	Monitor continuo de glucosa	Monitor continuo de glucosa	Escaneo intermitente	Monitor continuo de glucosa
<b>Localización</b>	Inserción subcutánea	Inserción subcutánea	Inserción subcutánea	Inserción subcutánea	Implante subcutáneo (cirugía)	Inserción subcutánea	Inserción subcutánea
<b>Vida media</b>	10 días	14-15 días	7 días	7 días	180 días (UE)	14 días	14 días
<b>Calibración</b>	No	No	2/día	No	2/día	No	No
<b>Alarmas y alertas</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta y baja opcionales	Alarmas opcionales
<b>Compartir datos</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

de un año en septiembre de 2019) y Lyumjev™<sup>®</sup> (insulina lispro ultrarrápida, URLi, aprobada en EE.UU. en junio de 2020), tanto para el tratamiento con múltiples dosis diarias como con bombas de insulina, permiten mejorar el control glucémico posprandial <sup>(23)</sup>.

### Plumas de insulina inteligentes, 'smart pen'

Uno de los problemas clave para los pacientes con DM1 tratados con múltiples dosis diarias es la falta de adherencia al tratamiento por omisión de dosis o administración a destiempo <sup>(24,25)</sup>. Además, el hecho de no disponer de información acerca de la insulina activa puede provocar la superposición de bolos y, con ello, favorecer la hipoglucemia.

Estos sistemas son plumas de insulina digitales conectadas que transmiten automáticamente información sobre la hora y la cantidad de insulina administrada al dispositivo móvil del usuario, y pueden recordar la dosis de insulina, así como ayudar a calcular el bolo. Los datos clínicos se transfieren a través de Bluetooth a una aplicación disponible para teléfonos inteligentes <sup>(16)</sup>. Suponen una herramienta de gran utilidad no sólo para el paciente, sino también para el profesional sanitario, que puede recopilar información y colaborar en la toma de decisiones con el paciente.

El primer estudio de resultados clínicos con una pluma de insulina inteligente se documentó en 2020 <sup>(26)</sup>. Esta investigación se llevó a cabo en Suecia e indicó que, entre los pacientes con DM1 que usaban plumas de insulina inteligentes, los resultados clínicos mejoraron, incluso con costes más bajos en comparación con la atención estándar. Lo que es aún más importante, esta y otras investigaciones destacan el potencial beneficio de las plumas de insulina inteligentes en el control glucémico, y en la disminución de la variabilidad glucémica y del olvido de bolos <sup>(26,27)</sup>.

En 2017, la primera pluma inteligente de insulina del mundo fue aprobada por la Food and Drug Administration en EE. UU., InPen™<sup>®</sup> (Companion Medical, San Diego, Ca, EE. UU.) que empleaba Bluetooth<sup>®</sup>, y en noviembre de 2020, Medtronic lanzó una nueva versión que combina la pluma con una aplicación para teléfono inteligente que registra y almacena los datos de inyecciones de insulina, e incluso es capaz de recomendar dosis, así como de mostrar la glucemia y los datos relacionados en la aplicación <sup>(16)</sup>. Posteriormente, surgieron en el mercado varias plumas de insulina inteligentes nuevas, ESYSTA<sup>®</sup> (Emperra), PendiQ 2.0<sup>®</sup> (PendiQ) y NovoPen<sup>®</sup> Echo Plus (Novo Nordisk).

Hasta ahora, las plumas estaban diseñadas para usarlas con análogos de acción rápida. Sin embargo, se prevé que, a lo largo de este año 2022, Novo Nordisk ponga a disposición de los pacientes NovoPen<sup>®</sup> 6 para la administración del análogo de acción prolongada Tresiba<sup>®</sup> (Novo Nordisk) (Tabla 2).

### Terapia con infusión subcutánea de insulina (ISCI)

La terapia con bomba de insulina lleva disponible más de 40 años. La mayoría de las bombas de insulina requiere un catéter desde la bomba hasta el sitio de infusión, pero existe una alternativa (bomba parche) en la que la insulina se administra directamente desde una cápsula adherida a la piel, con un equipo de infusión integrado o muy corto. La tecnología de la terapia con infusión subcutánea continua de insulina ha mejorado en numerosos aspectos, incluida la capacidad de programar múltiples tasas basales diferentes durante el día y la noche, y administrar bolos de insulina en las comidas con diferentes patrones, como bolos duales, cuadrados o extendidos <sup>(28)</sup>.

La efectividad de la terapia con bomba de insulina frente a múltiples dosis diarias ha sido objeto de debate durante muchos años <sup>(28)</sup>. Una de las evidencias más sólidas de la eficacia de la terapia con bomba proviene de una metarregresión del tamaño medio del efecto (diferencia de HbA1c o índice de tasa de hipoglucemia grave) entre estas dos técnicas. Este estudio mostró que la terapia con bomba de insulina tuvo un efecto beneficioso en la reducción de las concentraciones de HbA1c, particularmente en pacientes con HbA1c elevadas, y en la frecuencia de hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave y/o frecuente <sup>(29)</sup>.

Aunque la terapia con infusión subcutánea continua de insulina es segura, teóricamente, podría aumentar el riesgo de cetosis y cetoacidosis diabética por problemas con el equipo de infusión (desalojo y oclusión), y, por lo tanto, éstos deben reconocerse y manejarse de forma precoz <sup>(5,11)</sup>. Las barreras más comunes para la aceptación de la terapia con bomba en niños y adolescentes son las preocupaciones sobre la interferencia física del dispositivo, la efectividad terapéutica y la carga financiera que puede suponer en algunos casos <sup>(15)</sup>. De cara a un futuro, es necesario investigar alternativas de mejora y otras opciones que logren dar respuesta a las cuestiones no solventadas por la tecnología disponible en el momento actual.

Tabla 2. Plumas inteligentes.

	NovoPen Echo Plus	NovoPen 6	InPen	Pendiq 2.0	ESYSTA BT Pen
<b>Insulina</b>	Humalog®, NovoRapid®, Fiasp®	NR penfill®	NR penfill®	Todas salvo NPH y premezclas	Todas salvo NPH y premezclas
<b>Dosificación</b>	0,5 UI	1 UI	0,5 UI	0,1 UI	1 UI
<b>Dosis máxima</b>	30 UI	60 UI	30 UI	60 UI	60 UI
<b>Información de insulina activa</b>	No	No	Sí	No	No
<b>Información de la última dosis de la insulina</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Conectividad con MCG</b>	Firmados acuerdos globales	Firmados acuerdos globales	Sí	No	No
<b>Integración con Libreview</b>	Sí	Sí	No	No	No
<b>Calculador de bolos</b>	No	No	Sí	No	No
<b>Conectividad</b>	NFC	NFC	Bluetooth	Bluetooth	Bluetooth
<b>Duración de la batería</b>	5 años	5 años	1 año	Recargable	6 meses
<b>Firma</b>	Novo Nordisk	Novo NORDISK	Medtronic	Pendiq	Emperra
<b>Aprobación</b>	UE	UE	FDA, UE	UE	UE

FDA: Food and drug Administration; MCG: monitorización continua de glucosa; NFC: Near Field Communication; NPH: protamina neutra de Hagedorn; NR: NovoRapid®; UE: Unión Europea; UI: Unidades internacionales.

### Sistemas automáticos de asa cerrada híbridos avanzados (AHCL)

Los sistemas automáticos se basan en tres componentes: una bomba de insulina, un monitor continuo de glucosa y un algoritmo que determina la liberación de insulina. En el caso de "los sistemas AHCL" coexiste un algoritmo de control que le indica a la bomba la modificación de la dosis de insulina a través de la modulación de la tasa basal y/o bolos de corrección automatizados combinados con bolos manuales en las comidas.

Los sistemas iniciales, denominados bombas de suspensión de insulina en hipoglucemia, suspendían la administración de insulina basal si se alcanzaba un umbral de concentración de glucosa baja (Medtronic Paradigm Veo 630G®; Medtronic Diabetes, Northridge, CA, EE. UU.). A éstos les siguió el sistema Medtronic 640G® (Medtronic Diabetes, Northridge, CA, EE. UU.) y, más recientemente, el sistema Tandem Basal-IQ® (Tandem Diabetes Care, San Diego, CA, EE. UU.), que suspende o reduce la administración de insulina cuando el algoritmo predice que es probable que se produzca hipoglucemia (conocido como sistema predictivo de suspensión de insulina con glucemia baja) <sup>(6)</sup>.

Diversos estudios realizados en niños demuestran una mejoría del control glucémico de forma segura

al comparar el sistema de bombas de suspensión de insulina en hipoglucemia con los AHCL <sup>(30-32)</sup>. En el ensayo NCT03844789, en el que se incluyó a 101 niños entre 6 y 13 años, se observó una mejoría significativa del TIR tras 16 semanas de empleo de AHCL ( $65 \pm 10\%$ ) en comparación con el uso previo de bombas de suspensión de insulina en hipoglucemia ( $55 \pm 13\%$ ), así como una disminución significativa del tiempo en hipoglucemia <sup>(31)</sup>.

El sistema Minimed® 670G se considera el primer sistema comercializado de asa cerrada híbrido, aprobado por la Food and Drug Administration en 2016. Posteriormente, en 2020, nace un dispositivo similar con una serie de mejoras, entre las que se incluyen bolos de corrección automática, Minimed® 780G <sup>(33)</sup>.

Entre 2018 y 2020 se extiende el sistema Tandem. Inicialmente proyectaron la versión Basal-IQ® y, posteriormente, la ampliación a Control-IQ®, con la peculiaridad de que este último permite bolos de corrección automática <sup>(30, 34, 35)</sup>.

Actualmente, existen diferentes modelos de sistemas de asa cerrada disponibles en el mercado (Tabla 3). Todas estas bombas tienen calculadoras de bolos personalizables incorporadas y monitorizan la 'insulina activa', que es una estimación de la insulina que queda en el cuerpo del bolo anterior. La mayoría de las bombas empleadas en los sistemas

Tabla 3. Sistemas de asa cerrada.

	MiniMed 670G	MiniMed 780G	T-Slim X:2 control-IQ	CamAPS FX	Diabeloop	Omnipod 5	APGO™
<b>Estado de aprobación</b>	Aprobada en UE y EE.UU.	Aprobada en la UE	Aprobada en la UE y EE. UU.	Aprobada en la UE	Aprobada en la UE	Aprobada en la UE y EE. UU.	Aprobada en la UE
<b>Bomba de insulina</b>	MiniMed 670G	MiniMed 780G	T-Slim X:2	Dana R/S,Dana-i	Kaleido, Accucheck Insight	Ominpod	TouchCare® Nano System
<b>Sensor de glucosa</b>	Guardian 3	Guardian 3, Guardian 4	Dexcom G6	Dexcom G6	Dexcom G6	Dexcom G6	NANO
<b>Limitación de edad</b>	> 7 años	> 7 años	≥ 6 años	> 1 año	12-18 años (DBL4T); > 18 años (DBLG1)	> 6 años, en estudio 2-6 años	> 2 años (peso > 22 kg, dosis > 10 U/día)
<b>Algoritmo</b>	PID <sup>a</sup>	PID <sup>a</sup> , FLC <sup>b</sup>	MPC <sup>c</sup>	MPC <sup>c</sup>	MPC <sup>c</sup>	MPC <sup>c</sup>	PID <sup>a</sup> , MPC <sup>c</sup>
<b>Plataforma del algoritmo</b>	En la bomba	En la bomba	En la bomba	Android	Portátil	En el pod	En la bomba
<b>Plataforma de descarga</b>	Carelink	Carelink	Diasend, Glooko	Diasend, Glooko	Yourloops	Omnipod Display	EasyView
<b>Aprendizaje</b>	Sí	Sí	No informado	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Objetivos de glucemia</b>	Objetivo 120 mg/dL	Personalizables: 100, 110 o 120 mg/dL	Rango objetivo: 112,5-160 mg/dL	Rango objetivo: 105 mg/dL	Objetivo: 110 mg/dL	Personalizables: 110, 120, 130, 140 o 150 mg/dL	Personalizables: 100, 110 o 120 mg/dL
	Objetivo temporal 150 mg/dL	Objetivo temporal 150 mg/dL	Rango de sueño: 112,5-120 mg/dL	Personalizable: 80-200 mg/dL	Modo zen: > objetivo +10-40 mg/dl(1-8h)	Objetivo temporal 150mg/dl	Modo de ejercicio: 150mg/dL
	Objetivo de corrección 150 mg/dL	Objetivo de corrección 120 mg/dL	Rango ejercicio: 140-160 mg/dL Objetivo de corrección 110mg		Modo ejercicio: >objetivo +70mg/dl (1h pre)		

<sup>a</sup>PID: Control Proporcional-Integral-Derivativo. <sup>b</sup>FLC: Control basado en lógica difusa. <sup>c</sup>MPC: Control Predictivo basado en Modelo.



actuales tienen un catéter de conexión con la cánula de infusión insertada de forma subcutánea.

En cuanto a la visualización de datos, se realiza en diferentes plataformas de descarga según el dispositivo, tal y como se menciona en la [tabla 3](#). Entre las aplicaciones que intentan simplificar la madeja de información, se encuentran Glooko o Tidepool, que permiten conectar todos los dispositivos (glucómetro, bomba de insulina, plumas inteligentes y MCG) e ingresar la información de forma manual en una única cuenta, así como descargar, sincronizar, compartir y revisar los datos de forma sencilla.

El empleo del término 'sistemas híbridos de asa cerrada' se debe a que estos sistemas no están completamente automatizados. El usuario debe indicar el momento de la ingesta y proporcionar la información de carbohidratos planificada según la comida para activar un bolo de insulina acorde <sup>(5)</sup>. En el caso de Diabeloop® (Grenoble, Francia), que emplea Kaleido® (Kaleido, Utrecht, Países Bajos) y Dexcom G6®, también es necesario el anuncio de las comidas, aunque el sistema permite guardar preferencias personalizadas y elegir esta opción cuando se indique una comida.

Diversos estudios en niños han demostrado que los sistemas de asa cerrada mejoran el control metabólico, con un descenso en la HbA1c, un aumento del tiempo en rango definido entre 70-180 mg/dL, una disminución del tiempo en hiper- e hipoglucemia, una reducción en la variabilidad glucémica y una disminución de la carga de diabetes <sup>(36-39)</sup>.

El hecho de que los sistemas presentes sean híbridos y no automáticos plenamente se debe, entre otras variables, a que se ha demostrado un mejor control en el caso de comidas 'anunciadas' cuando las comparamos con las 'no anunciadas' <sup>(40,41)</sup>. Aún existen desafíos en el manejo del pico posprandial sin anuncio de comidas, principalmente relacionados con el retraso relativo en la absorción de insulina. En este sentido, se ha demostrado que la infusión de insulina intraperitoneal permitió un mejor control en las comidas no anunciadas, con una reducción del tiempo de hiperglucemia en la fase posprandial <sup>(42)</sup>. En varios ensayos clínicos, la infusión de insulina intraperitoneal ha logrado mejores resultados que la administración de insulina subcutánea (infusión subcutánea continua de insulina o múltiples dosis diarias) en el tratamiento de la DM1, por lo que constituye una opción en los casos de resistencia a la insulina subcutánea grave <sup>(43)</sup>. Este enfoque, llevado a cabo en centros con experiencia, dista mucho de la práctica diaria, pero sugiere que una administración de insulina más fisiológica y rápida podría ser una solución potencial para el reto del pico posprandial. Otro enfoque para reducir la hiperglucemia después de las comidas es la

asociación con pramlintida (derivado sintético análogo a la amilina humana, que retarda el vaciado gástrico y reduce la secreción de glucagón), que también se está estudiando en sistemas automatizados de administración de insulina <sup>(5,42)</sup>.

Sin embargo, a pesar de las numerosas ventajas, aún existen barreras que suponen un desafío para el avance de la tecnología aplicada a la diabetes. La inserción de los sistemas no está exenta de dolor e incluso puede ocasionar irritación y lesiones cutáneas, y, en los niños más pequeños, ser dificultosa. Por otra parte, a pesar del beneficio de las alertas, también pueden ser disruptivas, favoreciendo la fatiga por alarmas. Por ello, en ocasiones, el empleo de estos sistemas conlleva una disminución de la adherencia al tratamiento. Además, no debemos olvidar el elevado coste que suponen.

La mejora en los dispositivos ha de ir enfocada a facilitar la vida al paciente, permitiendo que pueda desarrollar su actividad de forma normal gracias al uso de estos sistemas, con una calidad de vida lo mejor posible.

### Bombas de parche, 'patch'

La mayoría de las bombas de insulina requieren un catéter desde la bomba hasta el sitio de infusión, pero existe una alternativa (*patch*) en la que la insulina se administra directamente desde una cápsula adherida a la piel, con un equipo de infusión integrado o muy corto.

Entre ellos, es el caso de TouchCare® Sistema Nano (Medtrum), bomba de insulina sin tubos con integración con MCG para la función de suspensión automática y reanudación de la insulina, que tiene la opción de control por un teléfono inteligente compatible, con el empleo de la aplicación. GlucoMen® Day PUMP (Menarini) es una bomba de parche que se puede utilizar con un dispositivo de control o mediante una aplicación específica en el teléfono móvil. Otro sistema sin tubos es la microbomba Accu-Check® Solo (Roche), que permite administrar bolos de dos maneras, mediante el gestor de diabetes o simplemente a través de los botones de bolo rápido situados en la bomba. Omnipod® 5 (Insulet, MA, EE. UU.), aprobada por la Food and Drug Administration en enero de 2022, supone el primer sistema de asa cerrada que se puede controlar completamente desde una aplicación en el móvil, con la peculiaridad, además, de que es una bomba de parche.

### Páncreas bihormonal de insulina y glucagón

Se están desarrollando sistemas bihormonales para la administración automatizada de insulina en

los que se emplea glucagón junto con insulina para minimizar la hipoglucemia y permitir una administración de insulina más agresiva controlando la hiperglucemia, a través de un sistema totalmente automático <sup>(44-46)</sup>. Sin embargo, estos sistemas presentan una serie de potenciales desventajas, como la mayor complejidad y dificultad de utilización del dispositivo médico, un coste más elevado, los efectos secundarios debidos al glucagón (náuseas, vómitos y dolores de cabeza), un aumento de la hiperglucemia por uso inadecuado del glucagón y la inestabilidad de las formulaciones. A pesar de los desafíos asociados con las tecnologías actualmente disponibles, el uso del páncreas bihormonal en ensayos clínicos a corto plazo (NCT01762059 y NCT01833988) ha demostrado un mejor control glucémico comparado con el estándar de atención actual <sup>(44)</sup>. Además, los avances en microelectrónica y la reciente comercialización de dos formulaciones líquidas de glucagón estables a temperatura ambiente, como la Xerisol Glucagon® de Xeris Pharmaceuticals (Chicago, IL, EE. UU.) y la Dasiglucagon® de Zealand Pharma (Sydmarken, Dinamarca), han abierto una ventana a la comercialización del páncreas artificial bihormonal <sup>(46)</sup>.

### Do-it-yourself (DIY)

Hace unos años surgió el movimiento #WeAreNotWaiting con el deseo de obtener seguridad y defendiendo que el mundo tecnológico avanzaba más rápido que los dispositivos para diabetes <sup>(47)</sup>. Se han desarrollado varios sistemas denominados 'do-it-yourself' para la administración automatizada de insulina en los que los dispositivos de MCG existentes y las bombas de insulina se vinculan mediante un algoritmo de código abierto <sup>(5)</sup>. El proyecto Open Artificial Pancreas System (OpenAPS) es gratuito, de código abierto, y tiene como objetivo hacer que la tecnología básica del páncreas artificial esté disponible para todos. Algunos de estos avances se han instaurado en los sistemas comerciales, aunque ninguno ha logrado capturar todos los beneficios. Sin embargo, estos dispositivos no han pasado por el escrutinio de la aprobación regulatoria y pueden implicar su empleo fuera de garantía. Por lo tanto, los usuarios deben ser conscientes de que no existe un marco regulatorio <sup>(47)</sup>.

### Telemedicina y aplicaciones predictoras de glucosa

El aumento del uso de dispositivos de control glucémico y los avances en tecnología aplicada a la diabetes han propiciado en los últimos años el desarrollo de nuevas aplicaciones de glucosa sofisticadas (Diabits app, January AI, Quin, PredictBGL) <sup>(48-51)</sup>, cuya finalidad es predecir los niveles de glu-

cosa en un período temporal, facilitando la toma de decisiones de pacientes y profesionales, y contribuyendo a optimizar los resultados de control de las personas con diabetes.

Otro hecho que no se puede pasar por alto es el gran salto hacia el desarrollo de la telemedicina en estos últimos dos años. Sin lugar a duda, ha contribuido a mejorar el acceso, la eficiencia y la rentabilidad para pacientes con diabetes, facilitando los sistemas sanitarios, reduciendo la frecuencia de consultas presenciales no necesarias, como las visitas de resultados o revisiones rutinarias, y permitiendo un ajuste del tratamiento dinámico, a distancia y en tiempo real.

### Perspectivas para el futuro

La cura definitiva de la diabetes probablemente provenga de los enfoques biológicos, ya que tienen como objetivo reemplazar la secreción de insulina <sup>(45)</sup>.

Para muchos pacientes con DM1, un trasplante de páncreas exitoso es el único tratamiento definitivo a largo plazo que restablece la normoglucemia, reduce la carga de hipoglucemia, y previene y detiene las complicaciones secundarias. Sin embargo, estos beneficios están limitados por el coste de una cirugía mayor y la inmunosupresión <sup>(52)</sup>.

El trasplante de islotes es un procedimiento más aceptable para las personas con DM1, ya que es menos invasivo y podría proponerse a pacientes que no son candidatos para trasplante <sup>(45)</sup>. Además, ha demostrado una mayor eficacia en la reducción de la hipoglucemia grave y la prevención de complicaciones microvasculares <sup>(53)</sup>.

Aunque aún son necesarios más estudios, se han realizado varios avances en las últimas décadas que sugieren que la terapia con células madre podría representar el enfoque más avanzado para una cura definitiva <sup>(45)</sup>. Las actuales líneas de investigación desarrolladas en relación con la terapia con células <sup>(54-58)</sup> están destinadas a la búsqueda de la prevención y cura de la enfermedad. No obstante, en la actualidad, el avance de la tecnología aplicada a la diabetes está marcando el camino de la evolución del manejo de la enfermedad a una velocidad vertiginosa, constituyendo una esperanza futura en el tratamiento de los pacientes con diabetes.

Gracias a la tecnología, los pacientes y sus familias tendrán progresivamente mayor libertad de elección y responsabilidad en la toma de decisiones. Los dispositivos digitales y la supervisión a través de la tecnología desempeñan un papel muy impor-

tante en el cuidado de la diabetes. Los costes actuales de la diabetes son insostenibles, por lo que necesitamos destinar los recursos a la prevención y a las etapas tempranas del progreso de la enfermedad. En este contexto surge la necesidad de contar con formación mucho más especializada para los médicos, enfermeras y profesionales sanitarios aliados que trabajen en el cuidado de la diabetes, así como darle un enfoque basado en el trabajo en equipo. Es indispensable un servicio futuro para la diabetes que se adapte mejor a las necesidades de los individuos y a las circunstancias de las personas con diabetes, quizás a través de unidades de referencia con una formación y reciclaje continuados.

## Conclusiones

El impacto de los avances tecnológicos en diabetes ha supuesto una revolución en el control de la enfermedad no sólo para el paciente, mejorando su calidad de vida y la de sus familias, sino también para los profesionales sanitarios.

Existen nuevos dispositivos que facilitan el cumplimiento terapéutico, como las plumas de insulina inteligentes, y otros aún en estudio, como el páncreas bihormonal, que se asemeja a lo que sería el páncreas fisiológico, o el trasplante con células madre, que podría suponer un tratamiento definitivo.

La tecnología con sistemas AHCL juega un papel fundamental con cuestiones no resueltas en el momento actual y barreras no despreciables que precisan investigaciones alternativas.

Estos avances deberían tener el mayor alcance posible a través de la reorganización de los recursos y la atención sanitaria.

Finalmente, dichas mejoras han supuesto también un reto muy importante para los profesionales implicados, exigiendo un continuo aprendizaje, para optimizar el control metabólico y la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses 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. Dovc K, Boughton C, Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, et al. Young children have higher variability of insulin requirements: observations during hybrid closed-loop insulin delivery. *Diabetes Care* 2019; 42: 1344-7.
2. 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: 614-26.
3. 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: 400-5.
4. Wilmut EG, Lumb A, Hammond P, Murphy HR, Scott E, Gibb FW, et al. Time in range: s best practice guide for UK diabetes healthcare professionals in the context of the COVID-19 global pandemic. *Diabet Med* 2021; 38: e14433.
5. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet* 2019; 394: 1265-73.
6. Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, Garg SK. Performance of a factory calibrated realtime continuous glucose monitoring system utilizing an automated sensor applicator. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 428-33.
7. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A, et al; CGM Intervention in Teens and Young Adults with T1D (CITY) Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 2388-96.
8. Jaeb Center for Health Research. Strategies to enhance new CGM use in early childhood (SENCE). *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912728>. Fecha última consulta: 20.04.2022.
9. Deeb A. Challenges of diabetes management in toddlers. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 383-90.
10. Welsh JB, Derdzinski M, Parker AS, Puh S, Jimenez A, Walker T. Real-time sharing and following of continuous glucose monitoring data in youth. *Diabetes Ther* 2019; 10: 751-5.
11. Dovc K, Van Name M, Jenko Bizjan B, Rusak E, Piona C, Yesiltepe-Mutlu G, et al. ISPAD JENIOUS

- Group. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in very young children with type 1 diabetes (VibRate): a multinational prospective observational real-world cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 564-9.
12. Berget C, Driscoll KA, Lagges A, Lange S, DiMeglio LA, Hannon TS, et al. Toddler Diabetes Technology Study Group. Optimizing the use of continuous glucose monitoring in young children with type 1 diabetes with an adaptive study design and multiple randomizations. *Contemp Clin Trials* 2019; 82: 60-5.
13. Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001; 139: 197-203.
14. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013; 36: 2009-14.
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): S208-31.
16. Masierek M, Nabrdalik K, Janota O, Kwiendacz H, Macherski M, Gumprecht J. The review of insulin pens-past, present, and look to the future. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 827484.
17. Gaddam M, Singh A, Jain N, Avanthika C, Jhaveri S, De la Hoz I, et al. A comprehensive review of intranasal insulin and its effect on the cognitive function of diabetics. *Cureus* 2021; 13: e17219.
18. Herrador Ortiz Z, Llanos Méndez A. Eficacia de la insulina de administración oral/bucal en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Aten Primaria* 2010; 42: 316-21.
19. Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! *Metabolism* 2022; 126: 154924.
20. Geho WB, Geho HC, Lau JR, Gana TJ. Hepatic-directed vesicle insulin: a review of formulation development and preclinical evaluation. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 1451-9.
21. Jarosinski MA, Dhayalan B, Rege N, Chatterjee D, Weiss MA. 'Smart' insulin-delivery technologies and intrinsic glucose-responsive insulin analogues. *Diabetologia* 2021; 64: 1016-29.
22. Drucker DJ. Transforming type 1 diabetes: the next wave of innovation. *Diabetologia* 2021; 64: 1059-65.
23. Barrio Castellanos R. Avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1 pediátrica. *An Pediatr* 2021; 94: 65-7.
24. Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, Greaves T, Lee A, Carl S, et al. Nonadherence to insulin therapy detected by bluetooth-enabled pen cap is associated with poor glycemic control. *Diabetes Care* 2019; 42: 1129-31.
25. Randløv J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes. A simulation study. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 229-35.
26. Adolfsson P, Hartvig NV, Kaas A, Møller JB, Hellman J. Increased time in range and fewer missed bolus injections after introduction of a smart connected insulin pen. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 709-718.
27. Jendle J, Ericsson Å, Gundgaard J, Møller JB, Valentine WJ, Hunt B. Smart insulin pens are associated with improved clinical outcomes at lower cost versus standard-of-care treatment of type 1 diabetes in Sweden: a cost-effectiveness analysis. *Diabetes Ther* 2021; 12: 373-88.
28. Pickup JC. Insulin pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366: 1616-24.
29. Pickup JC. Is insulin pump therapy effective in type 1 diabetes? *Diabet Med* 2019; 36: 269-78.
30. Ekhlaspour L, Schoelwer MJ, Forlenza GP, DeBoer MD, Norlander L, Hsu L, et al. Safety and Performance of the tandem t: slim x2 with control-iq automated insulin delivery system in toddlers and preschoolers. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 384-91.
31. Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, Forlenza GP, et al. iDCLTrial Research Group. Extended use of the control-iq closed-loop control system in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 473-8.
32. Rabbone I, Savastio S, Pignatiello C, Carducci C, Berio MG, Cherubini V, et al. vEC Study Group. Significant and persistent improvements in time in range and positive emotions in chil-

- dren and adolescents with type 1 diabetes using a closed-loop control system after attending a virtual educational camp. *Acta Diabetol* 2022; 59: 837-42.
33. BeatoVibora P, Yeoh E, Rogers H, Hopkins D, Amiel SA, Choudhary P. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32: 1453-9.
34. De Bock M, Dart J, Hancock M, Smith G, Davis EA, Jones TW. Performance of medtronic hybrid closed-loop iterations: results from a randomized trial in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 693-7.
35. Breton MD, Kovatchev BP. One year real-world use of the control-iq advanced hybrid closed-loop technology. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 601-8.
36. Ekhlaspour L, Schoelwer MJ, Forlenza GP, De-Boer MD, Norlander L, Hsu L, et al. Safety and performance of the tandem t: slim x2 with control-iq automated insulin delivery system in toddlers and Preschoolers. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 384-91.
37. O'Malley G, Messer LH, Levy CJ, Pinsky JE, Forlenza GP, Isganaitis E, et al. iDCL Trial Research Group. Clinical management and pump parameter adjustment of the control-iq closed-loop control system: results from a 6-month, multicenter, randomized clinical trial. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 245-52.
38. Beato-Vibora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Rapid improvement in time in range after the implementation of an advanced hybrid closed-loop system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 609-15.
39. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, et al. FLAIR Study Group. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 2021; 397: 208-19.
40. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, de Bock MI, Abraham MB, et al. Australian JDRC Closed-Loop Research Group. Six months of hybrid closed-loop versus manual insulin delivery with fingerprick blood glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 3024-33.
41. Schoelwer MJ, Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, et al. iDCL Trial Research Group. predictors of time-in-range (70-180mg/dl) achieved using a closed-loop control system. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 475-81.
42. Garcia-Verdugo R, Erbach M, Schnell O. A new optimized percutaneous access system for CIPII. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 814-21.
43. Forlenza GP, Cameron FM, Ly TT, Lam D, Howsmon DP, Baysal N, et al. Fully closed-loop multiple model probabilistic predictive controller artificial pancreas performance in adolescents and adults in a supervised hotel setting. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 335-43.
44. Boscarì F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: pharmacological, technical advances and future perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22: 217-40.
45. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 313-25.
46. Herrero P. ¿Qué aportan y qué indicaciones tendrán los sistemas de páncreas artificial bi-hormonales de insulina y glucagón? *Diabetes* 2021; 69: 24-7.
47. Thabit H, Lal R, Leelarathna L. Automated insulin dosing systems: advances after a century of insulin. *Diabet Med* 2021; 38: e14695.
48. Kriventsov S, Lindsey A, Hayeri A. The diabits app for smartphone-assisted predictive monitoring of glycemia in patients with diabetes: retrospective observational study. *JMIR Diabetes* 2020; 5: e18660.
49. Woldaregay AZ, Årsand E, Walderhaug S, Albers D, Mamykina L, Botsis T, et al. Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: Machine learning applications in type 1 diabetes. *Artif Intell Med* 2019; 98: 109-34.
50. Tack CJ, Lancee GJ, Heeren B, Engelen LJ, Hendriks S, Zimmerman L, et al. Glucose control, disease burden, and educational gaps in people with type 1 diabetes: exploratory study of an integrated mobile diabetes app. *JMIR Diabetes* 2018; 3: e17.
51. Kushner T, Breton MD, Sankaranarayanan S. Multi-hour blood glucose prediction in type 1



- diabetes: a patient-specific approach using shallow neural network models. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 883-91.
52. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 555-62.
53. Lablanche S, Vantyghem MC, Kessler L, Wojtuszczyk A, Borot S, Thivolet C, et al. TRIMECO trial investigators. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 527-37.
54. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, Ben Nasr M, Fiorina P. Cell therapy for type diabetes. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20: 887-97.
55. Inoue R, Nishiyama K, Li J, Miyashita D, Ono M, Terauchi Y, et al. The feasibility and applicability of stem cell therapy for the cure of type 1 diabetes. *Cells* 2021; 10: 1589.
56. Chen S, Du K, Zou C. Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 275.
57. Wu H, Mahato RI. Mesenchymal stem cell-based therapy for type 1 diabetes. *Discov Med* 2014; 17: 139-43.
58. Lopes L, Setia O, Aurshina A, Liu S, Hu H, Isaji T, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9: 188.

# Aumento de la cetoacidosis diabética: consecuencia de la pandemia de COVID-19

## Increase in diabetic ketoacidosis: a consequence of the COVID-19 pandemic

Laura García Alonso<sup>1</sup>, Paula Fontenla Seco<sup>1</sup>, Yago Fontenla Seco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Pontevedra. Pontevedra, Pontevedra (España)

<sup>2</sup> Centro de Investigación en tecnologías inteligentes. USC. Santiago de Compostela, A Coruña (España)

### Resumen

La cetoacidosis diabética (CAD) supone la complicación más grave de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Durante la pandemia secundaria a SARS-COV2 se produjo una reorganización de las consultas de atención primaria y se objetivó secundariamente un aumento de casos de cetoacidosis diabética en nuestra área.

**Palabras clave:** *Cetoacidosis diabética, Pandemia, SARS-COV-2*

### Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is the most serious complication of Type 1 Diabetes Mellitus (DM1). During the pandemic caused by SARS-COV2, there was a reorganisation of primary care consultations, leading to an increase in the number of cases of diabetic ketoacidosis in our area.

**Key words:** *Diabetic ketoacidosis, SARS-COV2, Pandemic*

La cetoacidosis diabética (CAD) supone la complicación más grave de la diabetes mellitus de tipo 1 y es la forma de presentación en el 25-40% de los inicios diabéticos <sup>(1)</sup>.

El SARS-COV-2, responsable de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), se detectó por primera vez en España en enero de 2020; el 14 de marzo de ese mismo año fue decretado el estado de alarma en nuestro país, provocando una crisis sanitaria y social. Durante la pandemia, los diagnósticos y tratamientos de los pacientes se redujeron a los casos urgentes y se dejaron de hacer gran parte de las actividades preventivas. Tras la finalización del estado de alarma, en los centros de atención primaria se produjo una reorganización laboral y se implantó el sistema de telemedicina basado en la consulta telefónica inicial, seleccionando a los pacientes considerados de gravedad para la cita presencial.

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de cetoacidosis diabética como forma de presentación de la diabetes mellitus de tipo 1 en pacientes pediátricos desde el inicio de la pandemia.

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en pacientes pediátricos menores de 15 años ingresados en un hospital de segundo nivel en el período comprendido entre septiembre del 2018 y septiembre del 2021. Se analizó la frecuencia de cetoacidosis observada desde el 15 de marzo de 2020, momento en el que se inició el confinamiento en España, hasta el 15 de septiembre de 2021. Los datos objetivados se compararon con un período

### Correspondencia:

Laura García Alonso  
Hospital de Pontevedra  
36002, Pontevedra, Pontevedra, España  
E-mail: laura14\_01\_88@hotmail.com

de igual duración previo al inicio de la pandemia (15 de septiembre de 2018 a 15 de marzo de 2020). Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, presencia de cetoacidosis y el grado de cetoacidosis. La cetoacidosis diabética leve se definió como un nivel de pH inferior a 7,3 y/o un nivel de bicarbonato inferior a 15 mmol/L; la cetoacidosis moderada, como un nivel de pH inferior a 7,2 y/o un nivel de bicarbonato inferior a 10 mmol/L; y la cetoacidosis diabética grave, como un nivel de pH inferior a 7,1 y/o un nivel de bicarbonato inferior a 5 mmol/L<sup>(2)</sup>.

Se utilizó un test de proporciones que compara proporciones de variables dicotómicas (o de Bernoulli) para establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de cada una de las poblaciones.

Durante el período de estudio se recogieron datos de 41 pacientes con diabetes de tipo 1 diagnosticada entre septiembre de 2018 y septiembre de 2021. En el grupo de prepandemia (15 de septiembre de 2018 a 15 de marzo de 2020) obtuvimos un tamaño muestral de 25 pacientes, con una media de edad de 8,44 años y una mediana de edad de 8 años. En el grupo de pandemia (15 de marzo de 2020 a 15 de septiembre de 2021) obtuvimos un tamaño muestral de 16 pacientes, con una media de edad de 8,5 y una mediana de edad de 9 años. En el grupo de pandemia, la cetoacidosis diabética fue la manera de presentación en el 62% de los casos, frente al 32% en el grupo de prepandemia. Se analizaron los datos estratificando según la gravedad de la cetoacidosis diabética: la leve estuvo presente en el 18% de los pacientes del grupo de pandemia frente al 16% de grupo de prepandemia; en el caso de la moderada, el grupo de pandemia presentaba una prevalencia del 25% frente al 8% del grupo control; y en el de la grave, el 18% en el grupo de pandemia frente al 8% del grupo de prepandemia.

En el período previo a la pandemia, la proporción de cetoacidosis diabética era de 0,32, y en la pandemia era de 0,625. El valor alfa fue 0,0549, casi significativo a un valor de 0,05. De igual manera, se evaluó la posibilidad de que existiese una mayor proporción de pacientes con cetoacidosis diabética de carácter grave, moderado o leve en el período de pandemia en comparación con el grupo de prepandemia. Sin embargo, no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes con cetoacidosis diabética moderada, grave o leve entre los grupos de prepandemia y de pandemia.

Durante el período de la pandemia (marzo de 2020-septiembre de 2021), se vio una tendencia clara de aumento de los casos de cetoacidosis diabética como forma de inicio de la diabetes mellitus en comparación con los 18 meses anteriores en si-

milidad con lo publicado recientemente por Misra et al<sup>(3)</sup>, sin encontrar en nuestras cohortes diferencias estadísticamente significativas. Las causas subyacentes pueden ser multifactoriales y reflejar el retraso en la valoración de los pacientes en la atención primaria, la reducción de los servicios médicos y el miedo a acercarse al sistema de atención de salud. Esta tendencia tendrá que confirmarse en los próximos años, y son necesarios estudios multicéntricos y con un período de observación mayor que así lo confirmen. Por otro lado, destaca en el grupo de control un porcentaje de cetoacidosis diabética en el inicio no desdeñable, que pone en valor la necesidad de una mayor conciencia poblacional de los síntomas cardinales de la enfermedad y la necesidad de un programa de detección precoz para pacientes con un mayor riesgo, lo que llevaría a un diagnóstico más temprano, reduciendo así el riesgo de presentar cetoacidosis diabética en el diagnóstico.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses 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. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6: 41.
2. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl 27): 155-77.
3. Misra S, Barron E, Vamos E. Temporal trends in emergency admissions for diabetic ketoacidosis in people with diabetes in England before and during the COVID-19 pandemic: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 671-80.

# Seguimiento de hermanos con displasia acromesomélica de tipo Maroteaux debido a una variante en el gen *NPR2*

Follow-up of siblings with maroteaux type acromesomelic dysplasia due to an *NPR2* gene variant

Tamara Moliner Morón, Miriam Desvaux García, María Teresa García Castellanos, Marta Ferrer Lozano, Marta Vara Callau, Antonio de Arriba Muñoz

*Pediatría. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, Zaragoza (España)*

## Resumen

**Antecedentes.** La displasia acromesomélica de tipo Maroteaux (AMDM) es una osteocondrodysplasia poco frecuente producida por mutación en el gen *NPR2*, caracterizada por talla baja y alteraciones esqueléticas con acortamiento de las extremidades.

**Objetivos.** Describir el caso de dos hermanos afectados de AMDM seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital tras un estudio de talla baja en el primer hermano.

**Métodos.** Se realiza una revisión de las historias clínicas de los dos pacientes, así como una búsqueda bibliográfica de artículos recientes e investigaciones realizadas hasta el momento.

**Resultados.** Se describe la aparición de una nueva variante patogénica en el gen *NPR2* no descrita hasta el momento, relacionada con la osificación endocondral. Los pacientes presentados asocian macrocefalia, acortamiento de las extremidades y falanges distales hipoplásicas, clínica que se corresponde con variantes patogénicas descritas anteriormente.

**Conclusiones.** La existencia de múltiples variantes patogénicas del gen *NPR2* que producen anomalías esqueléticas nos lleva a pensar que aún existen muchas no descritas. La presencia de estas anomalías fenotípicas en pacientes con talla baja debe hacer sospechar la displasia de tipo AMDM y realizar un adecuado estudio genético dirigido.

**Palabras clave:** *Displasia acromesomélica, Gen NPR2, Osteocondrodysplasias, Tipo-Maroteaux*

## Abstract

**Background.** Maroteaux-type acromesomelic dysplasia (AMDM) is a rare osteochondrodysplasia caused by mutations in the *NPR2* gene, characterised by short stature and skeletal alterations with limb shortening.

**Objectives.** To describe the case of two brothers affected by AMDM followed up in the Paediatric Endocrinology unit of our hospital after a study of short stature in the first brother.

**Methods.** A review of the medical records of the two patients was carried out, together with a bibliographic search of recent articles and research conducted to date.

**Results.** The appearance of a new pathogenic variant in the *NPR2* gene, not previously described, related to endochondral ossification is described. The patients presented associated macrocephaly, limb shortening and hypoplastic distal phalanges,

## Correspondencia:

Tamara Moliner Morón  
Servicio de Pediatría,  
Hospital Universitario Miguel Servet,  
Paseo Isabel La Católica, 1-3,  
50009, Zaragoza, Zaragoza, España  
E-mail: tmoliner@salud.aragon.es  
Tel: 976765500

symptoms consistent with previously described pathogenic variants.

**Conclusions.** The existence of multiple pathogenic variants of the *NPR2* gene that produces skeletal anomalies leads us to think that there are many others that have still not been described. The presence of these phenotypic abnormalities in patients with short stature should lead to a suspicion of AMDM-type dysplasia and an adequate directed genetic study should be carried out.

**Key Words:** *Acromesomelic dysplasia, Maroteaux-type, Osteochondrodysplasias, NPR2 gene*

## Introducción

Las displasias esqueléticas forman un grupo heterogéneo de afecciones que afectan al desarrollo óseo y abarcan más de 400 trastornos <sup>(1)</sup>. Dentro del grupo de las displasias esqueléticas se encuentra la displasia acromesomélica de tipo Maroteaux (AMDM). Fue descrita por primera vez en 1971 por P. Maroteaux en tres pacientes con 'enanismo de extremidades cortas' en el que los brazos y antebrazos eran relativamente más cortos que otros miembros <sup>(2)</sup>. Su prevalencia es menor de 1 de cada 1.000.000 de recién nacidos vivos <sup>(3)</sup>. Consiste en un tipo de osteochondrodysplasia con herencia autosómica recesiva de mutaciones en el gen receptor del péptido natriurético 2 (*NPR2*), situado en el brazo corto de cromosoma 9. Se caracteriza por enanismo grave con acortamiento de los segmentos medios y distales de las extremidades, macrocefalia con frente prominente y cifosis. Radiológicamente presentan dedos cortos y anchos con acortamiento de los huesos largos de los segmentos medios con radio arqueado, así como anomalías vertebrales. No hay alteración del cociente intelectual. No se han descrito complicaciones mayores en el transcurso de la enfermedad.

## Exposición del caso

Se presenta el caso de una familia de origen magrebí con tres hijos de progenitores consanguíneos, primos hermanos (Figura 1). No existían otros antecedentes familiares de interés ni enfermedades hereditarias conocidas en la familia. La talla del padre era de 183 cm, y la de la madre, de 157 cm, con talla genética de 176,5 cm. Dos de los hijos de la familia, el primero y el tercero, se encontraron afectados de talla baja grave, por lo que se les estudió en consulta de endocrinología. La hermana mediana no se encontraba afectada de ningún tipo de displasia ósea. A raíz de este estudio, fue descrita en el estudio genético una nueva variante en homocigosis en el gen *NPR2*, ya publicada en 2017 <sup>(4)</sup>.

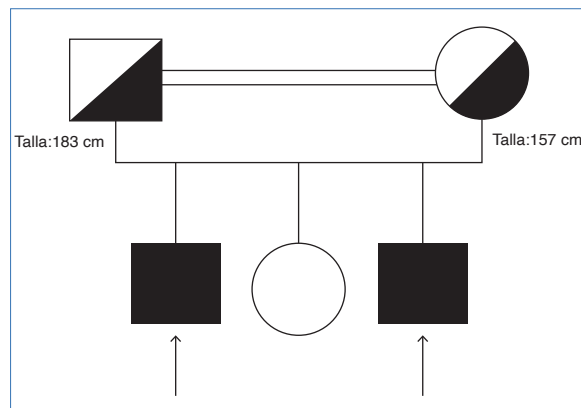


Figura 1. Árbol genealógico de la familia.

Tras este hallazgo, ambos progenitores se sometieron a estudio genético, en el que se objetivó que eran portadores en heterocigosis de la misma variante. El tercer hijo, 10 años menor que el primero, presentó rasgos fenotípicos similares a éste, y se objetivó la misma alteración genética, también en homocigosis. Cabe destacar que, cuando se diagnosticó al primer hermano, ya presentaba una hermana cinco años menor, fenotípicamente normal y con estudio genético sin alteraciones.

## Procedimientos diagnósticos

Como se ha nombrado anteriormente, el primer hijo acudió por primera vez a la consulta de endocrinología a la edad de 5 años por talla baja grave. Como antecedentes personales, el embarazo había sido controlado en una unidad de alto riesgo por sospecha de displasia ósea en las ecografías prenatales, en las que se habían observado huesos cortos con una longitud tibial de -4,1 desviaciones estándar (DE), longitud de peroné de -4,7 DE, cúbito de -3,7 DE, radio de -2,1 DE, con un índice del perímetro torácico dentro del p55, que sugería una alta sospecha de displasia esquelética. El peso en el nacimiento fue de 3.585 g (0,72 DE), la longitud de 45 cm (-3,24 DE), siendo pequeño para la edad gestacional, y el perímetro cefálico de 37 cm (1,34 DE). En la primera exploración de recién nacido se observó aspecto acondroplásico, por lo que se realizó una serie esquelética al recién nacido y se visualizó un acortamiento simétrico de los huesos largos con los extremos anchos. Ante esta exploración, se decidió realizar un cribado de mutaciones en el gen *FGFR3* con resultado negativo. Si embargo, mediante secuenciación del gen *NPR2*, se detectó la presencia de una variante de significado incierto, p.Ser709Cys, en la posición 2125 del exón 14, en homocigosis. Este cambio de nucleótido (c.2125A>T) no se había descrito previamente hasta el año 2017 <sup>(4)</sup>. La familia dio su consentimiento informado para realizar los estudios genéticos, así como para la publicación de las fotos de los pacientes.



A los 5 años presentaba una talla de 84,7 cm ( $-5,75$  DE), un peso de 13,3 kg ( $-1,85$  DE), un perímetro craneal de 53,5 cm (1,63 DE), un perímetro abdominal de 50,5 cm y un perímetro torácico de 50 cm, con relación sentado/talla de 0,598 ( $>p97$ ). En la exploración se observaba macrocefalia con frente olímpica, acortamiento de las extremidades superiores e inferiores, y falanges distales hipoplásicas, con marcada lordosis lumbar y tórax en quilla. El resto de la exploración endocrinológica fue normal. Se realizó un seguimiento clínico y analítico, con el estudio de parathormona, función tiroidea, vitamina D y eje de la hormona de crecimiento con valores dentro de la normalidad.

### Evolución

Se observó elevación de los niveles de calcitonina de hasta de 40,4 pg/mL (los valores de referencia eran 12-43 U/L) y de marcadores de recambio óseo, con fosfatasa alcalina ósea de 50,6 U/L y osteocalcina de 50,1 ng/mL (los rangos de normalidad eran 6,6-42,82 U/L y 5,8-39,8 respectivamente) de forma mantenida, por lo que se realizó una ecografía tiroidea a los 6 años sin alteraciones. Se realizó también un estudio genético dirigido a la búsqueda de mutaciones en el protooncogén *RET* para descartar una neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, que fue negativo. En la última revisión en consulta de endocrinología, a la edad de 13 años y 6 meses, presenta una talla de 113 cm ( $-6,09$  DE).

A la vista del diagnóstico del primer hijo, se realizó un estudio genético a los progenitores y se detectó la misma variante p.Ser709Cys en heterocigosis en el exón 14 del gen *NPR2*. Dado que el modo de herencia de la displasia acromesomélica de tipo Maroteaux por mutaciones en el gen *NPR2* es autosómico recesivo, se recomendó asesoramiento genético en el contexto familiar.

El tercer hijo, también varón, fue derivado a endocrinología a los 15 meses de edad, y presentaba un peso de 8,1 kg ( $-2,23$  DE) y una longitud de 64,5 cm ( $-5,39$  DE). Como antecedentes personales, en el embarazo se realizó asesoramiento genético, dados los antecedentes del hermano mayor, y se les explicó la posibilidad del 25% de tener un hijo afecto de la enfermedad. Se les ofreció la realización de una prueba invasiva para el diagnóstico prenatal y un estudio genético fetal, que rechazaron. En la ecografía del tercer trimestre se observaron anomalías óseas con alta sospecha de displasia esquelética. El parto fue por cesárea a las 38 + 2 semanas de edad gestacional, con peso del recién nacido de 2.805 g ( $-0,97$  DE), longitud de 42 cm ( $-4,54$  DE) y perímetro cefálico de 37 cm (1,89 DE). En la exploración, fenotípicamente, el recién nacido presentaba una frente amplia con orejas de implantación

baja y raíz nasal plana y ancha, con *filtrum* largo, así como extremidades cortas y manos anchas. Se realizó una serie ósea a los 15 días de vida y se observó un acortamiento simétrico de los huesos largos (Figura 2). Durante el crecimiento del tercer hermano, se observó un fenotipo característico similar a su hermano con macrocefalia relativa, tórax corto campaniforme y acortamiento rizomélico de las extremidades, que se puede observar en la radiología de la mano izquierda (Figuras 3 y 4). En el último control



Figura 2. Serie ósea del tercer hermano a los 15 días de vida.



Figura 3. Radiografía de mano del tercer hermano a los 3 años y 9 meses de vida.



**Figura 4.** Mano del tercer hijo a los 3 años y 9 meses de vida. Dedos cortos y anchos.



**Figura 5.** Tercer hermano a los 3 años y 9 meses de vida. Macrocefalia y acortamiento de las extremidades.

en la consulta de endocrinología, a los 3 años y 9 meses, presenta una talla de 80,4 cm, (-5,39 DE) (Figura 5). A raíz del diagnóstico de su hermano mayor, se objetivó también en el estudio genético la presencia de la variante c.2125A>T, p. (Ser709Cys), en homocigosis en el exón 14 del gen *NPR2*.

### Tratamiento

El primer hermano fue intervenido a los 7 años de vida por otorrinolaringología de adenoamigdalecto-

mía por síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAOS). Actualmente, tiene 14 años y 5 meses y está en seguimiento por rehabilitación y traumatología, pendiente de intervención quirúrgica para el alargamiento global de las extremidades superiores e inferiores.

### Discusión y conclusiones

La displasia acromesomélica de tipo Maroteaux es una displasia ósea congénita caracterizada por un acortamiento acromesomélico desproporcionado de las extremidades <sup>(2)</sup>. Radiológicamente, los pacientes presentan alteraciones óseas, como radio arqueado, anomalías vertebrales y pélvicas, y dedos cortos y anchos, con apariencia facial e inteligencia normales <sup>(3)</sup>.

La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva por mutaciones en el gen que codifica para el receptor del péptido natriurético de tipo 2 (*NPR2*). La función de la familia de receptores de péptidos natriuréticos es la unión a las proteínas natriuréticas para la regulación de procesos fisiológicos, entre los que se encuentran el crecimiento cardíaco, la presión arterial y la osificación endocondral. El *NPR2* se expresa en las capas de condrocitos proliferativos de las placas de crecimiento para promover la acumulación de matriz extracelular en la placa de crecimiento. Existen varias mutaciones descritas en este gen relacionadas con la displasia acromesomélica de tipo Maroteaux. En la bibliografía revisada se han encontrado varias de ellas como una mutación sin sentido (c.613 C>T, p.R205X) en el exón 1 del gen *NPR2* que conduce a un codón de terminación prematuro en el ARNm de este gen y otra variante sin sentido (c1163G>A, p.Arg388Gln) <sup>(2,5)</sup>. En el paciente del caso que se presenta se detectó la presencia de una variante de significado incierto, p.Ser709Cys, en la posición 2125 del exón 14 en homocigosis (c.2125A > T). Esta mutación no había sido descrita previamente <sup>(4)</sup>, lo que nos hace ver la importancia del estudio genético para la descripción de nuevas variantes que podrían mejorar el diagnóstico temprano de estas enfermedades y contribuir a la mejora de calidad de vida de quien las padece.

En el estudio realizado por Simsek-Kiper et al. <sup>(2)</sup>, se estudió a 26 pacientes con AMDM en los que se encontraron 22 variantes distintas en el gen *NPR2*. En el caso de la familia presentada, se detectó una variante en el gen *NPR2* no descrita previamente asociada al desarrollo de ninguna enfermedad, por lo que se realizó un análisis bioinformático con algoritmos de predicción y se encontró que dicha variante produce un cambio en un aminoácido que afecta a las características fisicoquímicas de la proteína que codifica el gen *NPR2*, por lo que se esta-

bleció que muy probablemente se trate de una variante patogénica que produce AMDM <sup>(4)</sup>. En consecuencia, la presencia de alteraciones fenotípicas que hagan sospechar de displasia de tipo AMDM debe investigarse con estudio genético en el gen *NPR2*, y se pueden descubrir en el futuro nuevas variantes asociadas a esta enfermedad <sup>(5,6)</sup>.

En el estudio de Simsek-Kiper et al. <sup>(2)</sup>, la evaluación radiográfica reveló osteopenia, acortamiento de los huesos tubulares largos, arqueamiento y luxación de la cabeza radial en la mayoría de los pacientes estudiados. En una minoría de los pacientes se observó retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual, y estenosis del canal espinal.

Las mutaciones en heterocigosis del gen *NPR2* que presentan los progenitores de los pacientes afectados de AMDM muestran alteraciones fenotípicas sutiles, como crecimiento por debajo de los estándares para la población de referencia con tallas entre -1,5 a -4,3 DE. Además, estas variantes heterocigotas se pueden asociar con otros signos de displasia ósea, como paladar ojival, clinodactilia o braquidactilia <sup>(7,8)</sup>.

Es pertinente realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otros tipos de displasia acromesomélica, como las variantes Grebe Hunter-Thompson y Du Pan, causadas por alteraciones del factor de crecimiento GDF5, así como con mucopolisacáridosis de tipo IV <sup>(7)</sup>.

El objetivo del tratamiento ortopédico debe ser corregir las deformidades óseas que interfieran con la función normal del paciente y que pueden conducir a artrosis precoz <sup>(9)</sup>. Los problemas del sistema esquelético más comunes incluyen la baja estatura, la deformidad de las extremidades y la columna vertebral, la inestabilidad C1-2 y una osteoartritis precoz <sup>(10)</sup>.

El tratamiento de la talla baja es controvertido en estos pacientes y, en caso de llevarse a cabo, debería estar dirigido a la consecución de una talla que permita realizar adecuadamente las actividades de la vida diaria. Este tratamiento consiste en realizar alargamientos óseos sucesivos teniendo en cuenta que la fracción que se va a alargar se encuentra relacionada con el tamaño del hueso original <sup>(9)</sup>.

Con respecto a los procedimientos quirúrgicos, se ha de tener en cuenta que las tasas de supervivencia son más bajas y las complicaciones más frecuentes en pacientes con displasia esquelética con respecto a la población promedio. Las complicaciones se encuentran relacionadas principalmente con presencia de trastornos cardiopulmonares, y anomalías de la columna vertebral y de la vía aérea <sup>(11,12)</sup>.

Así, se puede concluir que el tratamiento quirúrgico en estos pacientes ha de estar adecuadamente justificado y sin ocasionar limitaciones en su vida diaria para que se lleve a cabo por el riesgo aumentado de complicaciones. Al ser una patología menos frecuente y con gran impacto emocional, estos tratamientos se llevan a cabo en centros terciarios para asegurar un adecuado manejo multidisciplinar.

En cuanto al seguimiento de los pacientes con AMDM, es importante proporcionar un adecuado soporte psicológico, así como establecer un tratamiento rehabilitador con fisioterapia para controlar la progresión de deformidades óseas en la columna vertebral <sup>(3)</sup>.

Otros tratamientos que pueden requerir estos pacientes son el alargamiento quirúrgico de las extremidades <sup>(12)</sup>. En cuanto al tratamiento quirúrgico, los pacientes con displasia esquelética suelen requerir en varias ocasiones estas intervenciones complejas. El desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas de apoyo en estas deformidades óseas y el uso de técnicas menos invasivas de alargamiento han conseguido una mejoría de la talla final y de la calidad de vida de estos pacientes, aunque presentan un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias, si bien el beneficio supera los riesgos, y se debe realizar un exhaustivo examen preoperatorio con diversas pruebas en las que se incluyen polisomnografía pulmonar preoperatoria, evaluación cardíaca y neurológica, imágenes de columna cervical y manejo anestésico de pacientes con vía aérea difícil para intubación y extubación.

Como conclusión, destacamos la importancia de realizar un adecuado diagnóstico clínico de anomalías esqueléticas para dirigir el estudio genético, así como incluir la AMDM con el estudio del gen *NPR2* en el diagnóstico diferencial de la talla baja grave disarmónica, especialmente si hay consanguinidad. La clasificación de estas enfermedades y su comprensión han mejorado en los últimos años debido a los estudios moleculares y el descubrimiento de genes, intentando así mejorar la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses 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. Bacino CA. Skeletal dysplasias: specific disorders. En: UpToDate. URL: [https://www.uptodate.com/contents/skeletal-dysplasias-specific-disorders?search=displasia%20esquelética&source=search\\_result&selected-Title=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/skeletal-dysplasias-specific-disorders?search=displasia%20esquelética&source=search_result&selected-Title=3~150&usage_type=default&display_rank=3). Fecha última consulta: 08.11.2021.
2. Simsek-Kiper PO, Urel-Demir G, Taskiran EZ, Arslan UE, Nur B, Mihci E, et al. Further defining the clinical and molecular spectrum of acromesomelic dysplasia type maroteaux: a Turkish tertiary center experience. *J Hum Genet* 2021; 66: 585-96.
3. Displasia acromesomélica tipo Maroteaux. Enciclopedia Orphanet, Orphanet versión 5.50.0. Última actualización: 2021-11-08. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=40](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=40).
4. Vera Sáez-Benito MC, Izquierdo Álvarez S, De Arriba Muñoz A. Nueva variante patogénica en el gen NPR2: etiología de talla baja, macrocefalia y displasia ósea en varón afectado de displasia acromesomélica tipo Maroteaux. *Med Clin (Barc)* 2017;149: 553-62.
5. Amano N, Kitoh H, Narumi S, Nishimura G, Hasegawa T. A novel NPR2 mutation (p.Arg-388Gln) in a patient with acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020; 29: 99-103.
6. Mustafa S, Akhtar Z, Latif M, Hassan M, Faisal M, Iqbal F. A novel nonsense mutation in NPR2 gene causing acromesomelic dysplasia, type Maroteaux in a consanguineous family in Southern Punjab (Pakistan). *Genes Genomics* 2020; 42: 847-54.
7. Kılıç E, Çavdarlı B, Büyükyılmaz G, Kılıç M. Acromesomelic dysplasia-Maroteaux type, nine patients with two novel NPR2 variants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 34: 1115-21.
8. Cabanas Rodríguez P, Castro-Feijóo L, Loidi L, Barreiro Conde J. Mutación en NPR2 en niña pequeña para la edad gestacional. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021; 12 (Supl 1): 20-2.
9. Unanue N, Moënné K, Baar A. Manejo de displasias esqueléticas. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2015; 26: 470-82.
10. Cho TJ. El manejo de la displasia esquelética. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 2013 (Suppl 1): S19.
11. Raggio CL, Yonko EA, Khan SI, Carter EM, Citron KP, Bostrom MPG, et al. Joint replacements in individuals with skeletal dysplasias: one institution's experience and response to operative complications. *J Arthroplasty* 2020; 35: 1993-2001.
12. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Cho TJ, Hoover-Fong JE, et al. Skeletal Dysplasia Management Consortium. Best practices in peri-operative management of patients with skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 2584-95.

# Síndrome de hipoventilación central congénita e hiperinsulinismo

## Congenital central hypoventilation syndrome and hyperinsulinism

Estefanía Moratalla Jareño<sup>1</sup>, Cristina Armero Bujaldón<sup>1</sup>, Raquel Segovia Ortí<sup>1</sup>, Francisco de Borja Osona Rodríguez de Torres<sup>2</sup>, Marta Mínguez Vinardell<sup>3</sup>, María Caimari Jaume<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Baleares (España)

<sup>2</sup> Neumología Pediátrica. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Baleares (España)

<sup>3</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital comarcal de Inca. Inca, Baleares (España)

### Resumen

El síndrome de hipoventilación central congénita es una patología poco frecuente de causa genética que cursa con disregulación del sistema nervioso autónomo. Suele presentarse en época neonatal, y la patología respiratoria es la que orienta el diagnóstico.

Describimos el caso de un paciente con hiperinsulinismo congénito que presenta hipoglucemias graves de inicio neonatal, previamente diagnosticado de síndrome de Ondina al presentar hipoventilación central. No presenta afectación autonómica en otros niveles.

El tratamiento precoz de las hipoglucemias, junto con la monitorización continua de la glucemia intersticial, es muy importante en estos pacientes para prevenir posibles complicaciones, como alteraciones del neurodesarrollo o crisis convulsivas.

**Palabras clave:** Síndrome de hipoventilación central congénita, Hipoglucemia, Hiperinsulinismo congénito

### Abstract

Congenital central hypoventilation syndrome is an unusual genetic disorder with dysregulation of the autonomic nervous system. It usually presents in the neonatal period, with respiratory pathology being the guiding factor in the diagnosis.

We describe the case of a patient with congenital hyperinsulinism who presented severe neonatal-onset hypoglycaemia. He was previously diagnosed with Ondine Syndrome after presenting central hypoventilation. There was no autonomic involvement at other levels.

Early treatment for hypoglycaemia together with continuous interstitial blood glucose monitoring is important in these patients to prevent possible complications such as neurodevelopmental disorders or seizures.

**Key words:** Congenital central hypoventilation syndrome, Hypoglycaemia, Congenital hyperinsulinism

### Correspondencia:

Estefanía Moratalla Jareño  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitari Son Espases,  
Carretera de Valldemossa, 79,  
07120, Palma de Mallorca, Baleares, España  
E-mail: estefania\_mj@hotmail.com  
E-mail: emoratalla@ssib.es

### Introducción

El síndrome de Ondina, descrito por primera vez en 1970 por Mellins et al <sup>(1)</sup>, es una patología caracterizada por cursar con hipoventilación central congénita secundaria a un trastorno del sistema nervioso central, en el cual el control autonómico de la respiración está ausente o resulta deficitario. Este sín-



drome también puede asociar otras manifestaciones debido a la disfunción del sistema nervioso autónomo, como la enfermedad de Hirschsprung o tumores de la cresta neural.

La incidencia de esta patología se estima entre 1/148.000 a 1/200.000 recién nacidos vivos <sup>(2)</sup>. Esta incidencia se extrae fundamentalmente de mutaciones en *PHOX2B*, y siendo la expansión de polialanina en el exón 3 la alteración más frecuente. La forma de herencia es autosómica dominante, con penetrancia variable, con presentación *de novo* en la mayoría de los casos. La vía por la que la mutación a este nivel causa las alteraciones descritas en este síndrome sigue siendo objeto de estudio. Recientemente se han descrito alteraciones en *MYO1H* y *LBX1* en el pequeño porcentaje de pacientes que no presentan mutación en *PHOX2B* <sup>(2)</sup>.

El hiperinsulinismo, que, aunque infrecuente, puede formar parte del síndrome, es la causa más frecuente de hipoglucemia grave y persistente en la época neonatal y en la infancia temprana. Los pacientes afectados requieren necesidades altas de glucosa (>8-10 mg/kg/minuto), y muestran concentraciones inapropiadamente altas de insulina y bajas de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres.

Dada la baja prevalencia, describimos el caso de un neonato varón a término diagnosticado de síndrome de Ondina que asocia hiperinsulinismo a nivel endocrinológico.

### Caso clínico

Neonato de 5 semanas de vida que ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátricos procedente de un hospital de nivel 2 por sospecha de síndrome de hipoventilación central congénita. Como antecedentes personales, se trata de un recién nacido a término de 39 semanas y 5 días de edad gestacional con un peso en el nacimiento de 3.080 g (p24; -0,73 desviaciones estándar [DE]), longitud de 51 cm (p67; 0,44 DE) y perímetro cefálico de 35 cm (p53; 0,09 DE). Es fruto de un parto eutócico y una gestación controlada de padres no consanguíneos. El cribado del primer trimestre y la prueba de O'Sullivan son normales. El cultivo vaginorrectal es negativo. La serología para Chagas es positiva; rubéola, inmune; toxoplasma, lúes, virus de la hepatitis B y virus de la inmunodeficiencia humana, negativas.

La puntuación APGAR es de 5 al minuto de vida y de 9 a los 10 minutos; el pH del cordón, 7,18, lo que requiere estimulación superficial. Se realiza amniorrhexis artificial 37 minutos antes del parto, con salida de líquido amniótico claro de cantidad normal. Expulsa meconio en la sala de partos. Recibe

profilaxis ocular y antihemorrágica con vitamina K intramuscular. Inicia lactancia materna en la sala de partos. El grupo ABO del recién nacido es O, Rh positivo, Coombs directo negativo.

Como antecedentes familiares, es hijo de madre de 36 años de edad, natural de Bolivia, residente en España desde 12 años antes del parto; detección de Chagas, asintomática. Fue intervenida de timpanoplastia de tipo IV con mastoidectomía del oído derecho que presenta perforación timpánica residual e hipoacusia mixta. Como antecedentes obstétricos, presenta historia previa de cinco gestaciones (tres nacidos vivos y dos interrupciones voluntarias del embarazo). El padre tiene 36 años y está sano. El hermano de 3 años está en seguimiento por infección congénita por *Trypanosoma cruzi*. El hermano de 12 años está sano. La abuela materna refiere síncope no filiados en la juventud y defunción durante la gestación, de causa desconocida. No hay antecedentes de enfermedades neurológicas en la familia ni otros antecedentes familiares de interés.

A los 3 días de vida, ingresa en la unidad de neonatología del hospital de origen por hipoactividad, hipoglucemias asintomáticas y problemas en la alimentación con succión pobre. Durante su ingreso destaca la presencia de apnea-hipopneas con desaturaciones durante el sueño que inicialmente remontan fácilmente con mínima estimulación. Ante un cuadro de hipotonía y desaturaciones, se realiza cribado infeccioso y metabólico previo al inicio de antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina intravenosas. Presenta radiografía de tórax, bioquímica de líquido cefalorraquídeo, hemograma, y coagulación normales, sin elevación de reactantes de fase aguda. El hemocultivo, el cultivo de líquido cefalorraquídeo, el urinocultivo, el citomegalovirus en la orina, la PCR de virus herpes simple y enterovirus en la sangre son negativos, por lo que se retira la antibioterapia a los siete días. El cribado para la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* es negativo. Se realiza cribado metabólico en la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo sin hallazgos patológicos.

Progresivamente, las apneas se hacen más profundas y continuadas, y se conecta de forma intermitente a gafas nasales de alto flujo y posteriormente a presión continua sobre la vía aérea nasal sin presentar distrés respiratorio y con gasometrías normales. Se completa la valoración con ecografía cerebral, fondo de ojo, resonancia magnética cerebral, electromiografía, electroencefalograma, y potenciales evocados auditivos y visuales, que no muestran alteraciones patológicas.

A los 14 días de vida, coincidiendo con episodio de acidosis respiratoria grave, precisa conectarse a

ventilación no invasiva con dos niveles de presión durante el sueño, manteniéndose en los períodos de vigilia asintomático, sin distrés ni realización de apneas. En la exploración neurológica se objetiva anisocoria con respuesta lenta a la luz, pupila izquierda miótica de manera intermitente, sin estrabismo ni sequedad ocular. Ante esta clínica se sospecha síndrome de hipoventilación central congénita como etiología, y se solicita estudio genético. Se completa el estudio con Holter de 48 horas, ecocardiograma y catecolaminas en la orina, que no muestran alteraciones destacables.

Se deriva a un hospital terciario, se monitoriza la saturación de oxígeno y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) transcutáneo y se realizan gasometrías de control. Presenta un patrón respiratorio normal en vigilia, con saturaciones de oxígeno y gasometrías normales, sin necesidad de soporte. Durante el sueño precisa conexión a ventilación no invasiva y presenta buena adaptación, sin requerir oxigenoterapia suplementaria. Se completa el estudio con ecografía y tomografía axial computarizada de la región torácica, fibrobroncoscopia y test de deglución guiado por endoscopia, que no muestran hallazgos patológicos. En el estudio genético se detecta un alelo normal de 20 repeticiones (GCN) y un alelo patológico de 31 repeticiones en el gen *PHOX2B* compatible con síndrome de hipoventilación central congénita.

A nivel metabólico presenta hipoglucemias leves asintomáticas los primeros días de vida, que se normalizan con fluidoterapia y alimentación enteral (aporte máximo de hidratos de carbono de 7 mg/kg/minuto), lo que permite la retirada de la fluidoterapia intravenosa a los 5 días de vida. Precisa completar las tomas mediante sonda orogástrica por escasa succión e hipoactividad. Presenta mejoría clínica progresiva, por lo que a los 22 días de vida se le puede retirar la sonda y completa todas las tomas por succión mediante lactancia mixta con curva de peso adecuada.

A los 2 meses de vida realiza de nuevo hipoglucemias graves, por lo que se extrae analítica que muestra resultados compatibles con hiperinsulinismo: niveles de insulina de 9,5 mUI/mL (0,34-5,84); péptido C, 7,91 ng/mL (0,20-2,44)<sup>(3)</sup>; 3-hidroxibutirato, 0,099 mmol/L (0,024-0,715) con glucemia central de 28 mg/dL (70-110) y cuerpos cetónicos negativos. El resto del estudio hormonal extraído en hipoglucemia muestra: cortisol, de 1,30 µg/dL (0,80-16,60); hormona de crecimiento, 2,13 ng/mL (0,05-7,40); hormona estimulante de la tiroides, 3,31 µUI/mL (0,73-4,77); y tiroxina libre, 1,13 ng/dL (0,89-1,70). El estudio metabólico es normal, con un perfil de ácidos orgánicos en la orina, acilcarnitinas y aminoácidos en el plasma sin alteraciones patológicas. Se realiza una resonancia magnética

nuclear abdominal en la que no se observan hallazgos patológicos.

Presenta un hábito deposicional normal sin signos de Hirschsprung ni otras alteraciones a nivel digestivo.

Se monitoriza la glucemia intersticial de manera continua con DEXCOM G4. El paciente es manejado con nutrición enteral continua con aportes de hidratos de carbono de hasta 19 mg/kg/minuto y diazóxido en dosis máxima de 7,5 mg/kg/día, que se suspende a los 6 meses de edad por efectos secundarios (hirsutismo y retención hídrica) a pesar de conseguir una respuesta efectiva. Precisa tratamiento con hidroclorotiacida y espironolactona, y se cambia posteriormente a furosemida, requiriendo aportes de sodio de 1,5 mEq/kg/día por tendencia a hiponatremia. Tras la suspensión de diazóxido se realiza un control de las glucemias mediante aportes de hidratos de carbono por alimentación enteral continua, sin iniciar otro fármaco. Se coloca gastrostomía percutánea a los 4 meses de edad por necesidad de alimentación enteral continua por sonda para mantener las glucemias en el rango de seguridad. A los 5 meses de vida, ante la mejoría clínica, es dado de alta de la unidad de cuidados intensivos pediátricos y permanece en planta de hospitalización una semana más antes del alta hospitalaria, para asegurar un adecuado manejo de la apneas y del control glucémico por parte de sus cuidadores.

Antes del alta se instruye a la familia en el manejo de la ventilación mecánica no invasiva, los cuidados de gastrostomía, el manejo de la monitorización continua de la glucemia intersticial y las maniobras de reanimación cardiopulmonar básica.

A los 2 años de edad presenta empeoramiento en el control glucémico de predominio nocturno, a pesar de pauta nutricional con ingesta de hidratos de carbono de manera fraccionada y nutrición enteral continua nocturna mediante gastrostomía. Se decide inicio de octreótido subcutáneo en dosis inicial 5 µg/kg/día cada 8 horas con buena respuesta y cambio de monitor continuo de glucemias a DEXCOM G6. (Figura 1). Ha precisado subir la dosis para el control óptimo hasta una dosis máxima de 20 µg/kg/día cada 6 horas, manteniendo los controles glucémicos estables con menor aportes de hidratos de carbono, normalizando el peso, el índice de masa corporal y el índice de masa triponderal (IMT) sin afectación de la talla. (Figuras 2 y 3). Se muestra la evolución en los valores de glucemia central, insulina y péptido C con la introducción y la retirada de los distintos fármacos (Figura 4).

En el momento actual, a los 3 años de edad, la somatometría es: peso, 15 kg (p53; 0,09 DE); talla:

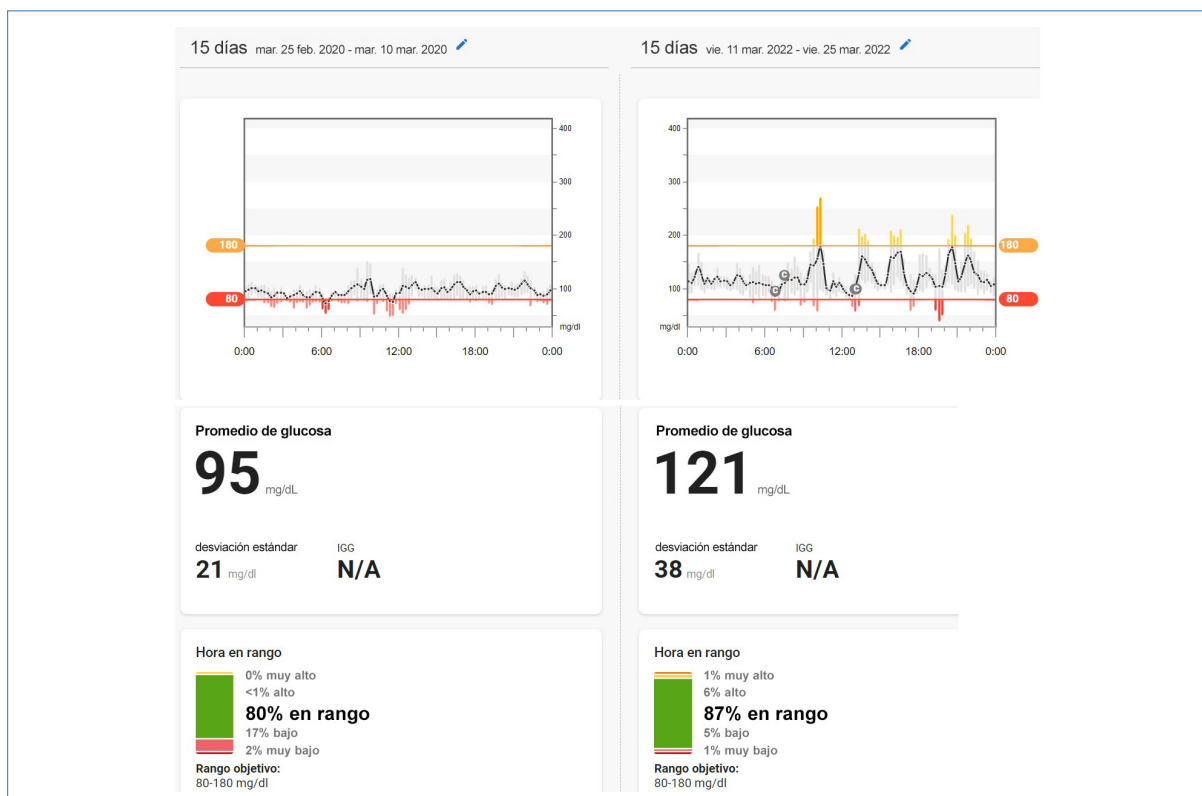


Figura 1. Monitorización continua de glucemia intersticial. Descarga de monitorización continua de glucemia intersticial DEXCOM G6. Plataforma CLARITY. Comparativa de 15 días previos y 15 días tras el inicio de tratamiento con octreótido subcutáneo.

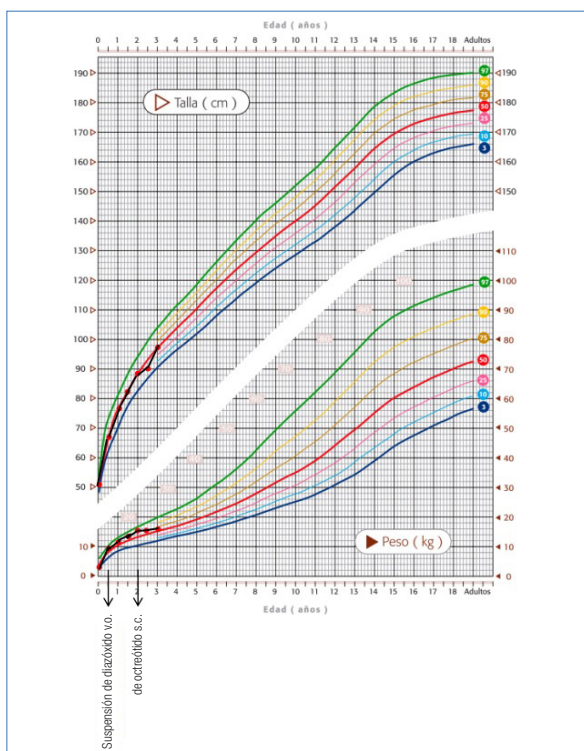


Figura 2. Somatometría. Peso y talla, percentiles. Estudio transversal Barcelona 1995-2017. © Antonio Carrascosa, Diego Yeste, Mónica Fernández-Cancio, María Clemente, Antonio Moreno, todos los derechos reservados.

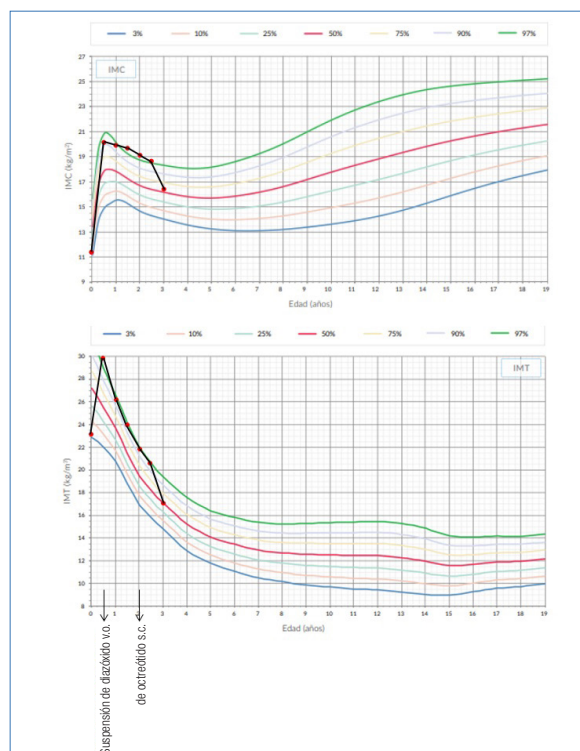


Figura 3. Somatometría. Índice de masa corporal (IMC) e índice de masa triponderal (IMT). Estudio transversal Barcelona 1995-2017. © Antonio Carrascosa, Diego Yeste, Mónica Fernández-Cancio, María Clemente, Antonio Moreno, todos los derechos reservados.

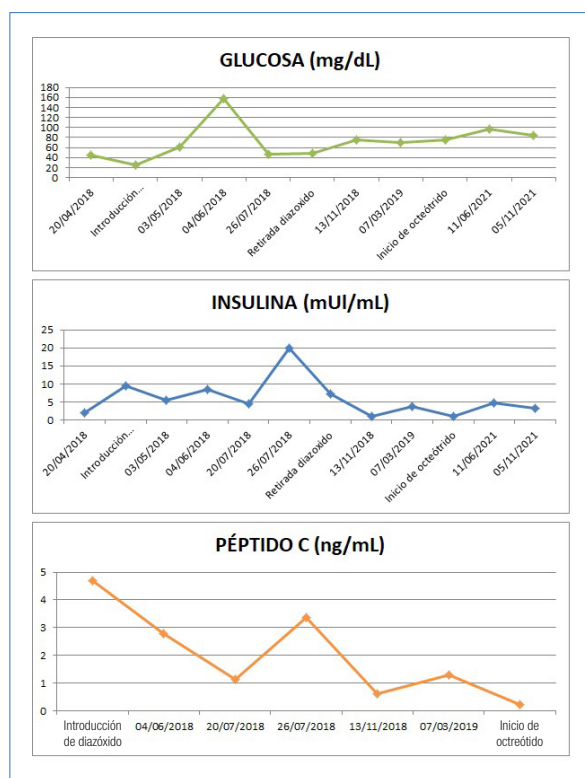


Figura 4. Glucosa (A). Insulina (B). Péptido C (C). Evolución en los valores de glucemia central, insulina y péptido C, y relación con la introducción y retirada de diazóxido e inicio de octreótido.

92,5 cm (p22; -0,79 DE); índice de masa corporal: 17,53 Kg/m<sup>2</sup> (p77, 0,76 DE); y una superficie corporal: 0,62 m<sup>2</sup>. Tablas Estudio Crecimiento Español 2010. Sigue precisando de nutrición enteral continua nocturna junto con tratamiento con octreótido subcutáneo, pero se puede retirar la nutrición enteral continua diurna manteniendo glucemias en rango. No ha presentado efectos adversos a la medicación. No se ha objetivado alteración de la función tiroidea ni de la función hormonal en otros niveles.

A nivel respiratorio precisa de ventilación no invasiva durante la noche. No presenta otras patologías asociadas al síndrome como enfermedad de Hirschprung, dismotilidad esofágica o tumores malignos del sistema nervioso simpático. Los marcadores en la sangre y la orina (enolasa, ferritina, L-lactato deshidrogenasa y catecolaminas en una micción), las ecografías abdominales y las radiografías torácicas seriadas no presentan hallazgos patológicos. El estudio cardiológico es normal.

Acude a centro de atención temprana, logopedia, psicóloga y fisioterapia desde el momento del alta. A nivel del desarrollo psicomotor, consigue deambulación libre a los 17 meses y lenguaje expresivo propositivo a los 12 meses. Actualmente presenta

comprensión adecuada de ítems verbales para su edad. Comprende y obedece órdenes. Contacta con la mirada. No presenta alteraciones a nivel conductual. No tiene síncope, procesos convulsivos, ni espasmos del sollozo. No presenta déficits auditivos. Come de manera autónoma y no presenta episodios de atragantamiento. En la región bucal presenta caries de evolución tórpida que ha precisado la extracción de los incisivos y caninos, lo que dificulta la masticación de los alimentos.

En la exploración oftalmológica persiste anisocoria con respuesta lenta a la luz a expensas de la pupila izquierda, que es miótica.

## Discusión y conclusiones

Debido a la afectación multisistémica en los pacientes con síndrome de Ondina, es importante realizar un seguimiento no sólo a nivel respiratorio, sino también a nivel cardiovascular, digestivo, oftalmológico, metabólico y endocrinológico. Hay que recalcar la necesidad de cribado de tumores de la cresta neural (3-5%). En este último caso es importante tener en cuenta tanto la edad como el genotipo del paciente a la hora de determinar el riesgo de presentar tumores. Tanto el neuroblastoma, el ganglioblastoma y los ganglioneuromas tienen una mayor prevalencia en *PHOX2B* con expansión larga de polialanina y mutaciones en genes diferentes a *PHOX2B*.

En cuanto al seguimiento por especialidades, a nivel respiratorio la hipoventilación central, presente por definición en todos los pacientes, precisa soporte ventilatorio durante toda la vida. Aunque menos frecuente, es preciso realizar cribado de posibles complicaciones a nivel cardiovascular, ya que se han descrito arritmias y desregulación de la presión arterial en estos pacientes<sup>(4)</sup>. Desde el punto de vista digestivo, hasta el 13-20% de los casos pueden asociarse a enfermedad de Hirschprung, dismotilidad esofágica o reflujo gastroesofágico. A nivel oftalmológico, se ha estimado que el 46-92% de los casos pueden cursar con defectos pupilares y presentar una anormal respuesta a la luz, exotropía con convergencia insuficiente y ptosis palpebral. Es importante nombrar a nivel neurológico la posible presencia de crisis convulsivas, síncope y espasmos del sollozo. La mitad de los pacientes precisan de refuerzo escolar, lo que subraya la importancia de una intervención temprana en estos pacientes y la optimización del manejo respiratorio y glucémico a la hora de conseguir un correcto neurodesarrollo.

A nivel endocrinológico, el hiperinsulinismo puede formar parte del espectro clínico del síndrome de Ondina, en el que se conoce que existe una disfun-



ción del sistema nervioso autónomo. Debido a que la regulación en la secreción de insulina se realiza bajo control autonómico, pueden aparecer hipoglucemias asociadas a aumento de la secreción de insulina, y se han descrito previamente <sup>(2,5-8)</sup>. La normofunción de las células pancreáticas podrían verse afectadas por su innervación, simpática y parasimpática. El sistema parasimpático se encarga de aumentar los niveles de insulina, mientras que el sistema simpático aumenta los de glucagón. Esta disautonomía también provoca una alteración en la regulación de la homeostasis de la glucosa y los cuerpos carotídeos, dado que éstos contienen células neuroendocrinas que se encargan de mantenerla <sup>(7-9)</sup>. De igual manera, la alteración de la motilidad intestinal, como en el síndrome de Dumping, ocasiona un aumento en la variabilidad glucémica, y aparecen en este caso las hipoglucemias precedidas de un pico hiperglucémico <sup>(9)</sup>.

Además, la dopamina β-hidroxilasa es coexpresada y regulada por *PHOX2B*, y tiene relación con los niveles de adrenalina y noradrenalina <sup>(5)</sup>. Una menor expresión de los niveles de dopamina produce una disminución de la inhibición del tono simpático <sup>(7,9)</sup>.

Por todo ello, el hiperinsulinismo debe descartarse en los pacientes que presenten hipoglucemias. Su incidencia podría estar infraestimada, dado que el diagnóstico clínico es difícil en el neonato y entrañando todavía más dificultad en los pacientes con síndrome de hipoventilación central congénita, donde la disautonomía podría atenuar los síntomas de hipoglucemia <sup>(6)</sup>. Dada la dificultad diagnóstica, algunos de estos pacientes fueron diagnosticados tras una crisis convulsiva debida a hipoglucemia <sup>(10)</sup>. Por tanto, hay que recalcar la importancia del manejo de estos pacientes e incidir en la ventaja del uso de la monitorización continua de glucemia intersticial, sobre todo en aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de presentar hipoglucemias. El tratamiento en estos casos es fundamentalmente nutricional y puede asociar fármacos como el diazóxido o el octreótido.

Dentro de la patología endocrinológica, también se ha sido descrito, aunque con menor prevalencia, la talla baja asociada a déficit de la hormona de crecimiento <sup>(11,12)</sup> e hipertiroidismo primario <sup>(13)</sup>.

Respecto al tratamiento, todavía no disponemos de un fármaco curativo encargado de suplir el defecto molecular. Está basado en asistencia ventilatoria y manejo multidisciplinar <sup>(2)</sup>.

Conocer la mutación puede ayudar a predecir la evolución de los pacientes y permite el consejo genético a los familiares. Los pacientes con los fenotipos más graves, que suelen asociar disfunción del sistema

nervioso autónomo, son lo que generalmente tiene un mayor número de repeticiones de polialanina <sup>(9)</sup>.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses 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. Mellins, RB, Balfour, HH, Turino, GM, & Winters, RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse): report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1970; 49: 487-504.
2. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, Frerick M, García-Teresa MA, Peters J, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 252.
3. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 481-90.
4. Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL. Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 225-30.
5. Hennewig U, Hadzik B, Vogel M, Meissner T, Goecke T, Peters H, et al. Congenital central hypoventilation syndrome with hyperinsulinism in a preterm infant. *J Hum Genet* 2008; 53: 573-7.
6. Marics G, Amiel J, Vatai B, Lódi C, Mikos B, Tóth-Heyn P. Autonomic dysfunction of glucose homeostasis in congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Paediatr* 2013; 102: e178-80.



7. Hopkins E, Stark J, Mosquera RA. Central congenital hypoventilation syndrome associated with hypoglycemia and seizure. *Respir Med Case Rep* 2016; 20: 75-6.
8. Gelwane G, Trang H, Carel JC, Dauger S, Léger J. Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 2013; 162: 171-6.e2.
9. Musthaffa YM, Goyal V, Harris MA, Kapur N, Leger J, Harris M. Dysregulated glucose homeostasis in congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 1325-33.
10. Farina MI, Scarani R, Po' C, Agosto C, Ottonello G, Benini F. Congenital central hypoventilation syndrome and hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 2012; 101: e92-6.
11. Trang H, Dehan M, Beaufile F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C; French CCHS Working Group. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest* 2005; 127: 72-9.
12. Ottonello G, Ceccherini I, Gastaldi R, et al. Congenital central hypoventilation syndrome and growth delay due to growth hormone deficiency [abstract]. Paper presented at Second International Symposium on CCHS, París, Francia, 15-16 de febrero de 2002.
13. Fox DA, Weese-Mayer DE, Wensley DF, Stewart LL. Hyperthyroidism hidden by congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 705-8.
14. Guerrero-Fernández J, González Casado I. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. 1 ed. Madrid: Ergon; 2018.
15. Katz ES, McGrath S, Marcus CL. Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 62-8.
16. Ste Marie L, Palmiter RD. Norepinephrine and epinephrine-deficient mice are hyperinsulinemic and have lower blood glucose. *Endocrinology* 2003; 144: 4427-32.

# PROKR2 como causa infrecuente de síndrome de Kallmann en un paciente afecto de síndrome de Cornelia de Lange

## PROKR2 as an unusual cause of Kallmann syndrome in a patient with Cornelia de Lange syndrome

Sandra Jiménez Ruiz<sup>1</sup>, Nuria Espinosa Seguí<sup>2</sup>, Mari Luz Paredes Martínez<sup>3</sup>, Andrea Bailen Vergara<sup>2</sup>, Manuel Roig Riu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Vega Baja. Servicio de Pediatría. Orihuela, Alicante (España)

<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante (España)

<sup>3</sup> Sección de Radiología. Hospital Vega Baja. Orihuela, Alicante (España)

### Resumen

El síndrome de Kallmann (SK) es una forma congénita de hipogonadismo hipogonadotrofo que asocia anosmia. Solamente el 40% de pacientes con déficit de hormona liberadora de gonadotropina tiene una mutación genética identificada, y las mutaciones que afectan a los genes *PROK2* y *PROKR2* alcanzan únicamente el 6%. La mayoría de estas alteraciones se heredan de acuerdo con un patrón mendeliano, aunque se sabe que varios de estos genes actúan de forma oligogénica; tal complejidad genética podría explicar la penetrancia incompleta y expresividad variable de la enfermedad.

Presentamos el caso de un varón de 10 años derivado a pediatría especializada por retraso psicomotor, talla baja y micropene, además de rasgos dismórficos; tras la realización de pruebas complementarias, se determina que el paciente presenta un hipogonadismo hipogonadotrofo, probablemente secundario a una mutación en heterocigosis en el gen *PROKR2* heredada de la madre, quien es portadora en homocigosis de la misma variante y no ha desarrollado la enfermedad. A su vez, el paciente también está afecto del síndrome de Cornelia de Lange, y se le diag-

nostica por estudio genético una mutación de novo en heterocigosis en el gen *NIPBL*, el más frecuentemente asociado a esta entidad. Tras la obtención del diagnóstico de SK, se inicia tratamiento con gonadotropinas, hormona estimulante del folículo humana recombinante y hormona gonadotropina coriónica humana, con buena respuesta; se consigue un aumento del volumen testicular y un crecimiento peneano; y se confirma la efectividad de la pauta de tratamiento administrada en los pacientes con SK.

**Palabras clave:** *PROKR2*, *NIPBL*, síndrome de Kallmann, síndrome de Cornelia de Lange, hipogonadismo hipogonadotrofo.

### Abstract

Kallmann syndrome (KS) is a congenital form of hypogonadotropic hypogonadism with abnormal olfactory function. Only 40% of patients with GnRH deficiency have an identified genetic mutation. However, only 6% of those have mutations affecting the *PROK2* and *PROKR2* genes. Most of these alterations are inherited following a Mendelian pattern, although several of these genes are known to act oligogenically. This genetic complexity could explain the incomplete penetrance and variable expressivity of the disease.

We describe the case of a 10-year-old male referred to specialized paediatrics due to psychomotor retardation, short stature and micropenis, as well as dysmorphic features. Complementary tests revealed

### Correspondencia:

Sandra Jiménez Ruiz, Endocrinología Pediátrica,  
Hospital Vega Baja. Servicio de Pediatría, carretera de  
Orihuela- Almoradi sin numero,  
03314, Orihuela, Alicante, España  
E-mail: sandrajimru@gmail.com  
E-mail: nuriaespinosa30@yahoo.es

hypogonadotropic hypogonadism probably secondary to a heterozygous mutation in the *PROKR2* gene, inherited from his mother (homozygous carrier of the same variant without having developed the disease). In addition, our patient also suffered from Cornelia de Lange syndrome, which was diagnosed by a heterozygous mutation in the *NIPBL* gene, the one that is most frequently associated with this entity. After obtaining the diagnosis of KS, treatment with gonadotropins, rFSH and hCG was initiated, achieving an increase in testicular volume and penile growth. This confirmed the effectiveness of the treatment regimen administered in patients with KS.

**Key words:** *PROKR2*, *NIPBL*, *Kallmann syndrome*, *Cornelia de Lange syndrome*, *hypogonadotropic hypogonadism*.

## Introducción

El síndrome de Kallmann (SK) es una forma congénita de hipogonadismo hipogonadotrofo que asocia hiposmia o anosmia. La disminución de la función gonadal se debe a un defecto en la migración de las neuronas hipotalámicas que sintetizan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) desde la placoda olfatoria durante el desarrollo embrionario. El déficit de GnRH provoca disminución de los niveles de gonadotropinas y de esteroides sexuales, lo que conduce a una falta de maduración sexual y ausencia de características sexuales secundarias.

El fenotipo reproductivo puede variar desde hipogonadismo grave con criptorquidia o micropene hasta reversión del hipogonadotropismo. Las características asociadas incluyen labio leporino, paladar hendido, agenesia dental, pérdida auditiva, sincinesias, escoliosis, agenesia renal, anomalías en el movimiento de los ojos y ataxia<sup>(1)</sup>.

Se han realizado estimaciones variables y escasas sobre la incidencia; un estudio en Finlandia estima que la incidencia es de 1 / 48.000. Es una condición genética, y, con frecuencia ligada al cromosoma X, lo que provoca mayor prevalencia en varones. Aproximadamente 1 de cada 30.000 hombres tiene la enfermedad en comparación con 1 de cada 125.000 mujeres<sup>(2)</sup>.

Sólo el 40% de los pacientes con déficit aislado de GnRH tiene una mutación genética identificada. Mientras que algunos genes causan principalmente SK, otros sólo causan hipogonadismo hipogonadotrofo normósmico idiopático existiendo otra mayoría de genes que causan ambas formas (genes superpuestos).

Si bien en la mayoría la herencia sigue un patrón mendeliano, se conoce que varios de estos genes

interactúan de manera oligogénica y la mayoría de ellos actúan en las vías del neurodesarrollo y neuroendocrinas; algunos de ellos también desempeñan el papel de genes modificadores. Tal complejidad genética puede explicar la penetrancia incompleta y la expresividad variable de esta enfermedad. Entre ellos destacan *KAL1*, *NSMF*, *FGFR1*, *FGF8*, *FGF17*, *IL17RD*, *PROK2*, *PROKR2*, *HS6ST1*, *CHD7*, *WDR11*, *SEMA3A*, *TUBB3*, *SOX10*, *GnRH1*, *GnRHR*, *KISS1*, *KISS1R*, *TAC3*, *TACR3*, *LEP* y *LEPR*<sup>(3)</sup>.

*PROK2* y *PROKR2* constituyen el 6%, y ambos se asocian a la neurogenia de los bulbos olfatorios y a la migración de las células neuronales olfatorias<sup>(4)</sup>.

El diagnóstico de SK suele retrasarse a la adolescencia en relación con un retraso de la pubertad, y se encuentran niveles de testosterona, lutropina y folitropina bajos, con niveles de prolactina adecuados. La resonancia magnética de alta resolución puede confirmar hipoplasia o aplasia de los bulbos olfatorios, aunque no siempre se correlaciona con el estado clínico de la función olfatoria, por lo que el diagnóstico de anosmia debe confirmarse con pruebas funcionales y una anamnesis detallada.

El tratamiento oportuno para inducir la pubertad puede ser crucial para la salud sexual, ósea y metabólica y para la minimización de los efectos psicológicos asociados. El régimen de tratamiento depende principalmente de si el objetivo es desarrollar características sexuales secundarias o también inducir la fertilidad<sup>(5)</sup>.

Se han propuesto protocolos de tratamiento en varones con hipogonadismo hipogonadotrofo congénito, utilizados en el SK, que incluyen un pretratamiento con hormona estimulante del folículo humana recombinante (rFSH) durante dos meses seguido de terapia combinada con rFSH y hormona gonadotropina coriónica humana (HCG)<sup>(6)</sup>.

El síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno del desarrollo hereditario dominante poco frecuente con una prevalencia estimada de 1 de cada 10.000 / 30.000 recién nacidos vivos, sin predominio racial ni diferencias por sexos. Se han descrito mutaciones heterocigotas en varios genes (*NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *BRD4*, *HDAC8* y *ANKRD11*) que contribuyen al síndrome, siendo el gen *NIPBL*, que codifica un componente del complejo de cohesión, responsable de aproximadamente del 70% de los casos<sup>(7)</sup>.

En la mayoría de las ocasiones, este síndrome se produce como resultado de nuevas mutaciones genéticas en individuos sin antecedentes familiares, aunque se han descrito casos de mosaicismo germinal<sup>(8)</sup>.

Se trata de un trastorno multisistémico con variaciones fenotípicas amplias. Los rasgos faciales característicos incluyen braquicefalia, sinofridia, vello facial e hirsutismo generalizado con pestañas largas y rizadas; los individuos afectados pueden presentar microcefalia, dientes pequeños y espaciados de erupción tardía, labio superior delgado con comisuras deprimidas, paladar hendido, puente nasal hundido, surco nasolabial largo, pabellones auriculares de implantación baja y cuello corto. A nivel oftalmológico, asocian ptosis, nistagmo y miopía. Las anomalías musculoesqueléticas de los miembros inferiores incluyen sindactilia del segundo espacio interdigital, oligodactilia, ausencia de tibia, micromelia, metatarso aducto, enfermedad de Legg-Perthes y escoliosis. El hallazgo más característico en las extremidades superiores es la hipoplasia radiocubital bilateral; también asocian focomelia, ausencia de uno o más dedos y coaliciones carpianas. A nivel visceral pueden presentar reflujo gastroesofágico o estenosis pilórica, cardiopatías congénitas, alteraciones auditivas, anomalías urinarias y anomalías genitales, como criptorquidia, hipospadias o micropene. Entre las manifestaciones neurológicas destacan el retraso mental y del lenguaje o la hiper-tonía. A nivel endocrino, puede existir disfunción en la secreción de gonadotropinas y de prolactina, retraso del crecimiento pre- y posnatal y retraso en la maduración ósea<sup>(9)</sup>.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación genética de una variante patogénica en individuos con manifestaciones clínicas compatibles.

El tratamiento se ha de individualizar en función de las características clínicas de cada paciente con evaluación del desarrollo psicomotor y de las habilidades comunicativas<sup>(10)</sup>.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de origen marroquí, con barrera idiomática lo que nos dificulta hacer una precisa anamnesis, recién llegado a España a los 9 años y remitido a endocrinología por criptorquidia derecha y a neurología por retraso psicomotor; además, presenta un interrumpido seguimiento en consultas por múltiples viajes a su país de origen, lo que retrasó aún más el diagnóstico y el tratamiento.

### 1. Antecedentes personales y familiares

Como antecedentes personales, destaca un embarazo de curso normal probablemente a término con peso en el nacimiento menor de 2 kg, desconocido con exactitud, sin otros antecedentes perinatales de interés. Desarrollo psicomotor: inicia deambula-

ción después de los 18 meses, lenguaje con monosílabos a partir de los 24 meses con buena evolución posterior; asocia trastorno fonológico que mejora tras la escisión del frenillo lingual; adquiere la lectoescritura a los 9 años.

No tiene antecedentes familiares de consanguinidad ni de retraso psicomotor en sus dos hermanos.

Se obtiene consentimiento informado para la publicación de los datos clínicos e iconográficos.

### 2. Exploración física

Destacan ya en la primera visita a los 9 años los rasgos dismórficos, la alteración del perímetro cefálico y, en menor medida, la talla baja. Somatometría: peso, 30 kg (-0,67 desviaciones estándar [DE]); talla, 127 cm (-2,07 DE); y perímetro cefálico, 49 cm (-3,34 DE).

El paciente presenta facies tosca con protrusión ocular, ptosis palpebral derecha, sinofridia con cejas triangulares tupidas, pestañas largas, puente nasal ancho, *filtrum* prominente, pabellones auriculares grandes de implantación baja, manchas hipocrómicas en ambas regiones temporales, braquimetacarpi, pliegue palmar único, clinodactilia del quinto dedo, braquimetatarsia, criptorquidia derecha con teste en canal inguinal alto y micropene de 2 cm. El estadio de Tanner es P1G1 (testes prepuberales, 3 y 2 cm<sup>3</sup>) (Figura 1).

En el resto de la exploración física no se hallan hallazgos patológicos.

### 3. Exploraciones complementarias

Se solicita un estudio analítico general de talla baja en el que se obtienen valores normales incluso para la hormona del crecimiento, por lo que pensamos que la talla baja podría estar asociada a un cuadro sindrómico en el paciente, ya que su talla diana es de 176 cm.

Se solicita también un estudio general hormonal que es normal a los 9 años y 7 meses (tirotrópica, tiroxina libre, prolactina, corticotropina y cortisol), salvo los niveles de gonadotropinas basales bajos (lutropina y folitropina) para el estadio de Tanner I: lutropina, 0,07 UI/L, y folitropina, 0,6 UI/L; y testosterona total, 0,1 ng/ml, por lo que ampliamos el estudio de hipogonadismo.

Se confirma por ecografía la criptorquidia testicular con un teste derecho en canal inguinal alto, aunque con una estructura normal, y un teste izquierdo sin alteraciones.



**Figura 1.** Fenotipo. a) Sinofridia con cejas triangulares tupidas, ptosis palpebral derecha, pestañas largas, puente nasal ancho, *filtrum* largo, pabellones auriculares de implantación baja. b) Braquimetatarsia. c) Braquimetacarpia.

Se realiza un test largo de estimulación con HCG (Profasi) a los 11 años como método diagnóstico y terapéutico del micropene, con 1.000 UI intramusculares dos veces a la semana durante tres semanas, con aumento de la concentración de testosterona basal de 0,12 ng/mL a 1,58 ng/mL, lo que confirmó la integridad de la síntesis de testosterona, aunque sin aumento del tamaño del pene.

Se remite a urología para orquidopexia por criptorquidia derecha.

Además, no se realiza ningún test de estimulación con GnRH (Luforan) para completar el estudio de gonadotropinas, ya que el paciente viaja nuevamente a Marruecos y se pierde el contacto durante casi cuatro años.

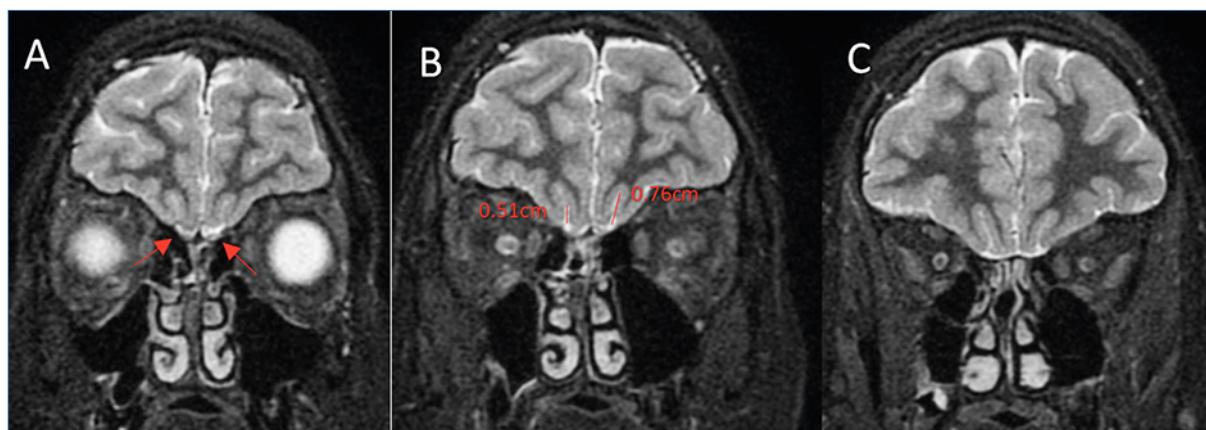
A su vez, en consultas externas de neuropediatría se solicitan estudios genéticos por retraso psicomotor e intelectual, y se obtiene un cariotipo 46,XY normal y un CGH-array sin alteraciones. En cuanto a las pruebas de imagen, se realiza una tomografía computarizada en la que únicamente destaca un pólipo esfenoidal izquierdo y una resonancia magnética en la que se aprecia una megacisterna magna, variante Dandy-Walker. Se completan las pruebas complementarias con un rastreo metabólico y se obtiene un resultado normal.

Ante los rasgos fenotípicos y analíticos que confirman un hipogonadismo hipogonadotrópico, se solicita un estudio genético dirigido para síndrome de Cornelia de Lange y para SK, con resultado positivo en ambos.

Para el síndrome de Cornelia de Lange, se detecta una mutación en heterocigosis de la variante c.8326dup p.(Ile2776Asnfs\*7) en el gen *NIPBL*. La variante detectada es un cambio de tipo frameshift (mutación con cambio del marco de lectura) que predice la sustitución de un aminoácido isoleucina por asparagina en la posición 2776 de la proteína que, debido al desplazamiento de la pauta de lectura, origina un codón de parada prematuro siete aminoácidos después. Esta variante se considera como probablemente patogénica tras la aplicación de predictores bioinformáticos y al encontrarse descrita en bases de datos clínicos. Otros genes estudiados son *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8* y *RAD21*.

Para el síndrome de Kallmann: se identifica la presencia en heterocigosis de la variante c.253C>T (p.Arg85Cys) en el gen *PROKR2*. La variante detectada es un cambio de tipo missense (mutación con cambio de sentido) que produce la sustitución de un aminoácido altamente conservado arginina por cisteína en la posición 85 de la proteína, que afecta a varios dominios funcionales. Ha sido descrita como variante probablemente patogénica tras la aplicación de predictores bioinformáticos y al encontrarse descrita en bases de datos clínicos, de frecuencia poblacional, en artículos científicos de pacientes afectados de SK y en un estudio funcional in vitro en el que se concluye que la variante afecta a vías de señalización, pero con efectos leves <sup>(11,12)</sup>. Otros genes estudiados fueron *ANOS1*, *CHD7*, *DUSP6*, *FEZF1*, *FGF17*, *FGF8*, *FGFR1*, *FLRT3*, *FSHB*, *GNRH1*, *GNRHR*, *HESX1*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *KISS1*, *KISS1R*, *LHB*, *NR0B1*, *NSMF*, *POLR3B*, *PROK2*, *SEMA3A*, *SPRY4*, *TAC3*, *TACR3* y *WDR11*.





**Figura 2.** Ausencia/atrofia de bulbos y cintillas olfatorias. Resonancia magnética, cortes coronales potenciados en T<sub>2</sub>. a) Bulbos olfatorios atróficos. b) Surcos olfatorios patológicos < 8 mm. c) Ausencia de cintillas olfatorias.

Tras confirmarse el SK por genética, realizamos un test del olfato con resultado de anosmia y solicitamos resonancia magnética de los bulbos olfatorios; se realizan secuencias coronales potenciadas en T<sub>2</sub> en las que se aprecian bulbos olfatorios atróficos (Figura 2a, a la altura del globo ocular y la *crista galli*), y surcos olfatorios patológicos izquierdo y derecho de 7 y 5 mm, respectivamente (Figura 2b, tangencial al margen posterior del globo ocular), y no apreciación de cintillas olfatorias (Figura 2c). Se consideraron patológicos unos surcos olfatorios menores de 8 mm (Figura 3).

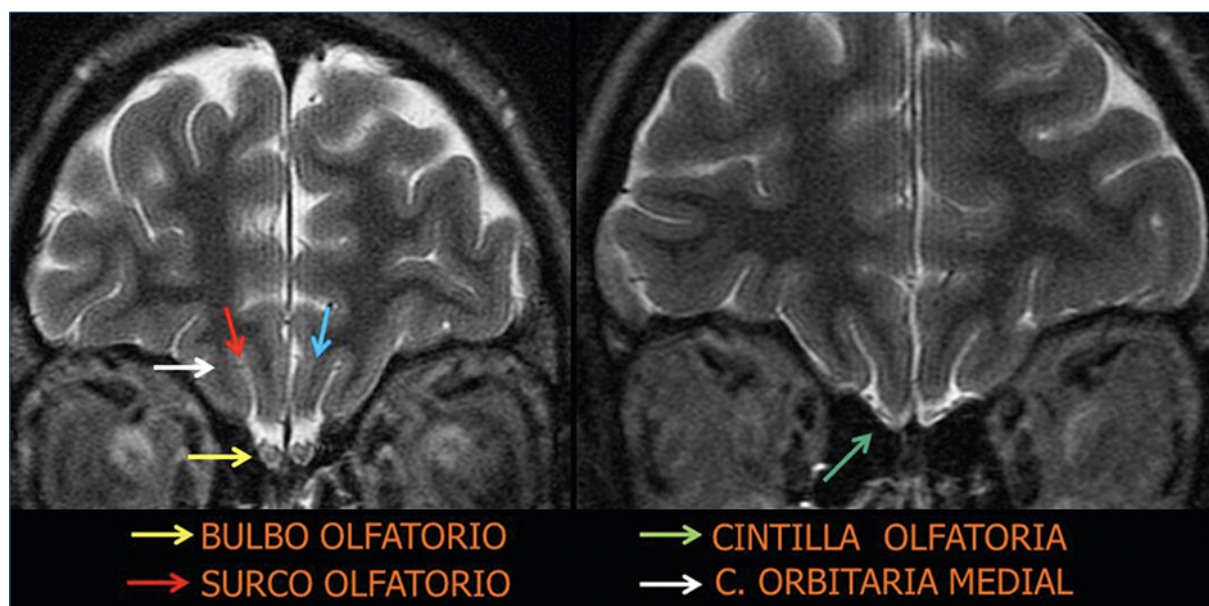
Ampliamos el estudio de SK a ambos padres, para consejo genético. Se confirma en la madre la presencia en homocigosis de la variante probablemente patogénica c.253C>T (p.Arg85Cys) en el gen *PROKR2* y no se detecta la mutación en el gen *NIP-*

*BL*. El estudio genético paterno es negativo para ambas mutaciones. Por lo tanto, se concluye que la variante c.8326dup p.(Ile2776Asnfs\*7) en el gen *NIPBL*, identificada en el paciente, y responsable del síndrome de Cornelia de Lange, era de *novo*.

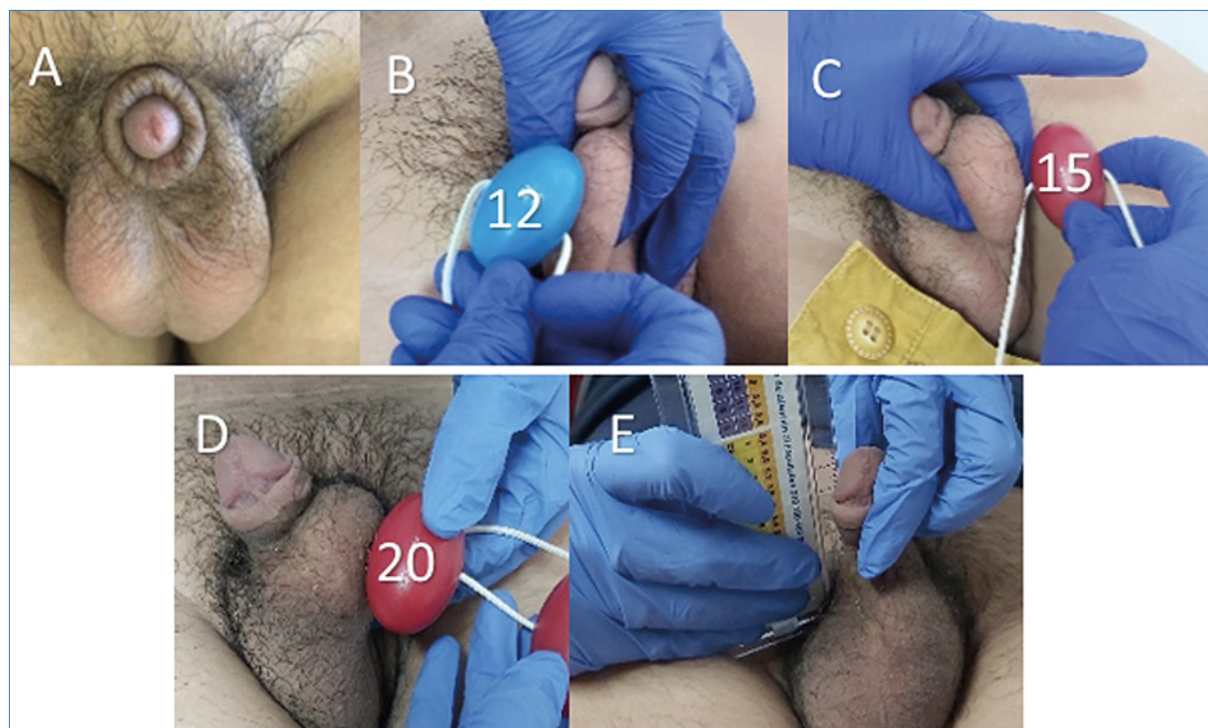
Ampliamos los estudios complementarios ajustados a los dos síndromes referidos por el estudio genético: la valoración otorrinolaringológica, la ecografía renal y la valoración cardiológica (ecocardiograma y electrocardiograma) obtienen resultados dentro de la normalidad.

#### 4. Tratamiento y evolución clínica

A los 10 años, tras valoración por urología por la criptorquidia, se indica tratamiento quirúrgico y se realiza



**Figura 3.** Vía olfatoria intracraneal normal. Resonancia magnética, cortes coronales potenciados en T<sub>2</sub>. Estructuras normales de la vía olfatoria intracraneal.



**Figura 4.** Progresión de la pubertad tras el tratamiento. a) Genitales pretratamiento, testículos de 8 y 10 cm<sup>3</sup> con pene de 5 cm. b) Teste derecho de 12 cm<sup>3</sup> tras la segunda fase. c) Teste izquierdo de 15 cm<sup>3</sup> tras la segunda fase. d) Ambos testículos de 20 cm<sup>3</sup> en la tercera fase. e) Pene de 8,5 cm en la tercera fase.

orquidopexia del teste derecho con buena evolución quirúrgica posterior. Presenta también enuresis nocturna en seguimiento por nefrología y reflujo gastroesofágico.

En cuanto al tratamiento médico, tras el diagnóstico de micropene a los 10 años, se inicia la aplicación de gel de testosterona con escasa respuesta y posteriormente un tratamiento con inyecciones intramusculares de testosterona según pauta de micropene, 25 mg cada tres semanas durante cuatro meses, sin respuesta tras dos tandas.

A los 13 años, recién llegado de Marruecos, vuelve a acudir a consulta, edad en la que presenta estadio de Tanner II P2G2 (pene de 2,5 cm y testículos de 4 cm<sup>3</sup>, ambos en la bolsa escrotal tras la orquidopexia). En ese momento habla castellano y sabe realizar operaciones matemáticas sencillas, como sumas y restas, con dificultad para la multiplicación.

A los 15 años observamos una pubertad lentamente evolutiva con estadio de Tanner III (testes derecho e izquierdo de 8 y 10 cm<sup>3</sup>, respectivamente, y micropene de 5 cm), edad ósea acorde con la edad cronológica, y gonadotropinas (folitropina, 2,9 UI/L; y lutropina, 2,2 UI/L) y testosterona (1,34 ng/mL) dentro del rango de normalidad para Tanner III en el estudio hormonal.

A los 15 años, ante la lenta evolución de la pubertad, con micropene y con volumen testicular inferior al correspondiente por las edades ósea y cronológica, acompañado del diagnóstico genético de SK, se decide el inicio de tratamiento con gonadotropinas, administrando rFSH y HCG en tres fases, con el fin de completar los caracteres sexuales secundarios (aumentando el volumen testicular y con ello el tamaño del pene) y conseguir fertilidad.

En la primera fase se administran 75 UI de rFSH dos veces por semana durante dos meses. En la segunda fase se administran 150 UI de rFSH dos veces por semana en función del nivel de inhibina B y 250 UI de HCG dos veces por semana durante seis meses. En la tercera fase, como la edad ósea es superior a 14 años, se administran 150 UI de rFSH tres veces por semana; en cuanto a la HCG, se administran 500 UI tres veces por semana durante 6-12 meses.

Antes del inicio del tratamiento (15 años y 6 meses), el paciente presenta un teste derecho de 8 cm<sup>3</sup> y un izquierdo de 10 cm<sup>3</sup>, un pene de 5 cm y una voz infantil, y unos niveles de testosterona y de inhibina B de 1,34 ng/mL y 170 pg/mL, respectivamente. Tras dos meses de tratamiento llega a la segunda fase con ambos testículos de 10 cm<sup>3</sup> y un pene de 6,5 cm (+1,5 cm), una edad ósea de 15,5-16 años y una voz infantil. Tras finalizar la segunda fase de tratamiento (con 16 años y dos meses), el paciente presenta unos testículos de 12 y 15 cm<sup>3</sup>, un pene de 7,5 cm (+2,5 cm), una voz grave y

una inhibina B de 229 pg/mL. Tras cuatro meses de tratamiento, en la tercera fase presenta ambos testículos de 20 cm<sup>3</sup>, un pene de 8,5 cm y una voz más grave, y unos niveles de testosterona y de inhibina B de 1,3 ng/mL y 244 pg/mL, respectivamente (Figura 4).

Seguirá tratamiento con gonadotropinas hasta finalizar la pauta, momento en el que se realizará un seminograma para la valoración de la capacidad reproductiva del paciente.

## Discusión y conclusiones

Un gran porcentaje de los casos de SK se presentan de forma esporádica aunque en otras ocasiones son claramente familiares. Los modelos de herencia familiar más frecuentes son los ligados al cromosoma X y relacionados con el gen *KAL1*; el resto de las mutaciones suele heredarse con patrón autosómico recesivo o dominante. En nuestro caso, el patrón de herencia es autosómico dominante, ya que la madre es portadora de la misma mutación que el paciente, aunque pensamos que debido a la heterogeneidad clínica no padece la enfermedad y en el padre no se describe la mutación<sup>(13)</sup>.

Los genes *PROK2* y *PROKR2* codifican la proteína prokinetina 2 y su receptor respectivamente; prokinetina 2 se une al receptor en la superficie celular desencadenando una serie de señales que regulan diversas funciones celulares. Se ha demostrado que intervienen en el desarrollo de los bulbos olfatorios y en la migración de neuronas que sintetizan la GnRH<sup>(11)</sup>.

La mayoría de estas mutaciones son de sentido erróneo y pueden presentarse en individuos sanos por lo que generan incertidumbre sobre su papel en la enfermedad, debido a la falta de una clara correlación genotipo-fenotipo.

En este artículo describimos una madre fenotípicamente normal (sin alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal), homocigota para c.253C>T (p. Arg85Cys) en el gen *PROKR2*; mientras que su hijo afecto de SK es heterocigoto para la misma mutación.

Estos datos podrían sugerir, teniendo en cuenta la bibliografía revisada, que es poco probable que la variante identificada esté implicada de forma aislada en esta patología y que deberían existir otros factores genéticos o modificadores ambientales que hayan afectado a la etiología de esta entidad<sup>(14)</sup>. Además, el paciente presenta el síndrome de Cornelia de Lange, que también podría influir en el fenotipo de hipogonadismo.

Una vez diagnosticado, es imprescindible iniciar una pauta de tratamiento con el fin de minimizar las

comorbilidades asociadas a esta patología. Nuestro objetivo fue inducir la virilización, conseguir una función sexual normal, promover el crecimiento y la salud ósea y abordar problemas sobre el bienestar psicológico.

La inducción a la pubertad en adolescentes varones con hCG en monoterapia o con hCG más rFSH en terapia combinada produce crecimiento testicular y mejoría de la fertilidad en comparación con una terapia con testosterona únicamente. Si el paciente muestra un inicio espontáneo del desarrollo puberal, se puede comenzar con hCG en monoterapia, agregándose al tratamiento folitropina en los casos en los que exista azoospermia tras 6-12 meses desde el inicio del tratamiento. La inducción temprana de la espermatogénia puede aumentar la capacidad de producción de espermatozoides, y la hCG en monoterapia es teóricamente menos eficaz que la terapia combinada de hCG y rFSH. El pretratamiento con folitropina puede aumentar el número de células de Sertoli antes de la exposición a la hCG y, por lo tanto, tiene el potencial de mejorar los resultados sobre la fertilidad<sup>(15, 16)</sup>.

En el caso de nuestro paciente se optó por una terapia combinada de rFSH y hCG, consiguiendo un aumento del volumen testicular de hasta de 12 cm<sup>3</sup> y un crecimiento peneano de hasta de 3,5 cm, confirmando la efectividad de la pauta de tratamiento administrada.

Además, llama la atención, en lo referente al caso clínico, que también se encontró otra mutación genética de *novus* en heterocigosis responsable del síndrome de Cornelia de Lange, c.8326dup (p. Ile2776Asnfs\*7) en el gen *NIPBL* en el mismo paciente; hecho que podría influir además en el fenotipo de hipogonadismo.

## 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. Sonne J, Lopez-Ojeda W. Kallmann syndrome. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 13 de nov-



- iembre de 2020]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538210/>.
2. Laitinen E-M, Vaaralahti K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:41.
  3. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:124-34.
  4. Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Front Endocrinol*. 2014;5:109.
  5. Kim SH. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: past, present, and future. *Endocrinol Metab Seoul Korea*. 2015;30(4):456-66.
  6. Sato N, Hasegawa T, Hasegawa Y, Arisaka O, Ozono K, Amemiya S, et al. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol*. 2015;24(2):37-49.
  7. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard A-M, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018;19(10):649-66.
  8. Leanza V, Rubbino G, Leanza G. Case report: atypical Cornelia de Lange syndrome. *F1000Res*. 2014;3:33.
  9. Cheung K, Upton J. Cornelia de Lange syndrome. *J Hand Surg*. 2015;40(12):2501-3.
  10. Cox KH, Oliveira LMB, Plummer L, Corbin B, Gardella T, Balasubramanian R, et al. Modeling mutant/wild-type interactions to ascertain pathogenicity of PROKR2 missense variants in patients with isolated GnRH deficiency. *Hum Mol Genet*. 2018;27(2):338-50.
  11. Dodé C, Rondard P. PROK2/PROKR2 signaling and Kallmann syndrome. *Front Endocrinol*. 2013;4:19.
  12. Sbai O, Monnier C, Dodé C, Pin J-P, Hardelin J-P, Rondard P. Biased signaling through G-protein-coupled PROKR2 receptors harboring missense mutations. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2014;28(8):3734-44.
  13. Sejnau JE, Céspedes C, Pérez Niño JF, Suárez C. Síndrome de Kallmann. Revisión sistemática de la literatura. *Urol. Colomb*. 2010;XIX(3):85-94.
  14. McCormack SE, Li D, Kim YJ, Lee JY, Kim S-H, Rapaport R, et al. Digenic inheritance of PROKR2 and WDR11 mutations in pituitary stalk interruption syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2501-7.
  15. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):R229-39.
  16. Silveira LFG, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1781-8.

# Síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier: serie de tres casos pediátricos

## Kallmann–Maestre de San Juan–Morsier syndrome: a series of three paediatric cases

Alicia Martínez Sebastián<sup>1</sup>, Cristina Amparo del Castillo Villaescusa<sup>1</sup>,  
Alfonso Enrique Maldonado Morillo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, Valencia (España)*

<sup>2</sup> *Radiología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, Valencia (España)*

### Resumen

**Introducción.** El síndrome de Kallmann es una rara enfermedad de causa genética (resultando el gen *ANOS-1* el más frecuentemente afectado) que produce un déficit en la liberación de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y secundariamente, un déficit de gonadotropinas hipofisarias y de esteroides sexuales. Este síndrome suele diagnosticarse en el adolescente varón con retraso puberal y alteración en el olfato (anosmia o hiposmia), aunque debemos sospecharlo en edades más precoces de la vida en niños con micropene y/o criptorquidia.

**Casos clínicos.** Presentamos tres casos de síndrome de Kallmann en adolescentes varones que consultaron por alteración en el olfato y retraso del crecimiento o pubertad secundarios a un hipogonadismo hipogonadotropo, en los que se evidenció una ausencia o hipoplasia de los bulbos olfatorios en la resonancia magnética, que han evolucionado favorablemente tras una normalización en los valores de hormonas sexuales, consiguiendo un desarrollo adecuado de los caracteres sexuales secundarios con hormona estimulante del folículo humana recombinante y hormona gonadotropina coriónica humana y/o testosterona.

**Conclusiones.** El pediatra debe estar familiarizado con este raro síndrome, en el que la sospecha diagnóstica es fundamental, desde el neonato hasta el adolescente varón, en la mayoría de los casos, que consulten por micropene, criptorquidia o retraso de los caracteres sexuales secundarios, entre otros, siendo la anosmia un signo clínico característico de esta entidad, para así poder iniciar un tratamiento precoz con gonadotropinas y/o testosterona, según su evolución clínica, que pueda normalizar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios desde los primeros meses de vida, realizar consejo genético precoz a la familia, restablecer la fertilidad y evitar posibles problemas de autoestima secundarios.

**Palabras clave:** *anosmia, hipogonadismo hipogonadotropo, Kallmann*

### Abstract

**Introduction.** Kallmann syndrome is a rare disease of genetic cause (the *ANOS-1* gene being the most frequently affected) that produces a deficiency in the release of gonadotropin-releasing hormone and, secondarily, pituitary gonadotropin and sex steroid deficiency. This syndrome is usually diagnosed in male adolescents with delayed puberty and an abnormal sense of smell (anosmia or hyposmia), although it should be suspected earlier in life in children with micropenis and/or cryptorchidism.

**Clinical cases.** We report three cases of Kallmann syndrome in adolescent males who visited due to an

### Correspondencia:

Alicia Martínez Sebastián  
Pediatría  
Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia,  
Valencia, España  
aliciamartinezsebastian@gmail.com



altered sense of smell, retardation of growth or puberty, secondary to hypogonadotropic hypogonadism, in whom the absence or hypoplasia of olfactory bulbs was evidenced in magnetic resonance imaging. The condition progressed favourably after normalization of the values of the sex hormones, and an adequate development of the secondary sexual characteristics was achieved with human recombinant follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotropin and/or testosterone.

**Conclusions.** The paediatrician must be aware of this rare syndrome, in which the diagnostic suspicion is fundamental, in newborn to adolescent males who visit in most cases due to micropenis, cryptorchidism or delayed secondary sexual characteristics, among others, being anosmia a characteristic clinical sign of this entity. A timely diagnosis allows early treatment to be initiated with gonadotropins and/or testosterone, according to the clinical development. Such therapy can normalize the development of secondary sexual characteristics from the first months of life, provide the family with early genetic advice, restore fertility and prevent possible secondary self-esteem issues.

**Key words:** *anosmia, hypogonadotropic hypogonadism, Kallmann*

## Introducción

El síndrome de Kallmann fue descrito inicialmente en el 1856 por el patólogo español Maestre de San Juan cuando, realizando una autopsia a un paciente masculino, asoció la presencia de genitales externos subdesarrollados con la ausencia de bulbos olfatorios. Posteriormente, Kallmann describió el trastorno como un síndrome genético basándose en los informes clínicos de varios miembros de tres familias con eunucoidismo y anosmia. En 1963 Morsier y Gauthier sugirieron la disfunción hipotalámica como su etiología, por lo que este síndrome recibe el nombre de Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier o, como es más conocido, síndrome de Kallmann<sup>(1)</sup>.

Las características principales del síndrome de Kallmann son el hipogonadismo hipogonadotrofo y la anosmia o hiposmia, aunque conocemos que presenta una gran heterogeneidad clínica, puede asociar anomalías renales (agenesia renal), neurológicas (sincinesia, anomalías de línea media y disfunción cerebelosa con ataxia) y audiométricas (hipoacusia de conducción o sensorial, unilateral en la mayoría de las ocasiones, presente hasta en el 28-40% de las series)<sup>(1)</sup>, y, con menor frecuencia, presenta anomalías musculoesqueléticas (anormalidades óseas digitales, escoliosis), anomalías oculomotoras y cardiopatías. La ginecomastia también se puede observar en raras ocasiones, aunque esto

ocurre normalmente más durante el tratamiento y a menudo es transitoria. El diagnóstico suele realizarse por retraso puberal por déficit de hormonas sexuales en un paciente con alteración en el olfato<sup>(1-3)</sup>.

La incidencia del síndrome de Kallmann es muy superior en el sexo masculino, y se estima en 1 de cada 10.000 varones y en 1 de cada 50.000 mujeres<sup>(1)</sup>. El patrón de herencia es variable y se conocen varios genes que se han relacionado con el síndrome de Kallmann: *ANOS1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *FGF8*, *NELF*, *CHD7*, *FGF17*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *KISS1R*, *SOX10*, *TACR3*...<sup>(2)</sup>; sin embargo, sólo en el 40% de los pacientes con diagnóstico clínico<sup>(4)</sup> se llega a encontrar una mutación en uno de estos genes. El gen *ANOS-1* o *KAL-1* (Xp 22.3), responsable del síndrome de Kallmann ligado al X, es el que se detecta más frecuentemente, y resulta afectado hasta en un 10-20% de los casos, según las series<sup>(1)</sup>. El segundo en frecuencia, con un 10%<sup>(1)</sup>, es el gen denominado *FGFR1* (8p11.2-12). El estudio genético resulta fundamental para poder dar consejo genético al paciente y a su familia.

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar las características clínicas, genéticas, bioquímicas y de imagen de tres casos de síndrome de Kallmann diagnosticados en nuestro centro.

## Casos clínicos

### Caso 1

Adolescente varón de 14 años y 4 meses que consultó por micropene. Los padres detectaron escaso desarrollo peneano al año de edad, motivo por el cual acudieron al endocrinólogo pediátrico en Argentina, quien pautó tratamiento con testosterona y valoró una buena respuesta al objetivar aumento del tamaño del pene, por lo que no realizó más exploraciones complementarias. El paciente refería pérdida del sentido del olfato.

En el momento de nuestra valoración, detectamos testes en bolsa de 4 cm<sup>3</sup>, bolsa escrotal pequeña, pene de 4 cm de longitud y 1,5 cm de diámetro, estadio de Tanner II, P1 sin vello pubiano y A1 sin vello axilar. Tenía un peso de 57 kg (p84 – Estudios españoles de crecimiento 2018) y una talla de 160,2 cm (p60) con un índice de masa corporal (IMC) de 22,2 (p87) y una edad ósea (Greulich y Pyle) de 13 años. El fenotipo era normal, y destacaba únicamente la presencia de ginecomastia bilateral con tejido glandular circunscrito a la región retroareolar. Solicitamos una analítica sanguínea en la que destacaba lo siguiente: hemograma y bioquímica, normales; testosterona, 0,1 ng/mL (rango de referencia: <3 ng/mL); lutropina, 0,1 mUI/mL (rango de referencia: 1-8 UI/L); folitropina, 0,3 mUI/mL

(rango de referencia: 0,6-12 UI/L); globulina fijadora de hormonas sexuales, 14 nmol/l (16-100 nmol/L); sulfato de dehidroepiandrosterona, 124,4 µg/dL (30-555 µg/dL); prolactina y tiotropina, sin alteraciones. La hormona antimülleriana era superior al límite alto detectado por nuestro laboratorio. En el estudio genético mediante secuenciación de regio-

nes codificantes e intrónicas flanqueantes del gen *ANOS-1* no se detectaron mutaciones. No se analizaron otros genes (Tabla 1).

La resonancia magnética (RM) cerebral mostró hipoplasia de los bulbos olfatorios, sin otras alteraciones (Figura 1). La ecografía abdominal resultó normal.

Tabla 1. Características clínicas, analíticas y radiológicas.

Paciente	1	2	3
<b>Motivo de consulta</b>	Micropene	Talla baja	Retraso puberal
<b>Edad al diagnóstico en nuestro centro</b>	14 + 4/12 años (sospecha: 1 año)	15 (sospecha: < 8 años)	15
<b>Edad actual</b>	16	18	17
<b>Edad ósea en el momento del diagnóstico</b>	13	13	14
<b>Analítica basal</b>			
LH	0,1 mUI/mL	0,7 mUI/mL	0,1 mUI/mL
FSH	0,1 mUI/mL	0,9 mUI/mL	0,2 mUI/mL
Testosterona inicial	0,1 ng/mL	0,3 ng/mL	0,2 ng/mL
Testosterona final	8,2 ng/mL	3,4 ng/mL	0,4 ng/mL
Inhibina B inicial	78 pg/mL	205 pg/mL	10 pg/mL
Inhibina B final	162 pg/mL	162 pg/mL	53 pg/mL
AMH inicial	> 23 ng/mL	> 23 ng/mL	4,9 ng/mL
AMH final	4,5 ng/mL (tras testosterona exógena)	18,9 ng/mL (tras testosterona exógena)	12,2 ng/mL
<b>RM cerebral</b>	Hipoplasia de los bulbos olfatorios	Agenesia de los bulbos y los tractos olfatorios, microadenoma hipofisario	Hipogenesia del cuerpo calloso, hipófisis ectópica, agenesia de los bulbos y los tractos olfatorios
<b>Ecografía abdomino-pélvica</b>	Normal	Normal	Atrofia del testículo izquierdo, renal sin alteraciones
<b>Audiometría</b>	Pendiente de estudio	Pendiente de estudio	Pendiente de estudio
<b>Genética</b>	<i>ANOS-1</i> normal	<i>ANOS-1</i> normal	<i>FGFR1</i>
<b>Anosmia</b>	Sí	Sí	Sí
<b>Otra patología asociada</b>	Ginecomastia	Obesidad Hipercolesterolemia	Hipospadias intervenido a los 17 meses Escroto bífido intervenido con 11 años Teste izquierdo atrófico. Alteración del comportamiento (rasgos de Asperger, TDAH) Síndrome de apnea-hipopnea del sueño Displasia vertebral (vértebra en mariposa L2, hemivértebra en T4), escoliosis, fusión de los arcos costales de la parrilla derecha
AMH: hormona antimülleriana; FSH: folitropina; LH: lutropina; RM: resonancia magnética; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.			



**Figura 1.** Resonancia magnética cerebral del caso 1 con síndrome de Kallmann. Hipoplasia de los bulbos y los surcos olfatorios (flecha).

En una primera fase, iniciamos tratamiento con hormona estimulante del folículo humana recombinante (rFSH) 75 UI/dos veces a la semana durante 2-4 meses. En una segunda fase proseguimos con rFSH 75-150 UI/dos veces a la semana y hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) 250 UI/dos veces a la semana durante 6-12 meses y, finalmente, en una tercera fase administramos rFSH 150 UI/tres veces a la semana y HCG tres veces a la semana con aumento cada seis meses en función de la evolución, hasta 1.500-2.500 UI, con ascenso progresivo durante dos años (dosis final de rFSH, 150 UI/tres días a la semana y HCG 1.000 UI/tres días a la semana). Derivamos a la unidad de reproducción asistida para la criopreservación del semen, previa a la suspensión del tratamiento durante seis meses para la comprobación de la irreversibilidad del hipogonadismo y el consiguiente inicio del tratamiento con testosterona. A los tres años de seguimiento, presentaba testes de 15 cm<sup>3</sup>, pene de 13 cm, así como adrenarquia completa y práctica desaparición de la ginecomastia, persistiendo aréolas con piel redundante y de aspecto pendular que ocasionaban alteración de la autoestima, por lo que se le remitió a cirugía y está pendiente de intervención.

## Caso 2

Adolescente varón de 15 años que consultó por retraso del crecimiento, obesidad, hipercolesterole-

mia y anosmia. Había sido controlado hasta los 8 años por un médico privado por talla baja y retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. La velocidad de crecimiento se encontraba enlentecida (4-5 cm/año), con desviación progresiva del percentil hasta situarse por debajo de p1 para la edad. La edad ósea estaba retrasada dos años con respecto a la cronológica. En un estudio analítico, el factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo 1 y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento semejante a la insulina eran normales para su estadio puberal.

En el momento de nuestra valoración, destacaban unos testes de 4 cm<sup>3</sup>, simétricos, y micropene (7 cm). Presentaba un estadio de Tanner II, P1 sin vello pubiano y A1 sin vello axilar. Tenía un peso de 72 kg (p92) y una talla de 161,4 cm (p8), con un índice de masa corporal de 27,6 (>p99). El fenotipo era normal. Solicitamos una analítica sanguínea en la que destacaba: hemograma normal y bioquímica con colesterol, 228 mg/dL (125-200 mg/dL); lipoproteína de baja densidad, 153 mg/dL (<100 mg/dL); lipoproteína de muy baja densidad y lipoproteína de alta densidad, sin alteraciones; testosterona, 0,3 ng/mL; lutropina, 0,7 mUI/mL; folitropina, 0,9 mUI/mL; y hormona antimülleriana, por encima del límite alto detectado por nuestro laboratorio. En el estudio genético no se detectaron mutaciones en el gen *ANOS-1* y no se analizaron más genes (Tabla 1).

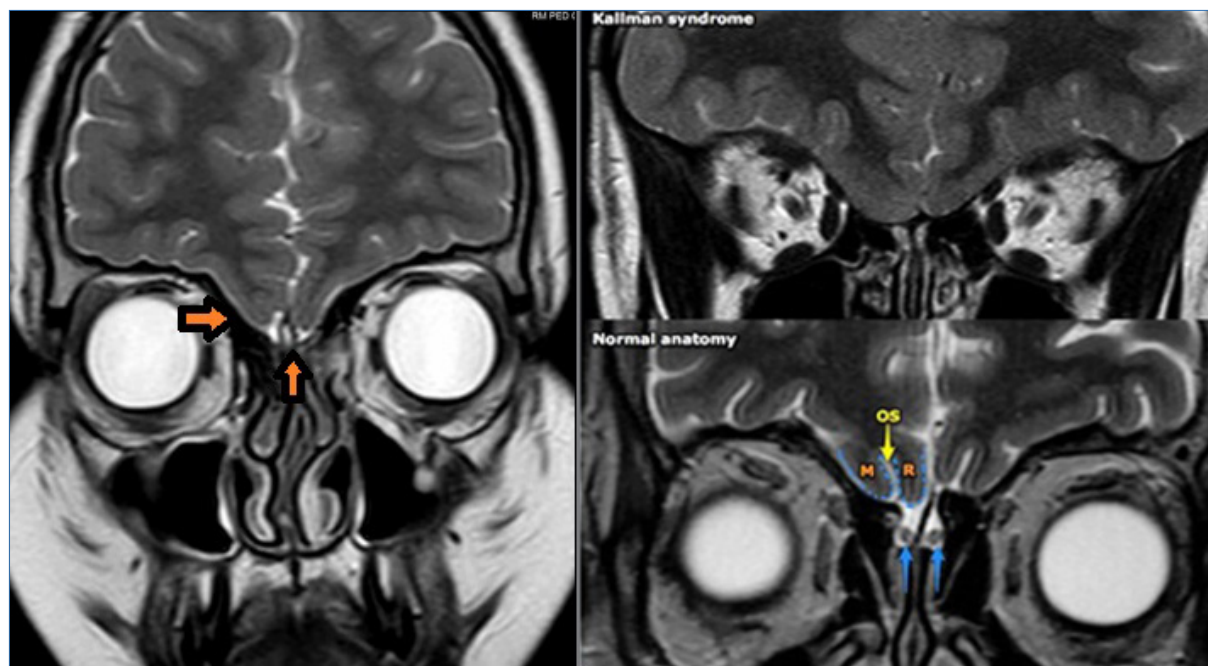
La RM cerebral sin y con administración de contraste intravenoso mostró un microadenoma hipofisario de 4 mm y la ausencia de bulbos olfatorios (Figura 2). Las RM realizadas en 2017, 2018 y 2021 mostraron una lesión estable de 4 mm, sin cambios. La ecografía abdominal resultó normal.

Iniciamos tratamiento con rFSH y HCG humana con ascenso progresivo durante dos años y derivamos a la unidad de reproducción asistida para la criopreservación del semen. Tras una ventana terapéutica y comprobar el descenso de los niveles séricos de testosterona, se inició el tratamiento sustitutivo con testosterona intramuscular. A los dos años y medio de seguimiento, presenta un desarrollo puberal completo con teste derecho de 20 cm<sup>3</sup>, izquierdo de 15 cm<sup>3</sup> y pene de 11,7 cm.

Está en seguimiento, a su vez, por gastroenterología y nutrición infantil por sobrepeso e hipercolesterolemia, y actualmente recibe un tratamiento con estatinas.

## Caso 3

Adolescente varón de 15 años que consultó por retraso puberal.

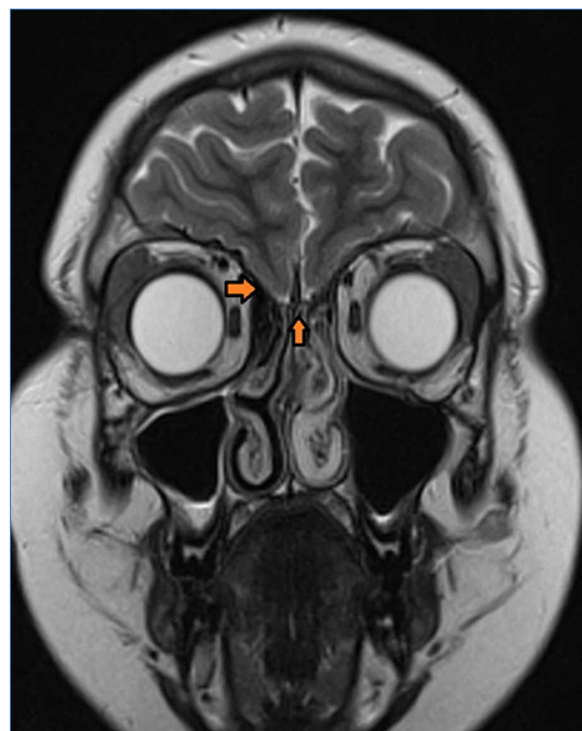


**Figura 2.** Resonancia magnética cerebral del caso 2 con síndrome de Kallmann. Ausencia de tractos y bulbos olfatorios (flecha). Comparación con anatomía normal (flecha azul: bulbos olfatorios, flecha amarilla-OS: surco olfatorio, R: giro recto, M: giro orbitario medial).

En el momento de nuestra valoración, presentaba testes en bolsa de 3 cm<sup>3</sup> (izquierdo de menor volumen, 2 cm<sup>3</sup>), así como pene enterrado de longitud normal (12 cm), estadio de Tanner I, P2 con vello en la base del pene y axilarquia incipiente. El peso era de 65 kg (p73), con una talla de 160,3 cm (p6) y un índice de masa corporal de 25,3 (p99). La edad ósea (Greulich y Pyle) era de 14 años, con velocidad de crecimiento normal. El fenotipo era normal. El paciente refería pérdida del olfato. Solicitamos una analítica sanguínea en la que destacaba: hemograma y bioquímica, normales; testosterona, 0,2 ng/mL; lutropina; 0,1 mUI/mL; folitropina, 0,2 mUI/m; prolactina, corticotropina y tirotropina, sin alteraciones; inhibina B, 10 pg/mL (54-295 pg/ml); y hormona antimülleriana, 4,9 ng/mL (1,43-11,6 ng/ml). El estudio genético mediante un panel de genes candidatos para hipogonadismo hipogonadotrofo detectó una probable mutación de *novio* en el gen *FGFR1* –variante: NM\_023110.2:c.2071 T>A p.(Trp691Arg)–, pero no fue posible estudiar a los padres al rechazar el estudio genético de segregación de familiares no afectados (Tabla 1).

La RM cerebral mostró hipogenesia del cuerpo calloso, hipófisis ectópica y agenesia de los bulbos olfatorios, así como una alteración morfológica cortical en la región frontal izquierda (Figura 3). La ecografía abdomino-pélvica detectó una atrofia testicular izquierda (con longitud de 8,8 mm y ecogenicidad disminuida), sin presentar alteraciones renales. La evolución confirmó que no existían otros déficits hormonales a nivel hipofisario.

Iniciamos tratamiento con rFSH y HCG humana con ascenso progresivo (hasta rFSH 150 UI/dos veces por semana y HCG humana 250 UI/dos veces por semana). En el momento actual (año y medio de tra-



**Figura 3.** Resonancia magnética cerebral del caso 3 con síndrome de Kallmann. Ausencia de tractos y bulbos olfatorios (flecha).



tamiento), el teste derecho es de 12 cm<sup>3</sup>, el izquierdo, de 8 cm<sup>3</sup>, el pene está desarrollado en grosor (tamaño adulto) con longitud normal y el vello pubiano en estadio P4.

El paciente sigue control clínico de patología asociada por la unidad de neuropediatría, con buen control clínico actual. Asimismo, fue valorado por urología debido a la impresión de chorro miccional anómalo, y se objetivó un pene normal para el estadio puberal con exceso de piel prepucial que ocasionaba dicha alteración, debido a la cirugía de hipospadias en la primera infancia.

## Discusión

El síndrome de Kallmann se produce por un defecto de migración de las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina y de las neuronas olfativas durante el desarrollo embrionario, lo que produciría un hipogonadismo hipogonadotrofo con insuficiente producción de esteroides sexuales e inadecuada gametogénesis<sup>(5)</sup>.

El diagnóstico inicial se basa en la sospecha clínica. En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se realiza durante la adolescencia por un retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios como los casos que presentamos, aunque no debemos olvidar que la presencia de micropene (presente en el caso 1) o criptorquidia, nos podrían hacer pensar en el diagnóstico de un hipogonadismo hipogonadotrofo en edades más tempranas<sup>(6,7)</sup>.

Ante la sospecha clínica de un síndrome de Kallmann, debe practicarse una analítica hormonal basal, en la que unos niveles normales o disminuidos de gonadotropinas y testosterona nos orientan hacia el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrofo (Tabla 1).

El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrofo también puede apoyarse en test de estímulo, como el test de HCG y el de hormona liberadora de gonadotropina, aunque su rendimiento en la pubertad es escaso. No podemos olvidar que el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrofo es fundamentalmente clínico, apoyándonos siempre en niveles hormonales bajos para la edad ósea del paciente y ausencia de desarrollo puberal<sup>(8,9)</sup>.

Una vez planteado el diagnóstico se deben buscar posibles anomalías asociadas. Debería realizarse una ecografía renal (el gen *ANOS1* es el único que se ha relacionado con anomalías renales, en especial con la agenesia renal unilateral), una RM cerebral (estudio de la región hipotalámico-hipofisaria y el territorio de los bulbos olfatorios) (Figuras 1-3) y estudio audiométrico en todos los pacientes<sup>(8)</sup>.

El tratamiento recomendado consiste en el inicio de gonadotropinas, como describimos en los tres casos presentados, para poder producir una inducción puberal fisiológica. Si tras completar el desarrollo sexual y tras la ventana terapéutica el hipogonadismo es irreversible y no produce testosterona de forma espontánea, podremos iniciar inyecciones intramusculares de testosterona cada tres semanas (o en gel diario según las preferencias de nuestro paciente), en dosis crecientes progresivas, hasta alcanzar la dosis objetivo, que se mantendrá durante la edad adulta, y requiriéndose controles periódicos en el servicio de endocrinología<sup>(8)</sup>.

Es de vital importancia detectar estos casos para poder tratar a estos pacientes precozmente y que consigan un desarrollo puberal completo que no condicione su fertilidad futura, constituyendo las alteraciones persistentes en el olfato una pista diagnóstica muy característica de esta entidad clínica.

## Conclusiones

El pediatra debe estar familiarizado con el síndrome de Kallmann, ya que debido a su rareza y gran heterogeneidad clínica y fenotípica puede ser difícil de diagnosticar. Este síndrome se diagnostica en la mayoría de las ocasiones ante la detección de un retraso del crecimiento, un retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y/o una alteración del olfato en un adolescente varón. El pediatra podrá iniciar un tratamiento precoz que pueda normalizar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios de forma fisiológica, evitando posibles problemas de autoestima en adolescentes sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios, realizar un consejo genético precoz a la familia, así como garantizar el adecuado desarrollo de la fertilidad.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran 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. Campos Martorell A, Vega Puyal L, Clemente León M, Yeste Fernández D, Albisu Aparicio MA, Carrascosa Lezcano A. Diagnóstico de síndrome de Kallmann en varones durante el



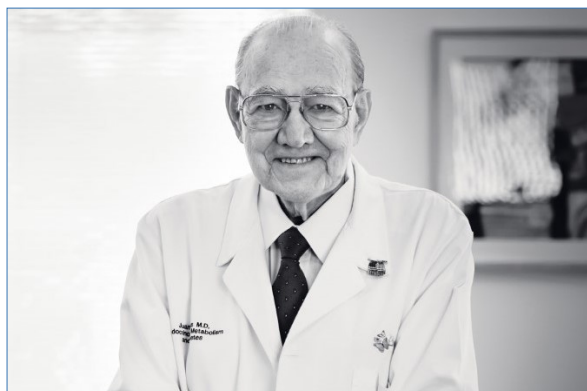
- periodo neonatal: revisión de los últimos 15 años. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4:48-53.
2. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021;28:15-29.
  3. Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, Hudgins L. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:2796-801.
  4. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metab*. 2018;86:124-34.
  5. Fontecha García de Yébenes M, Hoyos Gurrea R, Iglesias Fernández C, Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan. Presentación de 2 casos clínicos. *An Pediatr*. 2009;71(1):88-9.
  6. Alnæs M, Melle KO. Kallmann syndrome. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2019;139(17).
  7. Fu CP, Lee IT. Kallmann syndrome with micropenis. *Am J Med Sci*. 2018;356(2):e23.
  8. Marhari H, Chahdi Ouazzani FZ, Ouahabi HE, Bouguenouch L. Kallmann-de Morsier syndrome: about 3 cases. *Pan Afr Med J*. 2019;18(33):221.
  9. Cañete Estrada R, Gil Campos M, Cañete Vázquez MD. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:253-66.

## Prof. Dr. Juan F. Sotos. *In memoriam*

Prof. Dr. Juan F. Sotos. *In memoriam*

Jesús Argente Oliver

*Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid (España)*



El Dr. Juan Fernández Sotos falleció en paz acompañado de los suyos el 8 de mayo de 2022 en Upper Arlington, Ohio, Estados Unidos. Será enterrado en el cementerio de Dublin en Dublin, Ohio, Estados Unidos, junto a su mujer Lois, fallecida en 2002.

Juan nació el 18 de mayo de 1927 en Tarazona de la Mancha (Albacete), España. Hijo de padre médico, estudió Medicina en la Universidad de Valencia, y se licenció con Premio Extraordinario a la edad de 23 años. Emigró a Estados Unidos a la edad de 26 años para continuar su formación médica, completando sus residencias en el Hospital St. Christopher (Temple University) y en el Columbus Children's Hospital (The Ohio State University), seguido de un

internado en Endocrinología Pediátrica en el Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, en Boston. Trabajó en el Massachusetts General Hospital varios años como instructor, antes de obtener una plaza como Profesor Titular en 1963 y, en 1967, como catedrático de Pediatría, en la Ohio State University, trabajando en dicha universidad y en el Columbus Children's /Nationwide Children's Hospital durante 52 años, como jefe de sección de Endocrinología y Metabolismo y Director del Departamento de Pediatría.

Juan tuvo una intensa vida asistencial y académica, y se dedicó al diagnóstico y el tratamiento de miles de niños. Su investigación se centró en el crecimiento y el metabolismo, con una función extraordinaria en el desarrollo de los laboratorios en endocrinología en el Children's Hospital. Efectuó más de 100 publicaciones en revistas científicas y numerosos capítulos de libros en el mundo. Impartió múltiples conferencias en Estados Unidos y en diferentes países, recibiendo numerosos premios internacionales por su labor.

Mención especial requiere el que siempre estuvo dispuesto a impartir conferencias en su querida España que siempre llevaba en su corazón. Le gustaba hablar con todos sus compañeros, especialmente con los más jóvenes, a los que, en su momento, siempre nos dedicó una especial atención, interesándose extraordinariamente por nuestras actividades investigadoras. Es menester destacar su cercanía, amabilidad y respeto. Al escribir estas líneas son muchas las anécdotas que recuerdo que viví con él en múltiples congresos. Siempre disponía de tiempo para comentar la evolución de la investigación y de la vida en España. Nunca olvidaré nuestras largas charlas telefónicas, incluso

---

### Correspondencia:

Jesús Argente Oliver,  
Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España  
E-mail: [jesus.argente@fundacionendo.org](mailto:jesus.argente@fundacionendo.org)

poco antes de tu fallecimiento. Juan era una persona excepcional.

En los últimos años pudimos vernos con frecuencia, gracias al permanente apoyo de Naomi Tokar que cuidaba con esmero su vida profesional y su agenda. Fue todo un honor y un privilegio que no podré olvidar.

El Dr. Sotos será muy recordado por la descripción del síndrome de Sotos, caracterizado por hipercrecimiento, que publicó en 1964, y pudo vivir el ulte-

rior descubrimiento de las bases moleculares del mismo.

En nombre de todos los pediatras endocrinólogos españoles y de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, queremos reconocerte como te mereces: una gran persona y un excelente profesional.

Te echaremos de menos, Juan. Gracias por tu humanidad, tu honestidad y tus enseñanzas, que nunca podremos olvidar.

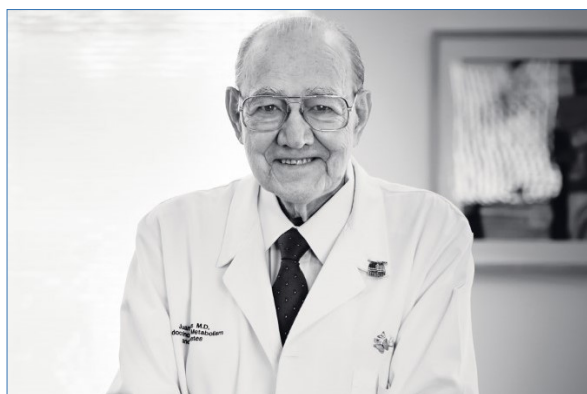
*Prof. Dr. Jesús Argente Oliver*

## Dr Juan F. Sotos. In memoriam

Prof. Dr. Juan F. Sotos. *In memoriam*

Jesús Argente Oliver

*Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid (España)*



Dr Juan Fernández Sotos passed away peacefully on 8 May 2022, surrounded by his loved ones in Upper Arlington, Ohio, USA. He will be buried in the cemetery of Dublin, Ohio, alongside his beloved wife Lois, who passed in 2002.

Juan was born on 18 May 1927 in Tarazona de la Mancha, Albacete (Spain). The son of a physician, he studied medicine at the University of Valencia and graduated as top of his class at 23 years of age. He emigrated to the United States at the age of 26 to continue his training in medicine, and completed residencies at St. Christopher's Hospital (Temple University) and Columbus Children's Hospital (Ohio State University). He then did an

internship in Pediatric Endocrinology at Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, in Boston. He worked at Massachusetts General Hospital for several years as an instructor before obtaining a position as associate professor in 1963. In 1967 he became full professor of paediatrics at Ohio State University, working at this university and Columbus Children's / Nationwide Children's Hospital for 52 years as Head of Endocrinology and Metabolism and Director of the Department of Paediatrics.

Juan led a very intense clinical and academic life, dedicating himself wholeheartedly to the diagnosis and treatment of thousands of children. His research was focused on growth and metabolism, and he played a fundamental role in the establishment and development of the Endocrinology laboratories at Children's Hospital. He published more than 100 scientific articles and numerous book chapters. He delivered a number of conferences in the United States and different countries and received numerous international awards for his contributions.

He was always especially happy to give conferences in his beloved Spain, which was always in his heart. He loved to converse with his colleagues, especially with us younger physicians, and showed extraordinary interest in our research work. It is important to highlight the fact that he was an extremely warm and kind person with a wonderful sense of humour. While writing these lines, so many anecdotes come to mind from the many endearing moments we shared during congresses, meetings and visits. He always had time to discuss the evolution of research, as well as that of life in general in Spain. Juan was an exceptional person and I will never forget our long telephone conversations that

---

### Correspondence:

Jesús Argente Oliver,  
Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España  
E-mail: [jesus.argente@fundacionendo.org](mailto:jesus.argente@fundacionendo.org)

continued up until shortly before his death. In recent years, we were in frequent contact thanks to the constant help of Naomi Tokar, who took extraordinary care in organising his professional life. It has been an honour and privilege that I will never forget.

Dr Sotos will always be remembered for his description of Sotos Syndrome, published in 1964, which is characterised by overgrowth, and he was able to witness the subsequent discovery of the molecular causes of the disease.

On behalf of all Spanish paediatric endocrinologists and the Spanish Society for Paediatric Endocrinology, we would like to acknowledge you as you deserve, that is, as a magnificent person and an excellent professional.

You will be greatly missed, Juan. Thank you for your humanity, your honesty and your lessons on life, which we will never forget.

*Prof. Dr. Jesús Argente Oliver*



# Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2022

*FSEEP Awards 2022*



Entregados en el 44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica  
(Oviedo 11-13 de Mayo de 2022)

## **Beca en Investigación Básica en Endocrinología pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P**

Proyecto: **Estudios funcionales de las variantes genéticas en pacientes con hiperinsulinismo congénito.**

Nuria Camats Tarruella. Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

Coordinadora: María Clemente, Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

## **Beca en Investigación Clínica en Endocrinología Pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P**

Proyecto: **Inteligencia artificial, epigenética y predicción de la obesidad infantil.**

Judit Bassols Casadevall, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr Josep Trueta (IDIBGI).

## **Beca Proyecto de Investigación Clínica de la F.S.E.E.P "Gabriela Morreale" 2022**

Proyecto: **Resistencia a la levo-tiroxina en niños y adolescentes: identificación de bioindicadores para el tratamiento dirigido con T4+T3.**

José Carlos Moreno Navarro (Hospital Universitario La Paz. Madrid), María Chueca Guindulain. (Hospital Virgen del Camino. Pamplona), Paula Casano

(Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona), Gema Grau Bolado (Hospital de Cruces. Bilbao), José Ignacio Perales (Hospital Miguel Servet, Zaragoza). Ariadna Campos (Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona), Isabel González-Casado (Hospital Universitario La Paz. Madrid), Amparo Rodríguez (Hospital Gregorio Marañón. Madrid), Alberto Borovia (Hospital Universitario La Paz. Madrid), Antonio Arcas (Hospital Universitario La Paz. Madrid).

## **Beca para la Cooperación al Desarrollo en Endocrinología Pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P**

**Prevención y detección precoz de la desnutrición infantil en las comunidades más alejadas de Lodonga Health Centre (Uganda).**

Presentado por Rebeca Rodrigo Gutiérrez en nombre de la "Asociación Idiwaka".

## **Beca para la Cooperación al Desarrollo en Endocrinología Pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P**

(Patrocinada por Pfizer)

Proyecto: **Determinación de la patogenicidad de variantes del gen *IHH* para mejorar el diagnóstico molecular y clínico en pacientes con talla baja y braquidactilia.**

Investigadora principal: Karen E. Heath. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

## Premios F.S.E.E.P. a la investigación en Endocrinología Pediátrica y Crecimiento 2022

(Patrocinado por Merck Serono)

### Primer Premio

#### 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

Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, Corathers S, Goksen D, Goss P, Imane Z, Nagl K, O'Riordan SMP, Jeffries C; SWEET Study Group.

*Diabetes Care* 2021;44:1176-1184.

### Accésits

#### Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas

Martínez de LaPiscina I, Portillo Najera N, Rica I, Gaztambide S, Webb SM, Santos A, Moure MD, Paja Fano M, Hernandez MI, Chueca-Guindelain MJ, Hernández-Ramírez LC, Soto A, Valdés N, Castaño L.

*Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):485-496.

#### Updated reference values in pelvic ultrasonography for a Spanish population of healthy girls between 6 and 12 years old

Villalobos Gálvez M, Beltrán Salazar VP, Pérez Adell M, Durán Feliubadalo C, Corripio R.

*Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(3):e00233.

## XXIV Premios F.S.E.E.P a Póster y Comunicación Oral en Endocrinología Pediátrica

(Patrocinado por Lilly)

### Premio a la mejor comunicación oral congreso SEEP 2022

#### La presencia de variantes raras en heterocigosis en los genes de la vía leptinamelanocortina contribuye al riesgo de desarrollar obesidad infantil

Martos Moreno, G.A.<sup>(1)</sup>; Pérez Jurado, L.A.<sup>(2)</sup>; Argente, J.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España; <sup>(2)</sup> Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España.

### Premio al mejor póster congreso SEEP 2022

#### Diabetes monogénica autoinmune en pacientes pediátricos con diagnóstico de diabetes tipo 1

Saso Jiménez, L.<sup>(1)</sup>; Jiménez Sanchis, A.<sup>(1)</sup>; Urrutia Etxebarria, I.<sup>(1)</sup>; Martínez Salazar, R.<sup>(1)</sup>; Rica Echevarría, I.<sup>(1)</sup>; Aguayo Calcena, A.<sup>(1)</sup>; Gómez Gila, A.L.<sup>(2)</sup>; Clemente León, M.<sup>(3)</sup>; Bahillo Curieses, M.P.<sup>(4)</sup>; Leiva Gea, I.<sup>(5)</sup>; Castaño González, L.<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup>Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, EndoERN., Barakaldo; <sup>(2)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, UGC Pediatría y sus AAEE, Hospital Infantil, HHUU Virgen Rocío., Sevilla; <sup>(3)</sup> Unidad Endocrinología infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERER., Barcelona; <sup>(4)</sup> Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid., Valladolid; <sup>(5)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga.

## Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica de la F.S.E.E.P 2022

### Premio al mejor artículo original

#### Preservación del tejido gonadal en pediatría ¿Qué sabemos?

Gertrudis Martí-Aromir<sup>(1)</sup>, María Chueca-Guindelain<sup>(2)</sup>, María de los Ángeles Donoso-Sanz<sup>(3)</sup>, Isolina Riaño-Galan<sup>(4)</sup>, Lidia Castro-Feijóo<sup>(5)</sup>, Ignacio Díez-López<sup>(6)</sup>, María Alija-Merillas<sup>(7)</sup>, Pilar Terradas-Mercader<sup>(8)</sup>, Ana Dolores Alcalde-De Alvare<sup>(9)</sup>, María del Carmen Mingo-Aleman<sup>(10)</sup>, Grupo de trabajo de Bioética de la SEEP.

<sup>(1)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Quironsalud Barcelona. Barcelona, <sup>(2)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital de Navarra. Pamplona, Navarra, <sup>(3)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario del Henares. Madrid, <sup>(4)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias, <sup>(5)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña, <sup>(6)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Txagorritxua. Vitoria, Álava, <sup>(7)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara, <sup>(8)</sup> Endocrinología Pediátrica. Pius Hospital de Valls. Tarragona, <sup>(9)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Infanta Sofía. Madrid, <sup>(10)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

*Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021;12(1):6-13

## Premio al mejor caso clínico

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

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>.

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, <sup>(2)</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza, <sup>(3)</sup> Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Zaragoza.

*Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021;12(2): 62-67.

## Resumen de resultados de las BECAS 2021 de la F.S.E.E.P

Presentados en el 44 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. (Oviedo 11-13 de Mayo de 2022)

### **Beca F.S.E.E.P 2021 "José Igea"**

(patrocinado por Pfizer)

#### **Hipercoagulabilidad en el síndrome de Prader Willi**

Investigadores: R. Corripio, G. Vallès, G. Perea, A. Caixàs, N. Vilalta

*Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Sabadell. Hospital Universitari Parc Tauli de Sabadell y Hospital de Santa Creu i de Sant Pau. Cataluña.*

#### **Introducción y objetivos**

Antecedentes del tema y justificación del interés científico.

El síndrome de Prader Willi (SPW) es la causa sindrómica más frecuente de obesidad con una prevalencia entre 1 de cada 10000-30000 nacidos vivos. Presentan hipotonía y alteración en la composición corporal que, combinada con una alteración hipotálamica que provoca hiperfagia, puede ser causa de obesidad mórbida y sus comorbilidades. Tienen una mayor prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipemia que asocia un aumento de su riesgo cardiovascular. Aunque la primera causa de mortalidad es la insuficiencia respiratoria, ésta es seguida en frecuencia por las complicaciones cardiovasculares y trombóticas. Hasta ahora, se ha considerado que la mayor incidencia de eventos trombóticos era debida a la obesidad. Sin embargo, se han reportado varios casos clínicos de eventos trombóticos en

sujetos con SPW más allá de lo esperado. Además, destaca la interrupción del ensayo clínico de Belorinib por eventos trombóticos fatales, complicaciones que no sucedieron en el ensayo de este fármaco en la población obesa sin SPW. Sin embargo, no se disponen de estudios que evalúen el estado de coagulación sanguínea mediante diferentes test de laboratorio comparando los sujetos SPW con un grupo control apareado por índice de masa corporal (IMC).

El objetivo del estudio fue evaluar el posible estado de hipercoagulabilidad sanguínea en los pacientes con SPW.

## Material y métodos

### Diseño del estudio:

Estudio transversal de hipercoagulabilidad en pacientes con SPW y controles sanos apareados por edad, sexo e IMC.

Se obtuvo consentimiento informado y se siguieron los requisitos de la declaración de Helsinki. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética. Código del estudio 2018596

## Resultados preliminares

Hemos analizado los datos de 49 pacientes (31 mujeres y 18 hombres) controlados en la UEC-SPW del Hospital de Sabadell. La causa genética del SPW fue 48.9% delección, 36.7% disomía uniparental materna y 6.1% defecto de impronta. La distribución por etnia fue 96% caucásica, 2% oriental y 2% negra. El grupo control lo constituyen 1 control por caso apareado por edad, sexo e IMC. El 100% de los pacientes en edad pediátrica recibían tratamiento con hormona de crecimiento y el 42.3 % de los adultos. La media de IMC de los pacientes adultos fue de 34.6, mientras que la de los pacientes pediátricos medida en SDS fue +0.9.

La presencia de complicaciones en nuestra población fue: HTA 10.2%, diabetes 18.4%, dislipemia 14.3%, SAOS 57% (leve 24%, moderado 23% y grave 10%), todos ellos adultos.

La bioquímica basal mostró los siguientes valores de mediana: glicemia de 89 mg/dL, insulinemia de 14.2 U/L, HbA1c: 5.6%, Colesterol 162 mg/dL (HDLc 49.3 mg/dL, LDLc 100 mg/dL, Triglicéridos 81mg/dL). Los resultados de las pruebas de función hepática y renal fueron todos normales.

El estudio básico de hemostasia con TP, TTPa, fibrinógeno y tiempo de trombina y dímero D no mostró hallazgos significativos.

Aunque el estudio de trombofilia está en proceso de análisis, se puede avanzar que la prevalencia de mutaciones genéticas (factor V de Leiden y gen de la protrombina) es la misma que en la población general, así como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Los estudios de Antitrombina III, proteína C y proteína S no han mostrado alteraciones significativas, así como los valores de homocisteína, vitamina B12 y ácido fólico.

Llama la atención la presencia de factor VIII elevado en un 25.5% de los pacientes con distribución por grupo sanguíneo tanto en pacientes A como O, teniendo en cuenta que este factor suele estar elevado hasta en un 16% de los pacientes que han tenido una trombosis. También presentan elevación del factor von Willebrand un 30% de los pacientes.

Se está analizando todavía los hallazgos del test de generación de trombina y prueba de función plaquetar PFA-100 así como el tromboelastograma. De forma preliminar, de los 38 pacientes en que se ha podido realizar el tromboelastograma, 29 de ellos (76%) presentan una disminución del tiempo r inicial que indicaría cierta hipercoagulabilidad al inicio de la formación del coágulo, aunque está pendiente de analizar de forma global cuál podría ser la implicación en población con SPW.

## Conclusiones preliminares

Los resultados preliminares muestran que parece existir un estado de coagulación diferente entre los pacientes con SPW respecto a la población general.

## Referencias bibliográficas

1. Butler Merlin et al. Causes of death in Prader-Willi Syndrome: Prader-Willi Syndrome Association(USA) 40-year mortality survey. Genet Med. 2017 June; 19(6):635-642
2. Mc Candless S. Effects of MetAP2 inhibition on hyperphagia and body weight in PWS: A randomized, double blind, placebo controlled trial. Diabetes Obes Metab 2017; 1-11
3. Carr R. Childhood Subdural Hemorrhage, Macrocephalia, and Coagulopathy Associated with PWS: Case report and Review of the literature. Pediatric Neurology 47 (2012) 59-61
4. Beretta L. Atypical Presentation of PWS with Cerebral Venous Thrombosis: Association or Fortuity? Neuropediatrics 2007; 38:204-206
5. Benson L. New Onset Epilepsy in PWS: Semiology and Literature Review. Pediatric Neurology (2009)43(4) 297-299

6. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013 Nov 14;122(20):3415-22.
7. Schäfer K, Konstantinides S. Adipokines and thrombosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Dec;38(12):864-71.
8. Longo D. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1177-1187.
9. Geddings J, Mackman N. Recently Identified Factors that Regulate Hemostasis and Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014 April 1; 111(4): 570-574.
10. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Oct 19;15:130.
11. Ellery PE, Adams MJ. Tissue factor pathway inhibitor: then and now. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Nov;40(8):881-6.
12. Cimmino G, D'Amico C, Vaccaro V, D'Anna M, Golino P. The missing link between atherosclerosis, inflammation and thrombosis: is it tissue factor?. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Apr;9(4):517-23.
13. Kramkowski K, Leszczynska A, Buczek W. Pharmacological modulation of fibrinolytic response - In vivo and in vitro studies. *Pharmacol Rep*. 2015 Aug;67(4):695-703.

## Beca en Investigación Básica en Endocrinología pediátrica 2021 de la F.S.E.E.P

### Diagnóstico molecular del hipotiroidismo subclínico no autoinmune en el paciente pediátrico

Investigadores: Núria González Llorens<sup>(1)</sup>, Maria Antolín Mate<sup>(3)</sup>, Núria Camats Tarruella<sup>(2)</sup>, Mónica Fernández Cancio<sup>(2)</sup>, Laura Soler Colomer<sup>(1)</sup>, María Clemente León<sup>(1)</sup>, Ariadna Campos Martorell<sup>(1)</sup>, Eduard Mogas Viñals<sup>(1)</sup>, Anna Fabregas Martori<sup>(1)</sup>, Elena García-Arúmi<sup>(2)</sup>, Noelia Baz-Redón<sup>(2)</sup>, Diego Yeste Fernández<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Sección Endocrinología Pediátrica (HUVH), Barcelona. <sup>(2)</sup> Vall d'Hebron Institut de Recerca (HUVH), Barcelona. <sup>(3)</sup> Área de Genética Clínica y Molecular (HUVH), Barcelona

#### Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HTS) se caracteriza por la elevación de los niveles de TSH por encima del rango de referencia (4-5 mUI/L) con hormonas tiroideas periféricas (T4 y T3) dentro de rangos normales. La prevalencia en niños se sitúa por debajo del 2-3%; sin embargo, en adultos es superior, alrededor de un 10%, sobre todo debido a procesos autoinmunes.

En los casos de hipotiroidismo subclínico no autoinmune (HTSNA) se han descrito defectos genéticos que pueden determinar trastornos en el proceso de la biosíntesis tiroidea, o dishormonogénesis tiroidea (DT), como son las mutaciones en heterocigosis en

el gen del receptor de TSH (TSHR) y en el gen que codifica la oxidasa dual 2 (DUOX2). Estos genes están implicados, respectivamente, en la captación y organificación del yodo. Además, se sospecha que otros genes que regulan o participan en la biosíntesis de las hormonas tiroideas pueden estar implicados en el HTSNA, aunque hasta la actualidad son muy escasos los estudios que han evaluado la base genética del HTSNA. Los objetivos de este estudio son (1) establecer el posible origen molecular del HTSNA en población pediátrica mediante un panel de secuenciación masiva y (2) definir la relación genotipo-fenotipo de las variantes genéticas detectadas.

#### Pacientes y métodos

Estudio descriptivo y multicéntrico sobre una cohorte de 49 pacientes diagnosticados de HTSNA con dos determinaciones de TSH independientes por encima de 7 µUI/mL. El análisis molecular se ha efectuado mediante un panel de secuenciación de alto rendimiento (Cell3 Target Custom Panel tier 2, NONACUS) que incluye 18 genes relacionados con la DT: DUOX2, DUOX2A2, PAX8, SLC26A4, SLC5A5, TG, TPO, TSHR, ANO1, CDCA8, DUOX1, FOXE1, GLIS3, GNAS, IYD, NKX2-1, NKX2-5, THRB.

#### Resultados

Se han estudiado 49 pacientes con edad media al diagnóstico de 5.5±3.4 años, de los cuales el 78% son de origen caucásico. Han participado 8 centros de la Comunidad Autónoma de Cataluña. 22 pa-



cientes (55%) son de sexo masculino y 28 (57%) recibieron tratamiento con Levotiroxina. La TSH media al diagnóstico fue de  $9.2 \pm 2.0$  mU/L y la TSH máxima fue de  $11.4 \pm 3.6$  mU/L. 31 pacientes (63.3%) presentaron variantes en alguno de los genes estudiados: 25 (80.6%) heterocigotos simples, un paciente heterocigoto compuesto para el gen DUOX2 y 5 (16%) digénicos. La distribución de las variantes genéticas está representada en la Tabla 1. En la ecografía tiroidea se observa hipoplasia de la glándula en 4 pacientes, de los cuales 2 presentan variantes en el gen TSHR y uno en SLC26A4.

Las variantes se clasifican siguiendo los criterios del ACMG (Richards et al del 2005), en patogénicas (PAT), probablemente patogénicas (PPAT) y variantes de significado incierto (VUS).

De los pacientes heterocigotos, 15 (60%) presentan variantes descritas como PAT o PPAT y 10 (40%) variantes VUS. El 22,4% de los pacientes estudiados presentan una variante en heterocigosis simple en el gen TSHR.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas

de TSH tanto en el momento de efectuar el diagnóstico como con relación a sus valores máximos, ni en el porcentaje de pacientes tratados con L-tiroxina entre los pacientes con o sin variantes genéticas. Tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas para las mismas variables entre el subgrupo de pacientes más numeroso con variantes en heterocigosis en el TSHR respecto al grupo con variantes genéticas en otros genes.

## Conclusiones

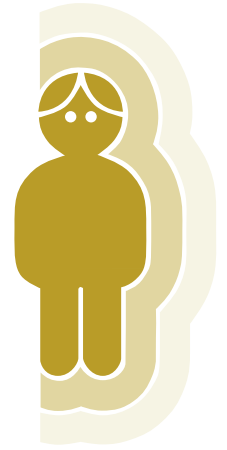
Un importante porcentaje de pacientes (63,3%) con HTSNA presentan variantes genéticas en genes relacionados con la dishormonogénesis tiroidea. La mayoría (80,6%) presentan variantes en heterocigosis simple, lo que puede explicar el fenotipo subclínico de los pacientes. Sin embargo, el 40% de las variantes son VUS para las cuales efectuar un estudio funcional sería clave para averiguar si la variante del gen estudiado produce un cambio que altere la funcionalidad de la proteína. Estos hallazgos genéticos pueden ayudar a caracterizar mejor a los pacientes para definir el pronóstico y la necesidad de tratamiento.

Tabla 1. Genotipo y variantes detectadas.

31 pacientes con alguna variante 63,3%			
Heterocigotos compuestos 1/31	DUOX2	PAT c.5544>G/p.(Tyr185Cys) + VUS c.4405 G>A/p.(Glu469Lys)	
Heterocigotos simple 25/31 (80,6%)	TSHR (11p)	3 PAT c.1657G>A/p.(Ala553Thr), c.887delT, c.484C>G 5 PPAT c.928C>T, c.1937C>G/p.(Ser646*), c.317T>C/p.(Ile106Thr), dos pacientes: c.100G>A/p.(Glu34Lys) 3 VUS c.1712C>T/p.(Pro571Leu), c.256G>C/p.(Asp86His), c.170+5G>A	6 PAT 9 PPAT 10 VUS
	TG (5p)	1 PAT c.7208dup/p.(Asn2403Lysfs*25). 4 VUS c.7132C>T/p.(Arg2378Trp), c.2762-4C>T, c.7688A>G/p.(Tyr2563Cys), c.1567T>C/p.(SerS23Pro)	
	DUOX2 (4p)	1 PAT c.2895_2898del/p.(Phe966Serfs*29), 2 PPAT c.3006-2A>G, c.2922-14_2925del 1 VUS c.3830C>G/p.(Ala1277Gly)	
	PAX 8 (2p)	1 PAT c.1033_1036dupTTTC/p.(Pro346Leu*55), 1 PPAT c.80C>T/p.(Pro27Leu)	
	SLC26A4 (2p)	1 PPAT c.596T>C/p.Ile199Thr, 1 VUS c.871C>T/p.(Arg291Trp)	
	SLC5A5 (1p)	VUS c.1314G>A/p.(Pro438Pro)	
Digenicos 5/31 (16%)	DUOX2 (VUS) c.4320C>G/p.(Asp1440Glu) + DUOX2A2 (PPAT) c.893_894del/p.(Leu298Hisfs*21) DUOX2 (VUS) c.597_598delinsCA/p.(Gly200Arg)+ TG (VUS) c.8147C>T/p.(Ser2716Phe) DUOX2 (PPAT) c.4552G + TSHR (VUS) c.202C> T DUOX2 (PPAT) c.1308G>A/p.(Met436Ile) + SLC5A5 (PPAT) c.1059-3C>T/c.1242+4A>G TG (PAT) c.5686+1G>T + TPO (VUS) c.2578G>A/p.(Gly860Arg)		

# Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2023

FUNDACIÓN SEEP



Convocatoria: Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2023

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 45 Congreso de la SEEP que se celebrará en 2023.
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.