

# ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

Órgano de expresión de la Sociedad Española de  
Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría

SEINAP

## SUMARIO

- 6 Revisión**  
Controversias del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi
- 12 Caso clínico en enfermedades raras**  
Enfermedad de Gaucher: evolución de dos casos de diagnóstico en edad pediátrica tras 20 años de seguimiento
- 17 Originales**  
Caracterización del desarrollo en niños con síndrome de Down de 5-12 años de edad en Bogotá (Colombia)
- 24** Incidencia y epidemiología del cáncer infantil en Aragón y La Rioja entre 2002 y 2012
- 34 Nutrición infantil**  
¿Son útiles las bebidas vegetales en el manejo nutricional de los errores innatos del metabolismo de las proteínas?

### SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e1 Originales**  
Efectos del juego en el desarrollo infantil (II): análisis del impacto de un juego digital para lactantes y niños pequeños
- e12 Formación e información en Pediatría**  
Bibliometría e indicadores de actividad científica (XIII). Indicadores bibliométricos en el análisis de la calidad de las revistas científicas: MIAR, ARCE, CARHUS Plus+, CIRC, Latindex y ERIH-Plus
- e23 Dermatología pediátrica**  
Mastocitosis cutánea: tres manifestaciones clínicas diferentes
- e26 Notas clínicas**  
Signo y síndrome de Chilaiditi
- e28** Dolor de brazo intenso y fiebre como presentación inusual de neumonía. A propósito de un caso
- e31** Síndrome de Kleeftstra. Importancia del estudio genético
- e35** Síndrome de Sheldon-Hall. Hallazgos en el periodo neonatal
- e39 Bibliografía comentada**
- e42 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...**

## CONTENTS

- 6 Review**  
Controversies in growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome
- 12 Clinical case in rare diseases**  
Gaucher's disease: evolution of two cases diagnosed at paediatric age after 20 years of monitoring
- 17 Originals articles**  
Developmental characteristics in children with Down syndrome from ages 5 to 12 in Bogotá, Colombia
- 24** Childhood cancer incidence and epidemiology in Aragón and La Rioja between 2002 and 2012
- 34 Nutrition and children**  
Are plant-based beverages useful in the nutritional management of inborn errors of protein metabolism?

### ONLY AVAILABLE ON LINE

- e1 Originals articles**  
Effects of the game on child development (II): analysis of the impact of a digital game for infants and small children
- e12 Education and information in pediatrics**  
Bibliometrics and indicators of scientific activity (XIII): Bibliometric indicators in the quality analysis of scientific journals: MIAR, ARCE, CARHUS Plus+, CIRC, Latindex and ERIHPlus
- e23 Pediatric dermatology**  
Cutaneous mastocytosis: three different clinical manifestations
- e26 Clinical notes**  
Sign and Chilaiditi syndrome
- e28** Severe arm pain and fever as unusual presentation of pneumonia. A case report
- e31** Kleeftstra syndrome. Importance of genetic study
- e35** Sheldon-Hall syndrome. Findings in the neonatal period
- e39 Literature review**
- e42 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**



# LAS FÓRMULAS APROTEICAS ADAPTABLES A CADA PACIENTE

## PFD® 1 y PFD® 2



- PFD® 1 y PFD® 2 son fórmulas de uso médico especial en polvo sin proteínas ni aminoácidos.
- Están diseñadas para satisfacer las necesidades de calorías, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales, en pacientes con errores congénitos del metabolismo de las proteínas. Estos productos son adecuados cuando se requiere una dieta libre de proteínas y deben ser utilizados bajo directa y continua supervisión médica.
- Pueden ser mezclados en condiciones específicas con aminoácidos o proteínas para obtener un alimento nutricionalmente completo. También pueden ser utilizados como aporte adicional de calorías, vitaminas y minerales cuando están cubiertos los aportes proteicos y de aminoácidos, pero se necesita un aporte de calorías, vitaminas y minerales.
- PFD 1 contiene DHA y ARA en los niveles recomendados por expertos.

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 77, N° 1-2 ENERO-FEBRERO 2019

Fundada en el año 1943 por los Dres.: C. Sáinz de los Terreros, S. Cavengt, J. de Bosch Marín y L. Navas Migueloa

Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

## Director y Editor

J. Dalmau Serra  
Hospital Infantil La Fe (Valencia)

## Subdirector

J.M. Moreno Villares  
Clínica Universidad de Navarra

## Coordinadores secciones:

### Dermatología pediátrica

J.M. Hernanz  
Hospital Infanta Leonor (Madrid)

### Nutrición infantil

J. Dalmau Serra

### Formación e información en pediatría

J. González de Dios  
Hospital General Universitario de Alicante

### Bibliografía comentada

M.J. Galiano Segovia  
Centro de Salud Montessori. Leganés (Madrid)

Edita:

**MAYO**

[www.edicionesmayo.es](http://www.edicionesmayo.es)

e-mail: [actapediatrica@edicionesmayo.es](mailto:actapediatrica@edicionesmayo.es)

## Redacción y Administración

Aribau, 168-170, 08036 Barcelona.  
Tel.: 932 090 255.

**Coordinación editorial:** Mónica Noguero

## Publicidad

Barcelona: Aribau, 168-170  
08036 Barcelona. Tel.: 932 090 255  
Laura Córcoles  
E-mail: [lcorcoles@edicionesmayo.es](mailto:lcorcoles@edicionesmayo.es)

Madrid: López de Hoyos, 286  
28043 Madrid. Tel.: 914 115 800.  
Carmen Lara  
E-mail: [clara@edicionesmayo.es](mailto:clara@edicionesmayo.es)

**Diseño:** Xavier Noguera

**Depósito legal:** B 19423-2013  
ISSN 0001-6640

## Suscripción anual

España y Portugal: 51 euros.  
Otros países: 70 euros.  
Precio médicos residentes: 40 euros.

Control voluntario de la difusión por

©Ediciones Mayo, S.A.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor

## Consejo Editorial / Editorial Board

J. Argemí Renom (Barcelona)	D. González Lamuño (Santander)	A. Nieto García (Valencia)
A. Bautista Casanovas (Santiago de Compostela)	R. Leis Trabazo (Santiago de Compostela)	M. Orsi (Buenos Aires, Argentina)
O. Brunser (Chile)	A. Madrazo de la Garza (Ciudad de México, México)	R. Piñeiro Pérez (Madrid)
A. Camacho Salas (Madrid)	S. Málaga Guerrero (Oviedo)	A. Polaino-Lorente (Madrid)
A. Carrascosa Lezcano (Barcelona)	B. Martín Martínez (Terrassa, Barcelona)	I. Polanco Allué (Madrid)
M.L. Couce Pico (Santiago de Compostela)	A. Martínez Gimeno (Toledo)	C. Ribes-Koninckx (Valencia)
M. Cruz Hernández (Barcelona)	V. Martínez Suárez (Gijón)	L. Ros Mar (Zaragoza)
A. Delgado Rubio (Madrid)	C.M. Montero Brens (Santo Domingo)	F. Sánchez-Valverde Visus (Pamplona)
E. Doménech Martínez (Sta. Cruz de Tenerife)	L. Moreno Aznar (Zaragoza)	P. Sanjurjo Crespo (Bilbao)
T. Durá Travé (Pamplona)	J. Narbona García (Pamplona)	L. Sierrasesúmagu (Pamplona)
Á. Gil Hernández (Granada)		V. Varea Calderón (Barcelona)
J. González de Dios (Alicante)		J.C. Vitoria Cormenzana (Bilbao)
		I. Vitoria Miñana (Valencia)

Las opiniones y juicios expresados en los artículos publicados en *Acta Pediátrica Española* son de los autores, y no necesariamente del Consejo Editorial, la Dirección de la Revista ni las instituciones patrocinadoras de la misma, por lo que declinan cualquier responsabilidad sobre dicho material. Por otra parte, ni el Consejo Editorial, ni la Dirección de la Revista, ni Ediciones Mayo garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la Revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto.

Revista indexada en EMBASE/Excerpta Medica, en el Índice Médico Español, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC databases), SERLINE, Health Sciences Serials, Science Plus e Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)

**ProQuest**  
COMPANY

Los originales deben remitirse a: Acta Pediátrica Española.  
Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 168-170, 5.º. 08036 Barcelona. Teléfono: 93 209 02 55. Fax: 93 202 0271.  
Correo electrónico: [actapediatrica@edicionesmayo.es](mailto:actapediatrica@edicionesmayo.es)

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 77, N° 1-2 ENERO-FEBRERO 2019

## SUMARIO

- 6 Revisión**  
Controversias del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi  
*R. Corripio, O. Giménez-Palop, L. Ibáñez, M. Ramon-Krauel, M.J. Rivero, A. Vela*
- 12 Caso clínico en enfermedades raras**  
Enfermedad de Gaucher: evolución de dos casos de diagnóstico en edad pediátrica tras 20 años de seguimiento  
*M.Á. Vázquez López, F. Lendínez Molinos*
- 17 Originales**  
Caracterización del desarrollo en niños con síndrome de Down de 5-12 años de edad en Bogotá (Colombia)  
*C. Talero-Gutiérrez, J.S. Botero Meneses, L.D. Vergara Méndez, I.E. Restrepo, A. Velez-Van-Meerbeke*
- 24**  
Incidencia y epidemiología del cáncer infantil en Aragón y La Rioja entre 2002 y 2012  
*M.C. Vera Sáez-Benito, P. Samper Villagrasa, M.C. Calvo Escribano*
- 34 Nutrición infantil**  
¿Son útiles las bebidas vegetales en el manejo nutricional de los errores innatos del metabolismo de las proteínas?  
*I. Vitoria Miñana*

## SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e1 Originales**  
Efectos del juego en el desarrollo infantil (II): análisis del impacto de un juego digital para lactantes y niños pequeños  
*M.C. Balaguer, M.T. Fuertes*
- e12 Formación e información en Pediatría**  
Bibliometría e indicadores de actividad científica (XIII). Indicadores bibliométricos en el análisis de la calidad de las revistas científicas: MIAR, ARCE, CARHUS Plus+, CIRC, Latindex y ERIH-Plus  
*M. Bolaños-Pizarro, A. Sixto-Costoya, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent*
- e23 Dermatología pediátrica**  
Mastocitosis cutánea: tres manifestaciones clínicas diferentes  
*B. Mínguez Rodríguez, A. Ramajo Polo, C. Rodríguez Sánchez, M.M. Miranda Fontes*
- e26 Notas clínicas**  
Signo y síndrome de Chilaiditi  
*A.S. Esteireiro, J. Neves, A. Bicho, S. Diago Santos*
- e28**  
Dolor de brazo intenso y fiebre como presentación inusual de neumonía. A propósito de un caso  
*P.M. Barberá-Pérez, L.D. Barberá-Pérez, P. Ferrer-Santos, A. Hueto-Najarro, J.M. Mengual-Gil*
- e31**  
Síndrome de Kleefstra. Importancia del estudio genético  
*M. González Herrero, J. Toledano Bueno, J.A. Fernández Ramos*
- e35**  
Síndrome de Sheldon-Hall. Hallazgos en el periodo neonatal  
*R. Ortiz Movilla, R. Cazorla Calleja*
- e39 Bibliografía comentada**  
*C. Esteve Cornejo, M.J. Galiano Segovia*
- e42 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...**  
*I. Villa Elizaga*

## CONTENTS

- 6 Review**  
Controversies in growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome  
*R. Corripio, O. Giménez-Palop, L. Ibáñez, M. Ramon-Krauel, M.J. Rivero, A. Vela*
- 12 Clinical case in rare diseases**  
Gaucher's disease: evolution of two cases diagnosed at paediatric age after 20 years of monitoring  
*M.Á. Vázquez López, F. Lendínez Molinos*
- 17 Originals articles**  
Developmental characteristics in children with Down syndrome from ages 5 to 12 in Bogotá, Colombia  
*C. Talero-Gutiérrez, J.S. Botero Meneses, L.D. Vergara Méndez, I.E. Restrepo, A. Velez-Van-Meerbeke*
- 24**  
Childhood cancer incidence and epidemiology in Aragón and La Rioja between 2002 and 2012  
*M.C. Vera Sáez-Benito, P. Samper Villagrasa, M.C. Calvo Escribano*
- 34 Nutrition and children**  
Are plant-based beverages useful in the nutritional management of inborn errors of protein metabolism?  
*I. Vitoria Miñana*

## ONLY AVAILABLE ON LINE

- e1 Originals articles**  
Effects of the game on child development (II): analysis of the impact of a digital game for infants and small children  
*M.C. Balaguer, M.T. Fuertes*
- e12 Education and information in pediatrics**  
Bibliometrics and indicators of scientific activity (XIII): Bibliometric indicators in the quality analysis of scientific journals: MIAR, ARCE, CARHUS Plus+, CIRC, Latindex and ERIHPlus  
*M. Bolaños-Pizarro, A. Sixto-Costoya, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent*
- e23 Pediatric dermatology**  
Cutaneous mastocytosis: three different clinical manifestations  
*B. Mínguez Rodríguez, A. Ramajo Polo, C. Rodríguez Sánchez, M.M. Miranda Fontes*
- e26 Clinical notes**  
Sign and Chilaiditi syndrome  
*A.S. Esteireiro, J. Neves, A. Bicho, S. Diago Santos*
- e28**  
Severe arm pain and fever as unusual presentation of pneumonia. A case report  
*P.M. Barberá-Pérez, L.D. Barberá-Pérez, P. Ferrer-Santos, A. Hueto-Najarro, J.M. Mengual-Gil*
- e31**  
Kleefstra syndrome. Importance of genetic study  
*M. González Herrero, J. Toledano Bueno, J.A. Fernández Ramos*
- e35**  
Sheldon-Hall syndrome. Findings in the neonatal period  
*R. Ortiz Movilla, R. Cazorla Calleja*
- e39 Literature review**  
*C. Esteve Cornejo, M.J. Galiano Segovia*
- e42 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**  
*I. Villa Elizaga*



## ORIGINAL

### Efectos del juego en el desarrollo infantil (II): análisis del impacto de un juego digital para lactantes y niños pequeños

M.C. Balaguer, et al.  
*Facultat d'Educació. Universitat Internacional de Catalunya*

El objetivo del artículo es analizar el impacto que tiene una aplicación digital en el aprendizaje de niños de 0-6 años. Algunos de los resultados obtenidos demuestran una amplia aceptación inicial de los juegos planteados, seguido de un periodo de más regulación respecto a su uso.

**Palabras clave:** Juegos digitales, impacto en niños, aprendizaje, juego, autorregulación.

## FORMACIÓN E INFORMACIÓN EN PEDIATRÍA

### Bibliometría e indicadores de actividad científica (XIII). Indicadores bibliométricos en el análisis de la calidad de las revistas científicas: MIAR, ARCE, CARHUS Plus+, CIRC, Latindex y ERIH-Plus

M. Bolaños-Pizarro, et al.  
*UISYS, Unidad Mixta de Investigación. Universitat de València-CSIC*

La evaluación de la calidad de las revistas científicas con la ayuda de indicadores bibliométricos es una práctica común en la actualidad. La comunidad científica y otros agentes implicados en la investigación hacen uso de diversos recursos que analizan la calidad de las revistas. En este artículo se presentan 6 recursos que ofrecen esta función de evaluación: MIAR, ARCE, CARHUS Plus+, CIRC, Latindex y ERIH-Plus.

**Palabras clave:** Revistas científicas, calidad de las revistas, indicadores de calidad, evaluación de las revistas.

## DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

### Mastocitosis cutánea: tres manifestaciones clínicas diferentes

B. Mínguez Rodríguez, et al.  
*Hospital Universitario de Salamanca*

La mastocitosis cutánea es una enfermedad heterogénea, caracterizada por el infiltrado de mastocitos en la piel. Se exponen tres casos de mastocitosis cutánea con diferentes formas de presentación clínica.

**Palabras clave:** Mastocitosis cutánea, urticaria pigmentosa, mastocitoma.

## NOTAS CLÍNICAS

### Signo y síndrome de Chilaiditi

A.S. Esteireiro, et al.  
*Hospital de Caldas da Rainha. Caldas da Rainha (Portugal)*

El signo de Chilaiditi consiste en la interposición permanente o temporal del colon, el intestino delgado o el estómago en el espacio hepatodiafrágico. Los autores presentan el caso de una niña de 6 años, sin antecedentes medicoquirúrgicos de interés, que acude al servicio de urgencia por presentar una tos seca desde hacía 10 días, con empeoramiento desde la víspera.

**Palabras clave:** Signo de Chilaiditi, síndrome de Chilaiditi, abdomen agudo, neumoperitoneo, espacio hepatodiafrágico.

### Dolor de brazo intenso y fiebre como presentación inusual de neumonía. A propósito de un caso

P.M. Barberá-Pérez, et al.  
*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza*

Se han descrito previamente casos de niños con neumonía y sintomatología extratorácica, como dolor abdominal, náuseas, vómitos o cefalea. Los autores presentan el caso de un paciente con neumonía del lóbulo superior izquierdo, dolor de brazo y fiebre como única sintomatología.

**Palabras clave:** Neumonía, sintomatología extratorácica, dolor de brazo, pediatría, infancia.

### Síndrome de Kleefstra. Importancia del estudio genético

M. González Herrero, et al.  
*Unidad de Gestión Clínica Levante Sur. Córdoba*

El síndrome de Kleefstra se caracteriza por una facies peculiar y la presencia de hipotonía, déficit intelectual y retraso grave en la expresión oral, aunque pueden aparecer otras anomalías: cardíacas, de audición, defectos genitales en varones, epilepsia, infecciones respiratorias severas, sobrepeso y alteraciones del comportamiento.

**Palabras clave:** Síndrome de Kleefstra, retraso psicomotor.

### Síndrome de Sheldon-Hall. Hallazgos en el periodo neonatal

R. Ortiz Movilla, et al.  
*Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid)*

El síndrome de Sheldon-Hall es un cuadro poco frecuente que pertenece al grupo de artrogriposis distales. Se presenta un caso de esta rara enfermedad de diagnóstico neonatal en una paciente sin antecedentes familiares, en la que se pudo identificar una variante patogénica *de novo* en el gen *TNNT3*.

**Palabras clave:** Síndrome de Sheldon-Hall, recién nacido, artrogriposis, artrogriposis distales, artrogriposis distal 2B, gen *TNNT3*.

# Controversias del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi

R. Corripio<sup>1</sup>, O. Giménez-Palop<sup>2</sup>, L. Ibáñez<sup>3,4</sup>, M. Ramon-Krauel<sup>3</sup>, M.J. Rivero<sup>5</sup>, A. Vela<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Parc Taulí. UAB. Sabadell (Barcelona). <sup>3</sup>Institut de Recerca Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu. UB. <sup>4</sup>CIBERDEM. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid). <sup>6</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en pacientes con síndrome de Prader-Willi (SPW) está aprobado en Europa desde 2001. A diferencia de otras indicaciones de la GH, su uso no sólo está enfocado a incrementar la talla final, sino también a mejorar la composición corporal, la fuerza muscular y la capacidad cognitiva. Sin embargo, sigue habiendo dudas sobre los beneficios reales del tratamiento y sus potenciales efectos adversos. Este hecho limita en parte el uso de la GH, y dificulta que se beneficien de manera sistemática todos los pacientes susceptibles de ser tratados.

**Material y métodos:** Se ha realizado una revisión de la literatura en Pubmed introduciendo «Prader-Willi» y «hormona de crecimiento» como palabras clave, en inglés y castellano, sin límite de fecha de publicación.

**Resultados:** Se discuten los condicionantes que tradicionalmente han limitado el uso de la terapéutica con GH, y se actualizan ciertos aspectos controvertidos, como la edad de inicio del tratamiento y su prolongación en la edad de transición y la edad adulta.

**Conclusiones:** El tratamiento con GH es seguro y eficaz en pacientes con SPW. La GH produce una mejora en el crecimiento, pero también aporta beneficios importantes en la composición corporal, el perfil metabólico y la función cognitiva. El inicio del tratamiento debería ser lo más precoz posible, preferiblemente antes del año de edad.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Hormona de crecimiento, somatotropina, síndrome de Prader-Willi, composición corporal

Fecha de recepción: 16/07/18. Fecha de aceptación: 29/08/18.

**Correspondencia:** R. Corripio. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell (Barcelona). Correo electrónico: raquelcorripio@gmail.com

La contribución de todas las autoras fue equivalente y aparecen por orden alfabético de primer apellido.

## Conflicto de intereses

El desarrollo de esta publicación ha sido propuesto por Pfizer S.L.U. a los autores. Para la redacción se ha contado con el servicio de Esther Tapia, PhD, redactora médica *free lance*, financiado por Pfizer S.L.U. Los autores han recibido honorarios como ponentes de Pfizer S.L.U. Asimismo, O.G. ha recibido una ayuda a la investigación de Pfizer S.L.U., y M.J.R. ha recibido honorarios como ponente de Sandoz.

## Abstract

**Title:** Controversies in growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome

**Introduction:** Treatment with growth hormone (GH) in patients with Prader Willi syndrome (PWS) has been approved in Europe since 2001. Unlike other GH indications, its use is not only focused on increasing final height, but also on improving body composition, muscular strength and cognitive capacity. However, there are still uncertainties regarding the real benefits of the treatment and its potential adverse effects. This partly limits the use of GH and prevents that every potential candidate systematically benefits from the treatment.

**Material and methods:** A review of the literature was performed in Pubmed using «Prader Willi» and «growth hormone» as key words, in both English and Spanish, with no publication date limit.

**Results:** Main conditioning factors that have traditionally limited the use of GH therapy are discussed and controversial aspects, such as age at treatment start and its continuation at the transition and adult age, are reviewed and updated.

**Conclusions:** GH therapy is safe and effective in patients with PWS. GH not only improves linear growth but also provides significant benefits in body composition, metabolic profile and cognitive function. The onset of treatment should be as early as possible, preferably before one year of age.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Growth hormone, somatotropin, Prader-Willi syndrome, body composition

## Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética rara, con una incidencia de 1:25.000<sup>1</sup> recién nacidos vivos, originada por la falta de expresión del alelo paterno de la región q11-q13 del cromosoma 15, ya sea por delección, disomía uniparental materna o defecto en la impronta<sup>1</sup>.

Se caracteriza por la presencia de hipotonía neonatal, obesidad precoz (inicialmente sin hiperfagia y posteriormente con ella)<sup>2</sup>, disfunción hipotalámica asociada a alteraciones endocrinas, como deficiencia de hormona de crecimiento (GH) e hipogonadismo<sup>3</sup>, retraso cognitivo, problemas psiquiátricos y alteración del comportamiento<sup>3</sup>. El diagnóstico precoz, el abordaje multidisciplinario y el tratamiento con GH han cambiado la historia natural de esta enfermedad.

El SPW se acompaña de alteraciones en la composición corporal similares a las observadas en pacientes con déficit de GH<sup>4</sup>, con menor masa magra y mayor grasa corporal, e incluso en lactantes antes de que se inicie un aumento excesivo de peso<sup>4</sup>. El gasto energético se encuentra reducido<sup>4</sup>.

La ingesta de alimentos se regula, entre otros factores, por la expresión de hormonas orexigénicas (ghrelina) y anorexigénicas (leptina, insulina y péptido YY). En comparación con los niños obesos, los niños con SPW presentan una mayor concentración de ghrelina en ayunas y una menor supresión tras la ingesta, así como un mayor cociente ghrelina/PYY posprandial<sup>5</sup>. Sin embargo, los individuos con SPW tienen un mejor perfil metabólico que los obesos<sup>6</sup>, al presentar concentraciones más altas de adiponectina<sup>6</sup>, y una mayor sensibilidad a la insulina<sup>6</sup>, similar a la de los individuos sanos.

Aproximadamente, el 80% de los niños con SPW presentan una deficiencia de GH, que persiste en más de un 30% en la edad adulta<sup>7</sup>. El tratamiento con GH está aprobado en Europa desde 2001 para mejorar el crecimiento y la composición corporal en niños con SPW genéticamente confirmado, con o sin talla baja y/o deficiencia de GH.

Esta revisión pretende poner de manifiesto algunos aspectos controvertidos, como la edad a la que se debería iniciar el tratamiento con GH o sus posibles beneficios, tanto en niños como en adultos, desmitificando algunas de las limitaciones del uso de GH y poniendo de manifiesto los casos en que está claramente contraindicado.

## Beneficios del tratamiento con hormona de crecimiento

### **Crecimiento y densidad mineral ósea**

El tratamiento con GH en niños con SPW incrementa significativamente el crecimiento (16 cm de promedio), llegando a normalizarse la talla durante la infancia<sup>8,9</sup>. Sin embargo, durante la pubertad, el efecto de la GH parece insuficiente para lograr mantener un crecimiento adecuado<sup>8</sup>, en parte por el menor bro-

te puberal en el contexto del hipogonadismo asociado. No hay datos a largo plazo del efecto concomitante del tratamiento hormonal sustitutivo adicional con esteroides gonadales durante el periodo peripuberal, pero parece que determinaría un incremento adicional en la talla adulta<sup>8,9</sup>.

Bakker et al.<sup>10</sup> demostraron que el tratamiento con GH en niños prepuberales aumenta significativamente la densidad mineral ósea (DMO) medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Durante la adolescencia, la DMO disminuye significativamente en niñas a partir de los 11 años, y a partir de los 14 años en niños, paralelamente a la falta de desarrollo puberal, lo que ha llevado a algunos autores a proponer la inducción puberal en esta edad<sup>10</sup>, siempre dependiendo de la edad ósea. Prácticamente la totalidad de varones va a presentar un déficit de testosterona, mientras que en las mujeres la presentación es mucho más heterogénea. Por ello, se ha sugerido que el tratamiento hormonal sustitutivo estaría indicado en todos los varones en su adolescencia media, mientras que en las mujeres se precisa una atención más individualizada, con mediciones de la inhibina B y contracepción en aquellas con una fertilidad potencial<sup>11</sup>.

### **Composición corporal y perfil metabólico**

El tratamiento con GH combinado con dieta y ejercicio es capaz de evitar el desarrollo natural de la obesidad en niños con SPW<sup>8,12</sup>. La terapia con GH durante la infancia y adolescencia se asocia a un menor índice de masa corporal (IMC), así como a una mejor composición corporal, perfil lipídico, fuerza muscular y tolerancia al ejercicio<sup>8,9,12-14</sup>. Varios estudios han demostrado la mejora a largo plazo en la composición corporal a partir de la terapia con GH<sup>8-10,15</sup>. Bakker et al.<sup>8</sup> y De Lind van Wijngaarden et al.<sup>15</sup> realizaron un seguimiento en niños con SPW que recibieron tratamiento continuado con GH durante 8 y 4 años, respectivamente. Los resultados de ambos estudios mostraron una mejora en la composición corporal debido a la disminución del porcentaje de masa grasa e IMC, la estabilización de la masa magra y un aumento del perímetro cefálico hasta su normalización<sup>8,15</sup>. El perfil cardiometabólico de los pacientes tratados con GH durante 8 años mejoró, y se observaron unos niveles de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y presión arterial menores respecto a los valores basales<sup>8,13</sup>.

### **Función cognitiva y comportamiento**

Los beneficios del tratamiento con GH en la función cognitiva y el comportamiento se atribuyen a la presencia de receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y GH en ciertas zonas del cerebro, como el putamen, el hipotálamo, el hipocampo y el córtex cerebral<sup>16</sup>. Dicho tratamiento mejora significativamente el razonamiento verbal abstracto y las habilidades visuoespaciales, con beneficios más evidentes en los niños con mayor deficiencia<sup>17</sup>. Los niños que reciben GH, comparados con los no tratados, presentan una mayor puntuación en el coeficiente intelectual (CI) verbal y compuesto, así como una mejoría en las habilidades de comunicación y las

relacionadas con la vida diaria<sup>16</sup>. La edad de inicio del tratamiento influye en los beneficios observados. Así, los niños que comienzan el tratamiento antes de los 12 meses tienen una mayor puntuación en el CI verbal y compuesto que los que lo inician entre el primer año y los 5 años de edad<sup>16</sup>.

Respecto al comportamiento, los resultados de los estudios realizados son heterogéneos y, en conjunto, el efecto de la GH parece ser neutro<sup>18</sup>.

Los estudios que han valorado la calidad de vida de estos pacientes mostraron que, en comparación con los niños sanos o con diferentes patologías, los niños con SPW presentan una calidad de vida similar o incluso mejor<sup>19</sup>, aunque los padres tienen una percepción peor. Esto podría tener relación con las limitaciones en la vida diaria que perciben los padres, pero no los niños con SPW. Aun así, el tratamiento con GH proporciona mejoras adicionales en la calidad de vida en los dominios físico y emocional, tanto en los padres como en los niños<sup>19</sup>.

## Efectos adversos del tratamiento con hormona de crecimiento

Durante el tratamiento con GH aumentan los niveles de IGF-1, y rara vez puede ocasionar cefalea e hipertensión intracraneal<sup>20</sup>, que desaparecen con la disminución de la dosis.

Según las guías de consenso de 2013<sup>21</sup> para el tratamiento con GH en pacientes con SPW y la propia evaluación de las Agencias Sanitarias, el perfil de seguridad de la GH es favorable.

En un porcentaje variable de pacientes afectados de SPW podría existir una insuficiencia adrenal, más probable en la edad pediátrica que en la edad adulta. Sin embargo, el potencial desarrollo de un fallo adrenal central no parece ser clínicamente relevante, excepto durante procesos intercurrentes de enfermedad o intervenciones quirúrgicas<sup>21</sup>. La comunidad científica no ha debatido la necesidad de evaluar la presencia de insuficiencia adrenal antes del inicio del tratamiento con GH<sup>21</sup>, y su existencia no contraindica dicha terapéutica.

En la tabla 1 se muestran las situaciones que contraindican el tratamiento con GH según las guías<sup>21</sup>. En cualquier caso, se necesita una valoración multidisciplinar previa al tratamiento con GH y un seguimiento periódico de su eficacia y seguridad en estos pacientes<sup>21</sup>.

## Cáncer y tratamiento con hormona de crecimiento

Los pacientes con SPW presentan un mayor riesgo de padecer leucemia mieloide, pero no otro tipo de cáncer<sup>22</sup>. No se ha encontrado ninguna relación entre el tratamiento con GH y el desarrollo de leucemia en pacientes sin riesgo de padecerla<sup>23</sup>. Algunos datos recientes muestran únicamente 2 casos de leucemia en un total de 2.332 pacientes en tratamiento con GH<sup>20</sup>.

### TABLA 1

#### Contraindicaciones para el tratamiento con hormona de crecimiento según las guías de 2013<sup>37</sup>

- Enfermedad aguda en fase crítica
- Obesidad severa
- Enfermedad oncológica activa
- Retinopatía diabética no proliferativa
- Apnea obstructiva intratable
- Enfermedad psiquiátrica activa

## Diabetes mellitus tipo 2

No es habitual el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en los pacientes con SPW prepuberales<sup>8,15</sup>. La GH no parece ejercer efectos negativos a largo plazo sobre la homeostasis de la glucosa<sup>8,15</sup>; en cambio, la obesidad, más frecuente en adultos con SPW que en niños o adolescentes, tiene una mayor relevancia en este trastorno<sup>24</sup>.

De hecho, los sujetos con SPW tienen menos probabilidad de desarrollar DM2 que los que no padecen esta enfermedad y que presentan con un grado de obesidad similar<sup>24</sup>. La DM2 asociada al SPW se desarrolla generalmente después de la pubertad y en sujetos obesos, a una edad media de inicio de 20 años<sup>24</sup>.

Las guías de 2013 recomiendan evaluar el riesgo de DM2 (mediante la determinación de los niveles de hemoglobina glucosilada, glucosa e insulina en ayunas) en pacientes obesos y/o mayores de 12 años o con historial familiar de DM2<sup>21</sup>. Asimismo, se recomienda mantener los niveles de IGF-1 dentro del rango normal (con una desviación estándar [DE] entre +1 y +2 en niños, y entre 0 y +2 en adultos)<sup>21</sup>.

## Escoliosis

La prevalencia de escoliosis en pacientes con SPW es elevada, y puede variar entre el 15 y el 86% según la edad<sup>21,25,26</sup>. En la población general, la escoliosis aparece como una de las contraindicaciones para el tratamiento con GH, ya que puede afectar al inicio y/o progresión de la misma<sup>27</sup>. Sin embargo, esto no ocurre en los pacientes con SPW, ya que el origen de la escoliosis es multifactorial, en el que la hipotonía desempeña un papel muy relevante. El tratamiento con GH mejora la hipotonía, y algunos estudios posteriores han demostrado que la prevalencia, el inicio y la progresión de la escoliosis en los pacientes con SPW no se ven afectados por el tratamiento con GH<sup>13,25</sup>. Por consiguiente, las guías de 2013 no consideran la escoliosis una contraindicación para el tratamiento con GH<sup>21</sup>.

## Patología respiratoria y muerte súbita

La disfunción respiratoria durante el sueño es frecuente en el SPW, debido a la presencia de hipertrofia adenoamigdal, estrechamiento faríngeo, hipotonía de la musculatura respiratoria, disfunción hipotalámica, obesidad y escoliosis<sup>28</sup>. Las más prevalentes incluyen la apnea obstructiva del sueño, la apnea central y los síndromes de hipoventilación<sup>28</sup>.

En la pasada década, la publicación de 2 casos de muerte súbita infantil al inicio del tratamiento provocó cierta preocupación por su posible relación con la GH<sup>29, 30</sup>. Sin embargo, este tipo de casos también se habían descrito en niños no tratados con GH. Ante esta controversia, Tauber et al.<sup>31</sup> analizaron la causa de la muerte de 64 pacientes con SPW tratados y sin tratar con GH. Se observó el mismo número de casos de muerte súbita en ambos grupos (el 29% con GH frente al 28% sin GH;  $p > 0,05$ ), concentrados, en el grupo tratado con GH, en los primeros 9 meses de tratamiento. Las infecciones respiratorias o insuficiencia respiratoria fueron las causas de muerte más común en ambos grupos (el 68% con GH frente al 55% sin GH;  $p > 0,05$ ). Paradójicamente, el tratamiento con GH ha demostrado proporcionar una mejoría en la función respiratoria<sup>32</sup>.

La tasa anual de muertes en individuos con SPW no tratados con GH es del 3%, más elevada que en los individuos sanos<sup>20</sup>. Algunos datos recientes muestran un total de 12 fallecimientos en 2.332 pacientes con SPW tratados con GH, de los que 4 murieron por neumonía, insuficiencia respiratoria o apnea del sueño, todos ellos con un IMC entre 3,5 y 5 DE<sup>20</sup>.

Las guías de 2013 recomiendan realizar antes del inicio del tratamiento un estudio del sueño, que deberá repetirse a los 3-6 meses<sup>21</sup>.

## Edad de inicio del tratamiento con hormona de crecimiento

Se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible<sup>21</sup>. Muchos estudios aconsejan comenzar antes de los 2 años, momento en el que puede aparecer la obesidad<sup>13,21</sup>. La dosis recomendada es de 0,035 mg/kg/día; si hay obesidad, deberá ajustarse en función de la superficie corporal (1 mg/m<sup>2</sup>/día), con una dosis inicial de 0,5 mg/m<sup>2</sup>/día en el caso de bebés y niños, para posteriormente ajustarla durante 3-6 meses a 1 mg/m<sup>2</sup>/día<sup>21</sup>. Se recomienda hacer un seguimiento de los niveles de IGF-1 manteniéndolos en un rango de seguridad (entre +1 y +2 DE) y de su relación con la proteína transportadora 3 de IGF-1 (IGFBP-3), y no exceder la dosis máxima de 2,7 mg/día<sup>21,33</sup>.

Numerosos estudios demuestran los beneficios que aporta la instauración temprana del tratamiento con GH<sup>13,34,35</sup>. Tres estudios aleatorizados demostraron que el inicio temprano del tratamiento (<2 años: 0,025 mg/kg/día<sup>36</sup>; 4-37 meses: 1 mg/m<sup>2</sup>/día<sup>13,35</sup>) proporciona una mejora significativa en la composición corporal y el desarrollo motor de estos niños<sup>13,35,36</sup>, así como una mejoría cognitiva y del lenguaje<sup>36</sup>, comparados con los controles que no recibieron GH. El inicio del tratamiento antes del año proporciona ventajas adaptativas y cognitivas<sup>16</sup>: los niños comienzan a hablar a una media de edad de 14,4 meses y a caminar a los 23,3 meses<sup>35</sup>, mucho antes de lo descrito en la era pre-GH (2-5 y 3-4 años, respectivamente)<sup>1</sup>.

El tratamiento temprano con GH mejora la composición corporal y el perfil metabólico, anticipándose al desarrollo de las

comorbilidades con la posibilidad de minimizarlas y proporcionar un mejor estado de salud en la edad adulta.

En cualquier caso, es conveniente asegurarse que la GH utilizada en el tratamiento de los niños menores de 3 años no contenga ningún excipiente contraindicado para su uso a esta edad.

Sin embargo, en nuestro entorno, algunas comunidades autónomas son bastante restrictivas a este respecto, ya que el tratamiento no se financia hasta los 2 años de edad (la media de edad de inicio se sitúa en los 4 años), con el perjuicio que ello comporta.

## Tratamiento con hormona de crecimiento en la etapa de transición y adulta

La prolongación del tratamiento con GH en la etapa de transición y en la edad adulta sigue siendo controvertida, y no es una indicación aprobada actualmente. Un 8-55% de los adultos con SPW sufren una deficiencia severa de GH<sup>37</sup>. Con independencia de estos resultados, se refuerza la hipótesis de que en los adultos con SPW existe una desregulación del eje GH/IGF-1, al presentar la casi totalidad de los pacientes (75-91%) niveles de IGF-1 por debajo de los valores normales<sup>21,37</sup>. Sin embargo, los beneficios derivados del tratamiento con GH parecen ser independientes de la presencia o no de déficit de GH<sup>37</sup>. El cese del tratamiento con GH en los adultos revierte los beneficios obtenidos durante la terapia, ya que empeora la composición corporal, aumenta el IMC, la grasa visceral y el porcentaje de grasa<sup>38</sup>, y decae su estatus físico, social y funcionamiento general<sup>39</sup>. La obesidad, asociada a ciertas complicaciones (DM2, hipertensión, apnea obstructiva, fallo cardíaco y respiratorio), es el principal problema de los adultos con SPW<sup>12</sup>. La continuación del tratamiento durante la etapa de transición y en la edad adulta previene el deterioro de la composición corporal mejorando la salud metabólica<sup>38</sup>. Varios estudios han demostrado que el tratamiento con GH en adultos con SPW tiene efectos positivos en la composición corporal (incrementa la masa magra y reduce la masa grasa, sin empeorar significativamente la homeostasis de la glucosa), la función motora, la capacidad de ejercicio, el flujo espiratorio máximo, el aumento de la masa cardíaca, los trastornos respiratorios durante el sueño y los parámetros cognitivos y de comportamiento<sup>37,39,40</sup>. Sin embargo, no mejora la DMO, que requiere un tratamiento coadyuvante con hormonas sexuales, calcio y vitamina D<sup>40</sup>. El perfil lipídico mejora, según algunas series, en el primer año de tratamiento<sup>38</sup>, pero no es un hallazgo sistemático<sup>40</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con GH en adultos incluyen el edema en las extremidades inferiores (15%) y la alteración de la homeostasis de la glucosa<sup>40</sup> que, debido a la presencia de obesidad, puede conllevar la aparición de DM2.

Las guías de 2013 recomiendan el tratamiento con GH en adultos durante el tiempo en que los beneficios superen a los

riesgos<sup>21</sup>. En los adultos, la dosis recomendada según las guías de 2013 oscila entre 0,2 y 1,6 mg/día, en función del tiempo de tratamiento, el sexo, el peso y la variación de los niveles de IGF-1<sup>21</sup>, superior a la aprobada para tratar a los adultos que presentan un déficit de GH (0,15-1 mg/día).

## Conclusiones

En relación con el SPW, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- El tratamiento con GH se asocia a beneficios adicionales más allá de la mejora de la talla, especialmente en cuanto a la composición corporal y el perfil metabólico.
- El tratamiento con GH debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente a los 6-9 meses de edad.
- El tratamiento con GH es seguro y no aumenta el riesgo de muerte súbita.
- Antes del inicio del tratamiento se debe realizar un estudio multidisciplinario completo y un estudio del sueño (que deberá repetirse a los 3-6 meses).
- Es recomendable valorar los niveles de IGF-1 y su relación con su proteína transportadora (IGFBP-3), manteniéndolos en el rango superior de la normalidad (entre +1 y +2 DE en niños, y entre 0 y +2 DE en adultos).
- El desarrollo de DM2 está relacionado con la presencia de obesidad y antecedentes familiares de diabetes.
- La presencia de escoliosis no se considera una contraindicación para el tratamiento con GH.
- Hay que valorar la continuación del tratamiento con GH en adultos mientras los beneficios superen los riesgos. ■

## Bibliografía

1. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 1997; 34: 917-923.
2. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013; 14.
3. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev.* 2001; 22: 787-799.
4. Bekx MT, Carrel AL, Shriver TC, Li Z, Allen DB. Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2003; 143: 372-376.
5. Gumus Balickioglu P, Balickioglu M, Muehlbauer MJ, Purnell JQ, Broadhurst D, Freemark M, et al. Macronutrient regulation of ghrelin and peptide YY in pediatric obesity and Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 3.822-3.831.
6. Lacroix D, Moutel S, Coupaye M, Huvenne H, Faucher P, Pelloux V, et al. Metabolic and adipose tissue signatures in adults with Prader-Willi syndrome: a model of extreme adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 850-859.
7. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome: data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74: 121-128.
8. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-De Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-De Heus GC, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4.013-4.022.
9. Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res.* 2008; 70: 182-187.
10. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-De Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-De Heus GC, et al. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:1609-18.
11. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Bennaroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod.* 2015; 30: 2.587-2.596.
12. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 328E-335E.
13. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1.131-1.136.
14. Festen DA, De Lind van Wijngaarden R, Van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69: 443-451.
15. De Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, Otten BJ, Van Mil EG, Rotteveel J, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4.205-4.215.
16. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017; 58: 64-74.
17. Siemensma EP, Tummers-De Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, Van Aifen-Van der Velden AA, Otten BJ, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2.307-2.314.
18. Lo ST, Siemensma EP, Festen DA, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Behavior in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015; 24: 1.091-1.101.
19. Bakker NE, Siemensma EP, Van Rijn M, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Beneficial effect of growth hormone treatment on health-related quality of life in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84: 231-239.
20. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007; 68 Supl 5: 41-47.
21. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary:

- consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 1.072E-1.087E.
22. Davies HD, Leusink GL, McConnell A, Deyell M, Cassidy SB, Fick GH, et al. Myeloid leukemia in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2003; 142: 174-178.
  23. Nishi Y, Tanaka T. Growth hormone treatment and adverse events. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017; 14 Supl 1: 235-239.
  24. Fintini D, Grugni G, Bocchini S, Brufani C, Di Candia S, Corrias A, et al. Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: results of a multicenter Italian cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26: 842-847.
  25. De Lind van Wijngaarden RF, De Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1.274-1.280.
  26. Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Ozeki S, Asano S, Nohara Y, et al. The characteristics of scoliosis in Prader-Willi syndrome (PWS): analysis of 58 scoliosis patients with PWS. *J Orthop Sci.* 2015; 20: 17-22.
  27. Docquier PL, Mousny M, Jouret M, Bastin C, Rombouts JJ. Orthopaedic concerns in children with growth hormone therapy. *Acta Orthop Belg.* 2004; 70: 299-305.
  28. Tan HL, Urquhart DS. Respiratory complications in children with Prader-Willi syndrome. *Paediatr Respir Rev.* 2017; 22: 52-59.
  29. Eiholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. A case report. *Horm Res.* 2002; 58 Supl 3: 24-26.
  30. Sacco M, Di Giorgio G. Sudden death in Prader-Willi syndrome during growth hormone therapy. *Horm Res.* 2005; 63: 29-32.
  31. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hebert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A.* 2008; 146: 881-887.
  32. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2.206-2.212.
  33. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Cha BS, Song YD, Lim SK, et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21: 355-359.
  34. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Bohm B, Otten BJ, Wit JM, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68: 919-925.
  35. Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A.* 2007; 143: 443-448.
  36. Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C. Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2004; 144: 753-758.
  37. Grugni G, Sartorio A, Crino A. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 873-881.
  38. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, Moore WV, et al. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2013; 23: 81-87.
  39. Hoybye C, Thoren M, Bohm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005; 49: 245-252.
  40. Sánchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77: 86-93.

# Enfermedad de Gaucher: evolución de dos casos de diagnóstico en edad pediátrica tras 20 años de seguimiento

M.Á. Vázquez López, F. Lendínez Molinos

Unidad de Hemato-Oncología. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Torrecárdenas (Almería)

## Resumen

La enfermedad de Gaucher (EG) es una afección hereditaria poco frecuente, progresiva, con un patrón de herencia autosómico recesivo. Es uno de los trastornos lisosomales más comunes, con una frecuencia estimada de 1/50.000 a 1/100.000 habitantes en la población general, a excepción de la etnia judía ashkenazí, cuya estimación está en 1/850 nacimientos. En este artículo se describe retrospectivamente la evolución de 2 pacientes con EG de tipo 1 diagnosticados y seguidos durante 20 años en el Hospital Torrecárdenas de Almería y que consiguieron revertir los síntomas con tratamiento enzimático sustitutivo de dosis intermedias. Ambos pacientes han permanecido estables con dosis de mantenimiento de enzima y, tras un largo seguimiento, las manifestaciones óseas son mínimas y mantienen una calidad de vida adecuada.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Enfermedad de Gaucher, trastornos lisosomales, tratamiento enzimático sustitutivo

## Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es una afección hereditaria poco frecuente, progresiva, con un patrón de herencia autosómico recesivo<sup>1</sup>. Es uno de los trastornos lisosomales más comunes, con una frecuencia estimada de 1/50.000 a 1/100.000 habitantes en la población general, a excepción de la etnia judía ashkenazí, cuya estimación está en 1/850 nacimientos<sup>2,3</sup>. Causa una deficiencia de la actividad de la enzima beta-glucosidasa ácida (GBA), provocando un acúmulo de glucocerebrósidos en los lisosomas de células del sistema monocito-macrófago que causa citopenias, hepatoesplenomegalia, alteraciones del sistema nervioso central (SNC) y manifestaciones esqueléticas (estas últimas constituyen uno de los aspectos más discapacitantes)<sup>4</sup>.

Según la expresividad clínica, pueden distinguirse diversos tipos de EG: el tipo 1 (enfermedad no neuronopática), forma más prevalente en los países occidentales, frecuente en judíos de origen ashkenazí, con manifestaciones variables y sin afectación del SNC; el

## Abstract

*Title:* Gaucher's disease: evolution of two cases diagnosed at paediatric age after 20 years of monitoring

Gaucher's disease (GD) is an infrequent, progressive hereditary illness with an autosomal recessive inheritance pattern. It is one of the most common lysosomal diseases, with an estimated frequency of 1/50,000 to 1/100,000 in the general population, with the exception of the Ashkenazi Jewish ethnic group, where it is estimated to affect 1/850 births. This article retrospectively describes the evolution of 2 patients with type 1 GD diagnosed and monitored for 20 years at the Torrecárdenas hospital in Almería, managing to control the symptoms with enzyme replacement therapy at intermediate doses. Both patients have remained stable with maintenance enzyme doses and, after prolonged monitoring, effects on bones are minimal and they have adequate quality of life.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Gaucher's disease, lysosomal diseases, enzyme replacement therapy

tipo 2 (neuronopática aguda), infrecuente, sin predominio étnico, letal tras el nacimiento y afectación del SNC, y el tipo 3 (neuronopática subaguda o crónica), en la infancia, adolescencia o en adultos, con afectación del SNC. Sin embargo, se reconocen fenotipos intermedios de EG, principalmente entre el tipo 2 y el tipo 3<sup>1</sup>.

En la EG de tipo 2 y tipo 3 las manifestaciones neurológicas suelen ser dominantes, y los procesos neurodegenerativos conducen a temblores, parkinsonismo y trastornos oculares y de movimiento anormales<sup>1</sup>.

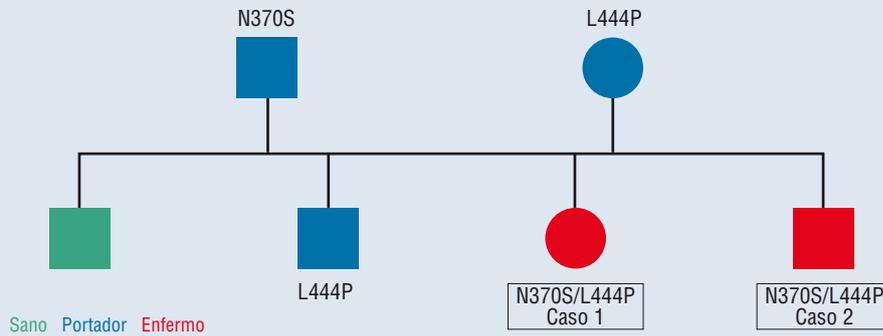
Otras características de la EG son la osteonecrosis (que de manera característica causa dolor óseo severo y crisis óseas), retraso en el crecimiento<sup>5,6</sup> y, ocasionalmente, enfermedad renal y pulmonar<sup>1</sup>.

La mayoría de los casos de EG de tipo 1 se manifiestan durante la infancia y la adolescencia; el 49% de los pacientes se diagnostican antes de los 10 años, y un 17% adicional entre los 11 y los 20 años<sup>7</sup>. La EG de tipo 1 se caracteriza por esplenomegalia indo-

**TABLA 1**

**Características basales de los pacientes**

	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>
<i>Sexo</i>	<i>Mujer</i>	<i>Varón</i>
Edad en el momento del diagnóstico (años)	5	4
Peso (kg)/talla (cm)	15/102,5	14,5/99
Razón de la primera visita médica	Pielonefritis aguda	Estudio genético familiar
Síntomas	Fiebre elevada, dolor abdominal, palidez de la piel, anorexia y apatía	Asintomático
Hepatoesplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado palpable a 3 cm</li> <li>• Bazo palpable a 4 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado palpable a 4 cm</li> <li>• Esplenomegalia de 6 cm</li> </ul>
Pruebas complementarias	Hb: 9,2 g/dL; VCM: 80 fl; plaquetas: $72 \times 10^9$ L; VSG: 102 mm/h; FA: 16 U/L; ECA: 280 U/L	Hb: 9,8 g/dL; VCM: 79 fl; plaquetas: $106 \times 10^9$ L; FA: 21 U/L; ECA: 344 U/L
Aspirado de médula ósea (AMO)	+++ Células de Gaucher	+++ Células de Gaucher
Quitotriosidasa	18.400 nM/mL	14.000 nM/mL
Actividad de la beta-glucocerebrosidasa en leucocitos	1 nM/mg de proteína	1,5 nM/mg de proteína
Genotipo	N370S/L444P	N370S/L444P



**Figura 1.** Árbol genealógico. Estudio genético

lora, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, enfermedad ósea (infiltración en la médula), dolor crónico, crisis óseas dolorosas periódicas, osteonecrosis, osteopenia/osteoporosis y fracturas patológicas, retardo del crecimiento y retraso de la pubertad<sup>5,6,8</sup>. Los niños con manifestaciones precoces de EG presentan generalmente apatía, menor desarrollo estaturopostural e infantilismo con retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios<sup>9</sup>.

Se ha demostrado que la manifestación en la infancia estaba asociada a una enfermedad más grave, de rápida y peor evolución<sup>5,10</sup>. Puesto que los mecanismos patogénicos afectan a un organismo en fase de crecimiento y desarrollo, y que se han evidenciado complicaciones tardías, es necesario un diagnóstico y un tratamiento lo más precoces posible para enlentecer la progresión de la enfermedad, revertir las principales complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente<sup>10,11</sup>.

**Casos clínicos**<sup>10,12</sup>

A continuación, se describe retrospectivamente la evolución de 2 pacientes con EG de tipo 1 diagnosticados y seguidos durante 20 años en el Hospital Torrecárdenas de Almería. Se trata de 2 hermanos diagnosticados en edad pediátrica, con padres

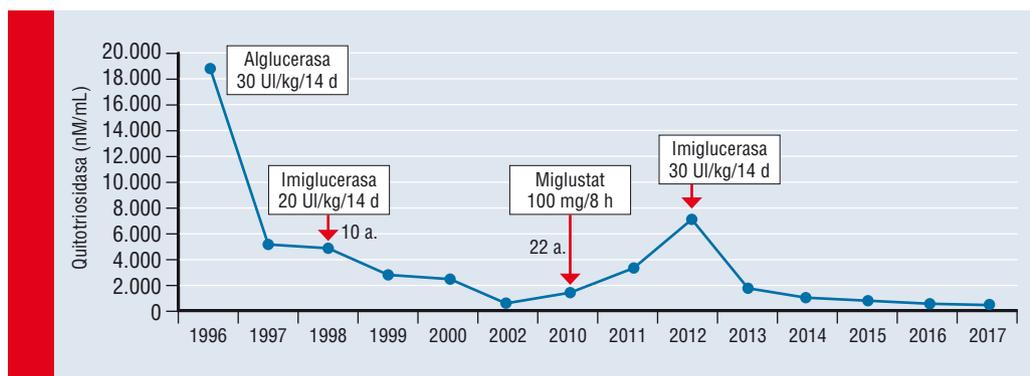
portadores de la enfermedad. En ambos casos se realizó aspirado de médula ósea, observándose la presencia de células de Gaucher. El diagnóstico fue confirmado mediante la medición de la actividad de la beta-glucocerebrosidasa en leucocitos (AGL) y el estudio genético. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1, y el estudio genético de padres y hermanos en la figura 1.

**Caso 1**

Paciente de 5 años, mujer, sin antecedentes personales de interés, que precisa ingreso hospitalario por pielonefritis aguda. Presentaba fiebre elevada y dolor abdominal, refiriendo desde hacía varios meses anorexia y apatía.

La exploración física mostró un retraso estaturoponderal (peso 15 kg, correspondiente al P<sub>10</sub> para su edad, talla 102,5 cm, <P<sub>10</sub> para su edad), palidez de piel, hepatoesplenomegalia (hígado palpable a 3 cm bajo reborde costal derecho, y bazo a 4 cm) y puñopercusión positiva bilateral.

Las pruebas complementarias en el momento del ingreso mostraron bicitopenia (Hb: 9,2 g/dL, VCM: 80 fl, plaquetas:  $72 \times 10^9$  L),



**Figura 2.** Evolución de valores de quitotriosidasa (caso 1)

elevación de la VSG (102 mm/h) y función hepática y renal normal. En la ecografía abdominal se constató hepatoesplenomegalia, y en el urocultivo se aisló *Escherichia coli*. La paciente recibió tratamiento con cefotaxima intravenosa, con evolución favorable del cuadro infeccioso. La presencia de bicitopenia y hepatoesplenomegalia requirió la realización de un aspirado de médula ósea, que descartó la existencia de un proceso linfoproliferativo y síndrome de fallo medular, evidenciándose la característica célula de Gaucher, hallazgo que sugirió el diagnóstico.

La valoración de la paciente se completó con un examen de fosfatasa ácida (FA), que mostró valores elevados (16 U/L), y de enzima convertidora de la angiotensina (ECA), cuyo valor correspondió a 280 U/L. La radiografía de tórax y de miembros inferiores no mostró hallazgos patológicos. La elevación de la quitotriosidasa (18.400 nM/mL), la baja actividad de beta-glucocerebrosidasa en leucocitos (1 nM/mg de proteína) y el estudio genético (N370S/L444P) confirmaron el diagnóstico de enfermedad de Gaucher de tipo 1.

La paciente inició tratamiento con alglucerasa intravenosa a los 8 años, con dosis de 30 UI/kg/14 días. Los controles hematológicos seriados mostraron recuperación de la serie roja a los 3 meses de iniciado el tratamiento, y a los 12 meses se normalizaron las plaquetas.

Desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia sustitutiva, la paciente era valorada cada 3 meses en consulta externa con controles clínicos y analíticos. No precisó ingresos y mantenía los síntomas del diagnóstico (baja talla y hepatoesplenomegalia) y las alteraciones analíticas señaladas.

Con respecto a la visceromegalia, la hepatomegalia regresó en 6 meses y la esplenomegalia en 12 meses. La talla se mantuvo entre el P<sub>3</sub> y P<sub>10</sub> hasta que inició tratamiento, alcanzando el P<sub>25</sub> a los 18 meses. Debido a la disponibilidad de un nuevo tratamiento y teniendo en cuenta que la paciente tenía controlada la hepatoesplenomegalia y las alteraciones analíticas, a los 10 años recibió imiglucerasa a dosis de 20 UI/kg/14 días, con buena tolerancia, manteniendo la estabilidad clínica y analítica. El desarrollo puberal fue completo a los 15 años de edad. La figura 2 muestra la evolución de valores de quitotriosidasa durante todo el seguimiento desde el comienzo del tratamiento sustitutivo.

A los 22 años, la paciente solicita cambiar a tratamiento oral por comodidad en la forma de administración, y recibe miglustat

en dosis de 100 mg/8 horas con regular tolerancia, refiriendo deposiciones de menor consistencia que precisaron cambios y restricciones dietéticas. Hematológicamente se comprobó un nuevo descenso de hemoglobina y plaquetas, y se observó osteopenia moderada en la densitometría realizada. Los controles de quitotriosidasa mostraron una elevación progresiva, por lo que, tras 24 meses de tratamiento con miglustat, se consideró su rescate con imiglucerasa en dosis de 30 UI/kg/14 días, con recuperación progresiva de los valores hematológicos alterados, descenso paulatino de la quitotriosidasa y normalización de la clínica.

En la actualidad, a los 30 años de edad, se mantiene estable clínica y analíticamente, manteniendo sólo osteoporosis leve, sin alteración ósea en la resonancia magnética (RM) de columna lumbar y MMII. No presenta detrimento en su calidad de vida.

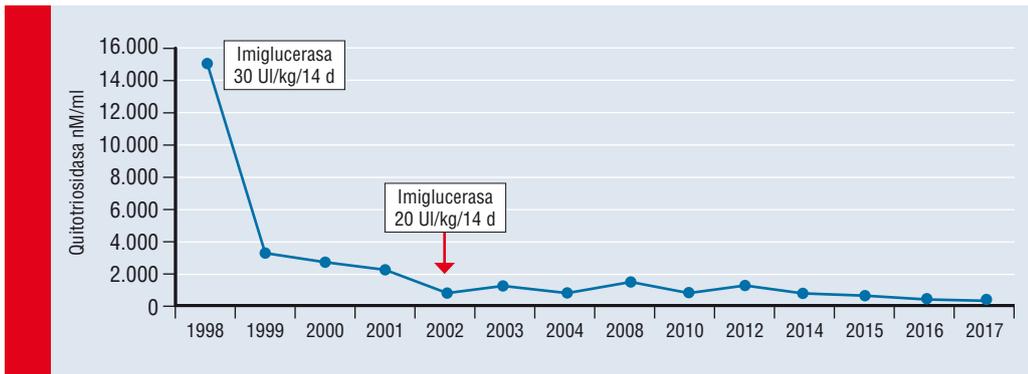
## Caso 2

Paciente de 4 años, varón, hermano de la paciente anterior, diagnosticado de enfermedad de Gaucher de tipo 1 tras realizar estudio genético familiar. No refería síntomas. No tenía otros antecedentes personales de interés.

En la exploración se constataron hipocrecimiento (talla 99 cm, <P<sub>3</sub> para su edad), con un peso de 14,5 kg (P<sub>10</sub> para su edad), palidez y hepatoesplenomegalia (hígado palpable a 4 cm y esplenomegalia de 6 cm), sin otro hallazgo patológico.

En las pruebas complementarias, destacaron los siguientes valores: Hb 9,8 g/dL; VCM 79 fl y plaquetas 106 x 10<sup>9</sup>/L, con serie blanca normal. La función hepática y renal era normal. La FA mostró valores elevados (21 U/L), al igual que la ECA (344 U/L). La actividad de la beta-glucocerebrosidasa correspondió a 1,5 nM/mg de proteína y la quitotriosidasa fue de 14.000 nM/mL. No se observaron alteraciones óseas. La radiografía de tórax también fue normal.

Se realizó aspirado de médula ósea, que constató la presencia de células de Gaucher. El paciente inició tratamiento con imiglucerasa intravenosa en dosis de 30 UI/kg/14 días. Tras el inicio del tratamiento, se realizaron controles hematológicos seriados que confirmaron la normalización de la cifra de plaquetas a los 4 meses (que se mantuvieron estables), y los valores de hemoglobina alcanzaron la normalidad a los 12 meses del tratamiento.



**Figura 3.** Evolución de valores de quitotriosidasa (caso 2)

En cuanto a la visceromegalia, a los 8 meses dejó de palparse el bazo, y a los 12 desapareció la hepatomegalia. Con respecto al crecimiento, a los 12 meses alcanzó el P<sub>10</sub> para la talla y a los 24 el P<sub>25</sub>. Completó crecimiento y desarrollo puberal a los 17 años. En la figura 3 se muestra la evolución de los valores de quitotriosidasa en el momento del diagnóstico y tras iniciar el tratamiento: puede observarse un descenso paulatino de los valores y cómo se mantienen estables. La normalización de la clínica permitió reducir la dosis de imiglucerasa a 20 UI/kg/14 días, dosis que mantiene en la actualidad. La valoración de afectación ósea en los últimos 2 años ha mostrado un grado leve de osteopenia en la densitometría, sin alteración ostensible en las imágenes de RM de columna lumbar y MMII.

A los 24 años, el paciente se mantiene asintomático y la tolerancia al tratamiento siempre ha sido buena, sin detrimento en su calidad de vida.

## Discusión

La EG se caracteriza por su polimorfismo clínico, lo que dificulta su diagnóstico. Un 10% de los pacientes permanecen asintomáticos, detectándose la enfermedad en el estudio familiar<sup>13</sup>. La presentación a una edad más temprana puede representar una progresión de la enfermedad subyacente más rápida. Por lo tanto, la EG de tipo 1 de inicio pediátrico puede representar una enfermedad más agresiva que la EG de tipo 1 de inicio en adultos, y requiere la consideración de un tratamiento rápido de los síntomas<sup>14</sup>. En nuestro caso, la presentación clínica del caso 1 fue florida y, debido a la inexistencia de tratamiento específico en el momento del diagnóstico, hubo que esperar 3 años para instaurarlo, lo que no ocurrió en el caso 2. Cabe considerar que ninguno de los dos hermanos presentó afectación ósea en el momento del diagnóstico.

Las claves del diagnóstico de la EG son una buena anamnesis, la exploración física (afectación visceral, hematológica, esquelética y/o del sistema nervioso central), las pruebas complementarias y la confirmación mediante un estudio enzimático y genético<sup>10</sup>. El conocimiento de las mutaciones en el gen de la GBA que causan la enfermedad de Gaucher permite establecer las relaciones entre el genotipo y el fenotipo<sup>15,16</sup>, así como las correlaciones con el pronóstico de la enfermedad.

Los miembros afectados de una misma familia suelen tener el mismo genotipo; sin embargo, las manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad pueden ser muy diferentes. Esto ocurrió en los casos presentados de 2 hermanos con genotipo N370S/L444P, pero con afectación clínica diferente, donde uno de los hermanos permanecía asintomático. En nuestro caso, ambos hermanos expresaron el mismo genotipo y presentaron similar visceromegalia y alteraciones analíticas. Sin embargo, cabe considerar que en el caso 1 la clínica fue más florida y, debido a la inexistencia de tratamiento específico en el momento del diagnóstico, hubo que esperar 3 años para instaurarlo, lo que no ocurrió en el caso 2. Los síntomas óseos, frecuentes en los casos adultos, y que condicionan la calidad de vida de los sujetos, han aparecido en nuestros pacientes en forma de osteoporosis, sin alteraciones radiológicas en la RM y sin síntomas óseos asociados tras una larga evolución de la enfermedad.

Una vez diagnosticada la enfermedad, los objetivos terapéuticos son recuperar al paciente de los síntomas que presenta, modificar beneficiosamente la evolución natural de la enfermedad y evitar el desarrollo de asociaciones patológicas<sup>10</sup>. Hasta la introducción de la terapia de reemplazo enzimática (TRE), la mayoría de los pacientes sólo recibían tratamientos paliativos para aliviar las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad, por lo que la aprobación de este tratamiento supuso un cambio radical.

Se ha demostrado que el tratamiento con TRE mejora todos los aspectos de la enfermedad de Gaucher, incluidos los óseos<sup>8</sup>. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los diversos aspectos de la enfermedad de Gaucher no responden necesariamente a la TRE a la misma velocidad o en la misma medida. Es necesario evaluar todos los aspectos de la enfermedad (recuentos sanguíneos, volúmenes de órganos, calidad de vida, dolor y crisis óseas, remodelación ósea...), y llevar a cabo una correcta evaluación del crecimiento, valorando tanto su cohorte de edad y sexo como su estatura parental media.

La dosis inicial de la TRE debe determinarse de manera individual, y ha de basarse en la gravedad de la patología, definiendo si son pacientes adultos o pediátricos y de alto o bajo riesgo<sup>17</sup>, y en su progresión, a partir de la evaluación clínica, de laboratorio y radiológica, y de la calidad de vida<sup>18</sup>. Los poste-

riores ajustes de dosis deberán hacerse de forma individual, y se podrá aumentar o disminuir según el logro de las metas terapéuticas evaluadas en la monitorización de cada paciente. La dosis de tratamiento varía generalmente de 15 a 60 unidades/kg de peso corporal<sup>19</sup>. Sin embargo, en pacientes de mayor riesgo con una enfermedad grave y en todos los niños, la dosis de mantenimiento mínima recomendada a largo plazo es de 30 U/kg/14 días. La dosis mínima de mantenimiento recomendada a largo plazo para los pacientes adultos con una enfermedad menos grave no debe ser inferior a 20 U/kg/14 días. La monitorización de los objetivos terapéuticos en los pacientes ha de ser estricta y regular, para que garantice el mantenimiento de los logros alcanzados previamente<sup>17</sup>.

La dosis recomendada en pacientes pediátricos es en general de 60 UI/kg/14 días, y nunca debe ser inferior a los 30 UI/kg. En los pacientes del presente caso la dosis utilizada fue de 30 UI/kg, y consiguió revertir los síntomas y las alteraciones analíticas, así como un descenso pronunciado en los niveles de quitotriosidasa, todo ello en un plazo de tiempo coincidente con la bibliografía.

Es importante tener en cuenta que el momento de inicio de la TRE puede tener un impacto significativo en la respuesta al tratamiento<sup>20</sup>. Además, la terapia de reemplazo enzimática debe continuarse para mantener las mejorías clínicas, puesto que las interrupciones pueden llevar a un empeoramiento de los signos y síntomas de la enfermedad<sup>21,22</sup>. Una vez conseguidos los objetivos terapéuticos, la dosis de TRE utilizada en nuestros 2 pacientes se redujo a 20 UI/kg/14 días, manteniéndose la estabilidad clínica y analítica. La TRE es un tratamiento de por vida; por tanto, los períodos prolongados sin terapia no son recomendables<sup>18,23</sup>. Por ello, en los casos presentados el tratamiento enzimático no se interrumpió en ningún momento, ni siquiera durante el período de desabastecimiento de la enzima.

La administración de TRE se considera segura, con pocas reacciones de hipersensibilidad y casos poco frecuentes de anafilaxia<sup>24</sup>. No se han constatado efectos adversos en los pacientes, que presentaron una mejoría clínica y analítica en ambos casos.

## Conclusión

Se han presentado 2 casos de enfermedad de Gaucher de tipo 1 diagnosticados en edad pediátrica (sin manifestaciones óseas en el momento del diagnóstico), que consiguieron revertir los síntomas con tratamiento enzimático sustitutivo de dosis intermedias. Ambos pacientes han permanecido estables con dosis de mantenimiento de enzima y, tras un largo seguimiento, las manifestaciones óseas son mínimas y mantienen una calidad de vida adecuada.

Puesto que los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen alto riesgo de sufrir complicaciones mórbidas irreversibles (fundamentalmente óseas), la intervención terapéutica temprana con dosis adecuadas de TRE permitiría evitar la aparición de complicaciones. ■■■

## Bibliografía

- Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 27;(3):CD010324.
- Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015; 12(2): 157-1
- Giraldo P, Roca M. Objetivos terapéuticos en la enfermedad de Gaucher. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137 (Supl 1): S46-S49.
- Conde LF, Aedo KP, Miraval-Niño de Guzmán T. Macrophage activation syndrome: Experience in the questioned role of etoposide. *Reumatol Clin*. 2017; 13(4): 239-240.
- Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160(6): 603-608.
- Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J*. 2000; 2(2): 158-163.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000; 160(18): 2.835-2.843.
- Andersson H, Kaplan P, Kacena KA, Yee JD. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008; 122(6): 1.182-1.190.
- Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol*. 1997; 10(4): 657-6
- Baldellou A, Dalmau J, Sanjurjo P. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Gaucher durante la infancia. *Acta Pediatr Esp*. 2016; 74(1): 4-15.
- Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet*. 2007; 71(6): 576-588.
- Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(4): 447-458.
- Mistry PK. Genotype/phenotype correlations in Gaucher's disease. *Lancet*. 1995; 346 (8981): 982-983.
- Grabowski GA. Gaucher disease. *Enzymology, genetics, and treatment*. *Adv Hum Genet*. 1993; 21: 377-441.
- Mistry PK, Smith JC, Aly M, Hatten CSR, Melntynen N, Cox TM. Genetic diagnosis of Gaucher's disease. *Lancet*. 1992; 339 (8798): 889-892.
- Giraldo P, Poci M, Pérez Calvo JI, Rubio-Félix D, Giralto M. Report of the Spanish Gaucher's Disease Registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica*. 2000; 85(8): 792-799.
- Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al.; International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional Coordinators. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med*. 2005; 7(2): 105-110.
- Sidransky E. Gaucher disease and parkinsonism. *Mol Genet Metab*. 2005; 84(4): 302-304.
- Pastores GM. Recombinant glucocerebrosidase (imiglucerase) as a therapy for Gaucher disease. *BioDrugs*. 2010; 24(1): 41-47.
- Hollak CE, Belmatoug N, Cole JA, Vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4-5 years. *Br J Haematol*. 2012; 158(4): 528-538.
- Grinzaid KA, Geller E, Hanna SL, Elsas LJ II. Cessation of enzyme replacement therapy in Gaucher disease. *Genet Med*. 2002; 4(6): 427-433.
- Drelichman G, Ponce E, Basack N, Freigeiro D, Aversa L, Graciela E, et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr*. 2007; 151(2): 197-201.
- Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. *GeneReviews*, 20GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2019.
- Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007; 90(2): 157-163.

# Caracterización del desarrollo en niños con síndrome de Down de 5-12 años de edad en Bogotá (Colombia)

C. Talero-Gutiérrez<sup>1,6</sup>, J.S. Botero Meneses<sup>2,6</sup>, L.D. Vergara Méndez<sup>3,6</sup>, I.E. Restrepo<sup>4,6</sup>, A. Velez-Van-Meerbeke<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Profesor titular. Unidad de Neurociencias. Grupo de Investigación en Neurociencias NeURos.

<sup>2</sup>Profesor auxiliar. Unidad de Neurociencias. Grupo de Investigación en Neurociencias NeURos.

<sup>3</sup>Residente de Pediatría. <sup>4</sup>Pediatra. Profesora de cátedra. <sup>5</sup>Profesor titular. Grupo de Investigación en Neurociencias NeURos. <sup>6</sup>Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá (Colombia)

## Resumen

**Introducción:** El procesamiento cognitivo y las habilidades de aprendizaje son ampliamente variables en personas con síndrome de Down (SD). La progresión de las habilidades del desarrollo se comporta de una manera diferente a como lo hace en los niños con un desarrollo típico. Por tanto, la caracterización y comprensión de los niños con SD es importante para elaborar estrategias de intervención y programas de seguimiento.

**Objetivos:** Establecer un perfil de desarrollo cognitivo en niños con SD.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y transversal de 93 niños de 5-12 años de edad, de 3 instituciones de salud en Bogotá (Colombia). Para la evaluación, se usaron el Inventario de Desarrollo de Battelle (BDI-2) y la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI). El comité de ética institucional aprobó el estudio.

**Resultados:** Los cocientes de desarrollo obtenidos en los niños con SD estuvieron por debajo de los datos normativos que se presentan en los niños con un desarrollo típico en todas las áreas evaluadas. Los perfiles neurocognitivos mostraron una tendencia ascendente discreta, en función de la edad. Las áreas que se desarrollaron más fuertemente fueron el comportamiento adaptativo, las habilidades sociales y el control motor grueso.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos permitieron establecer una curva que muestra la progresión de las habilidades de aprendizaje que presentan los niños con SD. Además, las áreas específicas en que los niños se desempeñan de una manera más eficiente, y aquellas en las que tienen importantes fallos o dificultades, se ilustran en gráficos de forma independiente; a saber, el control motor grueso y las habilidades sociales son áreas en que los niños con SD muestran habilidades significativas, mientras que la comunicación, el lenguaje y el procesamiento cognitivo están menos desarrollados.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Trastornos del neurodesarrollo, síndrome de Down, neuropsicología, rehabilitación, pediatría

## Abstract

**Title:** Developmental characteristics in children with Down syndrome from ages 5 to 12 in Bogotá, Colombia

**Introduction:** Cognitive processing and learning skills are widely variable amongst individuals with Down syndrome (DS). The achievement of developmental milestones behaves in a different way than it does in children with typically development. Thus, the characterization and understanding of children with DS is important to elaborate intervention strategies and follow-up programs.

**Objectives:** To establish a cognitive developmental profile in children with DS.

**Materials and Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional study of 93 children between the ages of 5 and 12, among three health institutions in Bogotá (Colombia). For assessment, the Battelle Developmental Inventory (BDI-2) and the Child Neuropsychological Evaluation (ENI) were used. The institutional review board approved the study.

**Results:** Developmental quotients were below than normative data for typically developed children in all evaluated domains. The neurocognitive profiles exhibited a discretely, age dependent, ascendant tendency, the areas that were more strongly developed were adaptive behavior, social skills and gross motor control.

**Conclusions:** The obtained results allowed to design a curve that comprehensively shows the skills in learning that children with DS show. Furthermore, it showed the specific areas in which children perform in a more efficient manner, and those in which they have major setbacks or pitfalls. Namely, gross motor control and social skills, are areas in which children with DS have significant skills, whilst communication, language and cognitive processing are less developed.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Neurodevelopmental disorders, Down syndrome, neuropsychology, rehabilitation, Pediatrics

Fecha de recepción: 7/11/17. Fecha de aceptación: 4/01/18.

**Correspondencia:** C. Talero-Gutiérrez. Coordinadora Unidad de Neurociencia. Grupo de Investigación en Neurociencia NEUROs. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Dirección Carrera 24 N.º 63 C 74 Oficina profesores 1. Bogotá (Colombia). Correo electrónico: claudia.talero@urosario.edu.co

## Introducción

El síndrome de Down (SD) no solamente es la cromosomopatía más frecuente, con una prevalencia de 1/800 nacidos vivos, sino que es también la mayor causa de trastorno cognitivo de origen genético<sup>1</sup>. La afectación cognitiva tiene una alta variabilidad interindividual y puede ser transversal respecto a muchas de las habilidades en el proceso de desarrollo y aprendizaje<sup>2,3</sup>. Controlar de cerca al niño con SD desde el nacimiento ha permitido reconocer los diferentes aspectos de su desarrollo, incluidas las adquisiciones motoras, cognitivas y del lenguaje, así como las posibles alteraciones de orden fisiopatológico de los diferentes sistemas (osteomusculoarticular, cardiovascular, auditivo, endocrino, etc.).

El desarrollo psicomotor se ha estudiado ampliamente en niños menores de 2 años con SD y se ha descrito un patrón de adquisición distinto al de la población general<sup>4</sup>. Con respecto a las habilidades motoras, diversos estudios muestran que ciertos ítems, como el rolado, el gateo y la marcha, aparecen de forma más tardía<sup>5</sup>. Sin embargo, cuando sobrepasan los 5 años, la brecha es mayor en las habilidades más complejas<sup>2</sup>. Se ha observado en ellos que el control postural, influido por el bajo tono, conlleva la aparición de diferencias cualitativas y patrones atípicos de movimiento<sup>2</sup>. Igualmente, el SD se ha asociado con alteraciones del desarrollo cognitivo, como los fallos de memoria, tanto a corto como a largo plazo, el déficit en el razonamiento y la aparición tardía de habilidades de lenguaje, entre otras<sup>6,7</sup>. Al igual que el área motora, la velocidad de aprendizaje cognitivo es más lenta a medida que avanza la edad y aumenta la dificultad de las tareas<sup>6</sup>.

Estos hallazgos podrían explicarse por la presencia de cambios anatómicos del sistema nervioso, como la disminución del volumen y el peso global del cerebro (alrededor de un 17%), especialmente del lóbulo frontal, el tallo cerebral, el hipocampo, el cerebelo y los núcleos basales<sup>6</sup>. Estos hallazgos están correlacionados con diferencias histopatológicas y neuropatológicas, como la reducción en el número y el tamaño de las neuronas, la disminución en la arborización dendrítica, los cambios apoptóticos y el hallazgo de ovillos neurofibrilares en forma temprana, similares a los descritos en la enfermedad de Alzheimer<sup>6,8,9</sup>.

El objetivo de este estudio fue establecer un perfil de las habilidades en el neurodesarrollo en niños con SD mayores de 5 años, momento en el que deberían iniciar la educación escolar.

## Metodología

Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo en niños con diagnóstico de SD de 5-12 años de edad procedentes de la consulta especializada de pediatría de una clínica infantil y/o programas de rehabilitación integral, que incluyen terapia física, ocupacional y del lenguaje, psicología y trabajo social de 2 instituciones locales. Los padres de los niños fueron entrevistados para obtener datos sociodemográficos, antecedentes médicos de relevancia y datos del desarrollo y el comportamiento de sus hijos. Posteriormente se realizaron la revisión de las historias clíni-

cas y la aplicación de pruebas de desarrollo, que permitieron evaluar las habilidades. Se excluyeron los niños con nacionalidad diferente a la colombiana o que carecieran de datos completos.

Para la valoración del neurodesarrollo se utilizó el Inventario de Desarrollo de Battelle (BDI-2), que permite evaluar a los niños desde el nacimiento hasta una edad cronológica de 7 años y 11 meses, con algunas consideraciones especiales para niños con situaciones particulares que alteren el desarrollo típico<sup>10</sup>. Para la elección del BDI-2 en el estudio se tuvo en cuenta que este inventario dispone de suficientes ítems de evaluación para obtener una visión amplia de las habilidades de los niños. Analiza 5 áreas del neurodesarrollo: personal-social, adaptativa, motora, comunicativa y cognitiva. Los ítems se califican con una escala de 3 puntos según la habilidad para cada criterio (0= no realiza la tarea; 1= existe una habilidad parcial para realizar la tarea; 2= realiza la tarea). Está constituido por un test de tamizaje (BDI-2ST) que comprende 100 ítems, y por una prueba de 450 ítems (BDI-2FA) que analiza con mayor profundidad las habilidades del niño. Al calificar la prueba, en cada área se obtiene una puntuación edad-equivalente que puede usarse para calcular un cociente de desarrollo (DQ). Se obtiene el DQ total de la prueba y diferenciado por cada área. Este parámetro tiene una media de 100 y una desviación estándar (DE) de 15, lo que representa el desarrollo típico de esa población<sup>10</sup>. Un DQ <70, o 2 DE por debajo de la media, representa una afectación significativa del desarrollo<sup>10</sup>.

Se utilizó inicialmente el BDI-2ST en todos los niños. Los que no obtuvieron una puntuación >160 (equivalente a 5 años de edad de desarrollo) se estudiaron con el inventario completo de Battelle (BDI-2FA). Se calificaron las puntuaciones obtenidas en las diferentes subáreas de la prueba BDI-2FA; teniendo en cuenta que éstas están estandarizadas para la población tipo, se decidió realizar un cálculo del DQ similar al utilizado por otro grupo de investigadores, quienes tomaron la edad equivalente (EE) obtenida y la dividieron por la edad cronológica del niño que realizó la prueba. Usando un instrumento de evaluación del desarrollo estandarizado y validado para una población, se pueden obtener puntuaciones que permiten el cálculo de medidas como el cociente intelectual y el DQ. Se suman todos los ítems de las 5 áreas del BDI-2FA y se obtiene una puntuación comprensiva del niño evaluado. Posteriormente se obtiene una edad de desarrollo (DA) o EE usando los baremos estándares de conversión que transfiere la puntuación directa a una EE. El DQ se calcula entonces como un porcentaje de la EE para la edad cronológica del niño<sup>11</sup>.

Los niños que superaron la puntuación establecida equivalente a 5 años en la prueba de cribado BDI-2ST se evaluaron con subpruebas de la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI).

La información se recolectó en una base de datos de Microsoft Excel 2016 y se analizó con el programa estadístico IBM SPSS versión 24. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y las variables continuas con medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizaron análisis bivariados para comprobar la asociación entre las variables, y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . En caso de que los datos no siguieran una distribución normal, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

El estudio fue clasificado «sin riesgo», según la resolución 8430 de 1993, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, y fue avalado por los Comités de Ética en Investigación institucionales. Los progenitores de los niños firmaron un consentimiento informado y, cuando fue posible, los niños fueron informados a través de un asentimiento. Para guardar la confidencialidad de los niños, a cada uno se le asignó un número.

## Resultados

De una muestra original de 112 niños con SD, 93 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Los 5 niños que obtuvieron una puntuación  $\geq 160$  en la prueba de cribado fueron evaluados con la ENI y no se incluyeron en la evaluación del BDI-2 debido a que las 2 pruebas no son comparables. Sin embargo, en las tareas de clasificación de tarjetas (flexibilidad cognoscitiva), pirámide de México (planeación y organización), dibujo de la figura humana (habilidades gráficas), copia de la figura compleja de Rey y las relacionadas con comprensión y expresión del lenguaje de la ENI no se obtuvieron las puntuaciones mínimas en estos 5 niños para calificar su desempeño y establecer un perfil.

La media de edad de los participantes era de 8,5 años (rango: 5-12) y 49 eran de sexo masculino. El promedio de edad materna era de 35,3 años (rango: 17-52) y el de la edad paterna de 38,9 años (rango: 19-68).

Los DQ de la población estudiada en las áreas que evalúa el BDI-2 (personal-social, adaptativa, motora gruesa, motora fina, comunicación receptiva, expresiva y cognitiva) se encontraron muy por debajo de lo esperado para la población con un desarrollo típico, tal como se había previsto con anterioridad: el DQ promedio para el total fue de 31, y el promedio para la población con un desarrollo típico es de 100 (figura 1).

Con los datos obtenidos después del cálculo del DQ explicado en la metodología, se construye un perfil de desarrollo general por edad y para cada uno de los dominios estudiados con el BDI-2FA. En las figuras 2-7 se presenta la media junto con las primeras DE. Es llamativo que los perfiles muestren una línea de tendencia discretamente ascendente.

Las habilidades de interrelación de estos niños con los adultos y sus pares, el reconocimiento de sí mismos y la capacidad para demostrar afecto e interpretar un rol social aparecen más tardíamente (a los 2-3 años), si se comparan con las de la población tipo. Estas diferencias son más evidentes en los niños de menor edad, y a medida que crecen disminuyen ligeramente (figura 3).

En cuanto al área adaptativa que incluye la autonomía en el aseo personal, el vestido, la alimentación y algunos elementos de la atención, el comportamiento muestra diferencias similares al área personal-social, en la que a los 9 años los niños tienen un funcionamiento equivalente al de sus pares con un desarrollo típico de 5 años (figura 4).

El desarrollo motor se evalúa de manera discriminada en motricidad gruesa y fina. En cuanto a la motricidad gruesa, se obser-

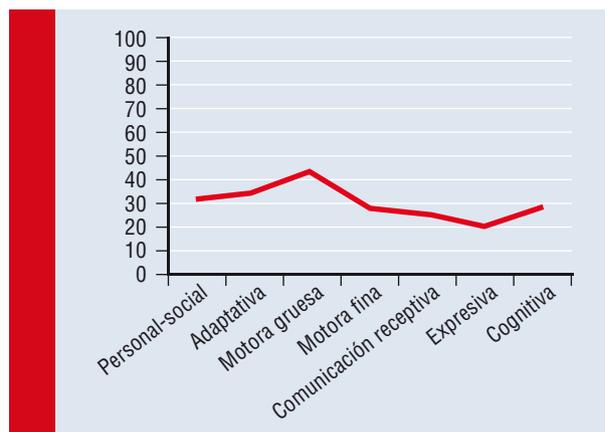


Figura 1. Promedio de cocientes de desarrollo en las áreas evaluadas

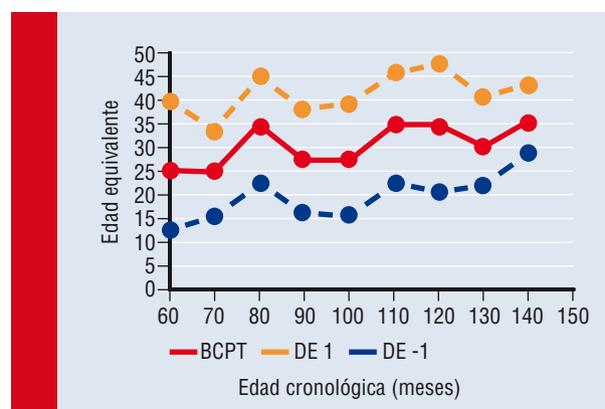
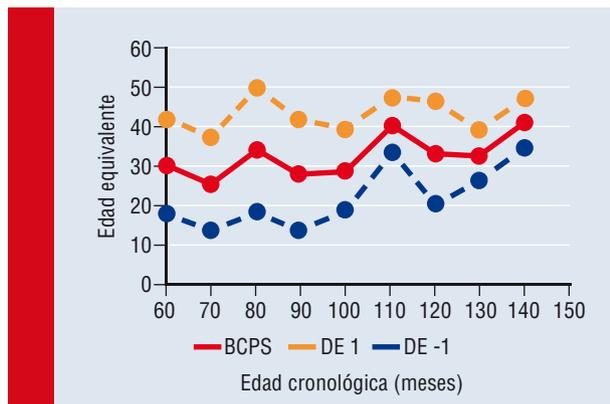


Figura 2. Puntuación total del BDI-2. BCPT: edad equivalente de la puntuación total; DE: desviación estándar

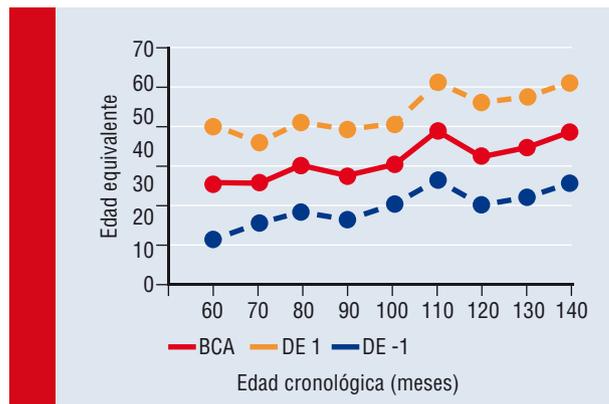
va que la adquisición de los ítems del neurodesarrollo, como la sedestación y el gateo, se presentaron en un rango de 11-24 meses, mientras que la marcha aparece entre los 12 y los 48 meses de edad. Por otra parte, la evaluación del control muscular y de la coordinación corporal muestra buenos resultados, en cuanto los niños son capaces de realizar tareas de imitación de posturas y captura de objetos. Las diferencias para la adquisición de estas habilidades respecto a los niños con un desarrollo típico son menores que en otras áreas, y llegan a ser en algunos ítems cercanas a 1 año (figura 5).

Las destrezas en motricidad fina revelan un desempeño inferior en comparación con las habilidades anteriores. La trasposición de objetos en las manos, la coordinación y la disociación digital, así como la manipulación de objetos, como tijeras o lápices, y el ensartado, entre otras tareas, muestran diferencias respecto a los niños con un desarrollo típico de hasta 2 años y medio (figura 6).

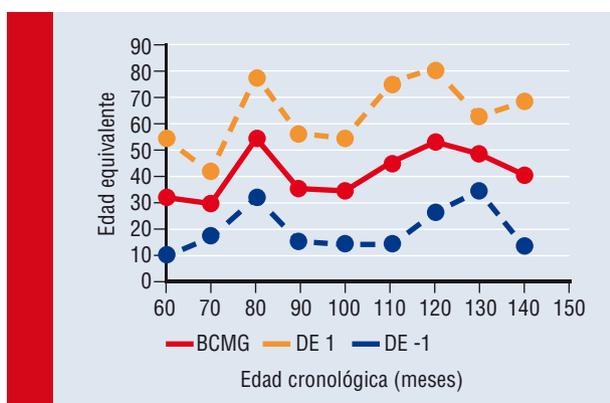
Con respecto a la comunicación, se observó una aparición tardía tanto en la comprensión como en la expresión. El balbuceo se observa a los 4-12 meses y las primeras palabras aparecen en un rango amplio de 12-72 meses. En la comunicación receptiva, que



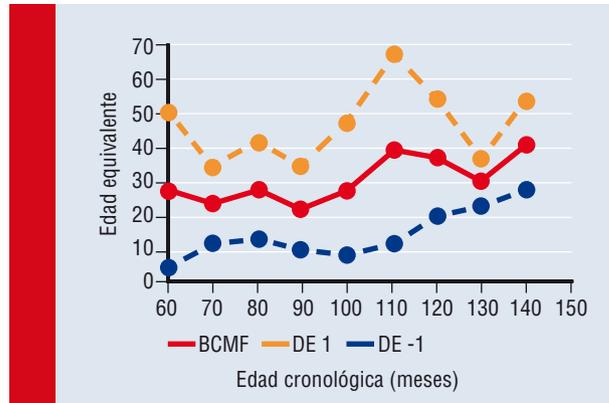
**Figura 3.** Puntuación del área personal-social. BCPS: edad equivalente del área personal-social; DE: desviación estándar



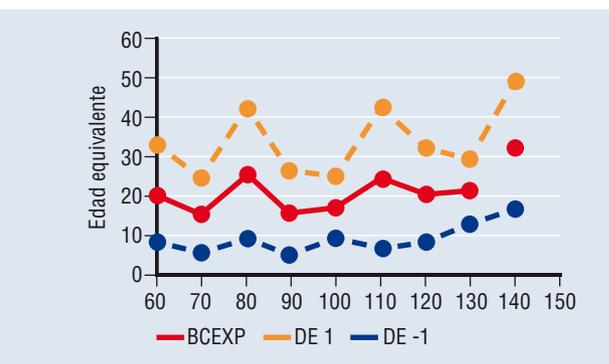
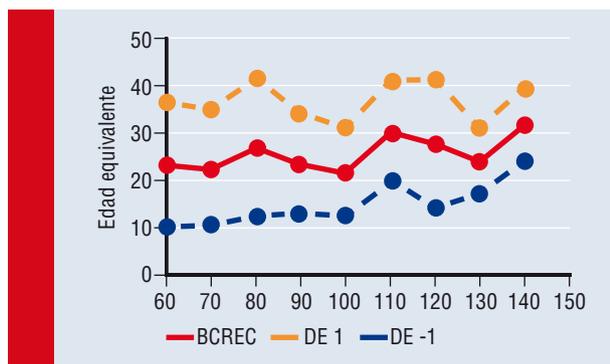
**Figura 4.** Puntuación del área adaptativa. BCA: edad equivalente del área adaptativa; DE: desviación estándar



**Figura 5.** Puntuación del área motora gruesa. BCMG: edad equivalente del área motora gruesa; DE: desviación estándar



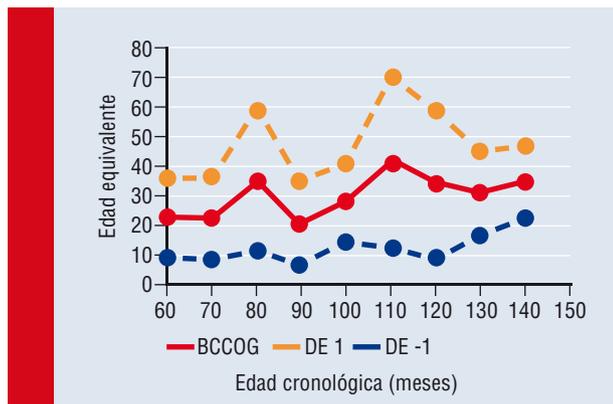
**Figura 6.** Puntuación del área motora fina. BCMF: edad equivalente del área motora fina; DE: desviación estándar



**Figura 7a y b.** Puntuaciones del área de comunicación (receptiva y expresiva). BCEXP: edad equivalente del área de comunicación expresiva; BCREC: edad equivalente del área de comunicación receptiva; DE: desviación estándar

comprende la detección del sonido de palabras y su asociación con objetos, el seguimiento de órdenes y la comprensión de componentes gramaticales y de conceptos, los niños se desempeñan en edades equivalentes, que muestran que a los 9 años tienen habilidades correspondientes a las de un niño con un desarrollo típico de 5 años y medio (figura 7a). Respecto al componente expresivo, en el uso

de sustantivos, pronombres, plurales y tiempos verbales y en la construcción de frases con 2 o más palabras, se observa en el funcionamiento de estos niños que a los 10 años presentan habilidades de expresión correspondientes, en promedio, a los 2 años y medio de un niño con un desarrollo típico. Las frases simples, constituidas por 2 o 3 palabras, aparecen entre los 48 y los 72 meses,



**Figura 8.** Puntuaciones del área cognitiva. BCCOG: edad equivalente del área cognitiva; DE: desviación estándar

pero se observa una amplia variabilidad entre los niños evaluados (figura 7b).

Las habilidades cognitivas que se evalúan en el BDI-2 están relacionadas con la discriminación perceptiva, la memoria, el razonamiento y el desarrollo conceptual. A los 6 años de edad, los niños se desempeñan con las mismas competencias que uno de 3 años con un desarrollo típico, comportamiento que se mantiene y alcanza, a los 12 años, el funcionamiento de un niño de 7 años con un desarrollo típico (figura 8).

## Discusión

En el este artículo se pone de manifiesto que los niños con SD se desempeñan dentro de un rango 2 DE por debajo de la población típica en las diferentes habilidades psicomotoras. Sin embargo, los resultados indican que presentaron un perfil progresivo de maduración de los ítems del desarrollo. Se observó un mejor desempeño en ciertas áreas, como la motricidad gruesa, en la que se incluyen los ítems básicos de sedestación, gateo, aparición de la marcha y equilibrio, y el área personal-social, en la que se observó una adecuada capacidad de relación con sus pares y con los adultos.

Estas características las han estudiado diferentes autores<sup>12-16</sup>. Marchal et al.<sup>14</sup> seleccionaron a 123 niños con SD reclutados a partir de un estudio inicial de tratamiento con tiroxina. Los niños fueron evaluados antes de los 2 años de edad mediante escalas de desarrollo infantil, como la Escala Bayley, y posteriormente, a los 10 años, se midieron determinados aspectos, como la inteligencia a través de pruebas psicométricas, la función adaptativa a través de la Escala de Vineland y las habilidades motoras mediante la batería Movement Assessment Battery for Children<sup>13</sup>. Esta última batería evalúa la lateralidad, el equilibrio y la coordinación manual y visuomotora. Estos autores encontraron que la socialización fue el área con mayor fortaleza y la comunicación fue mejor que el desempeño en habilidades de la vida diaria. Analizan los resultados de los dos momentos de medición y establecen indicadores predictivos de la inteligencia y el funcionamiento adaptativo en etapas posteriores. No aplicaron prue-

bas específicas de lenguaje comprensivo o expresivo. Además, al realizar evaluaciones en dos momentos del desarrollo (2 y 10 años de edad), mostraron que los hallazgos obtenidos en relación con las habilidades motoras en la primera evaluación pueden predecir un desarrollo posterior más lento, y en etapas más tardías diferencias en el funcionamiento, que van de 1 a 4-5 años según el área evaluada. Ferreira-Vasques y Lamônica<sup>15</sup> compararon una población de 20 niños con SD y 20 niños con un desarrollo típico, con un rango de edad de 3-6 años. Se seleccionaron los niños de manera que hubiera una serie de aspectos sociodemográficos controlados y se aplicaron criterios de exclusión relacionados con la presencia de comorbilidad. Se aplicó a todos los niños el Denver Developmental Screening Test II (DDST-2), que incluye 4 áreas de evaluación: personal-social, motora fina adaptativa, lenguaje y motora gruesa. En el desarrollo psicomotor del grupo con SD, los autores encontraron que la edad de sedestación se situaba en un rango de 7-38 meses, y la marcha en un rango de 18-48 meses. Estos hallazgos pueden ser equiparables a los encontrados en nuestro estudio, con algunas diferencias, en especial en el límite superior (24 meses) para la adquisición de la sedestación y el gateo, y en el límite inferior para la adquisición de la marcha (12 meses). Si bien los autores no identificaron grandes diferencias en las puntuaciones totales entre los grupos con SD y con desarrollo típico para el DDST-2, cabe destacar que el área de mayor afectación en la población de estudio fue la del lenguaje, con una dificultad mayor en el componente expresivo, que es el que evalúa en especial esta prueba. Estas alteraciones pueden variar de acuerdo con el perfil cognitivo y tener una severidad mayor relacionada con el ambiente y las características socioeconómicas y escolares de los individuos. A partir del análisis estadístico se encuentran diferencias significativas entre los grupos en habilidades relacionadas con la motricidad fina, de forma similar a lo hallado en nuestro estudio, lo cual, junto con el retraso en la adquisición de habilidades en la motricidad gruesa, explica la pérdida de oportunidades y de espacios de aprendizaje relacionados con la exploración motora. Por otra parte, Grieco et al.<sup>12</sup>, en su artículo de revisión en el que evalúa las características del desarrollo en individuos con SD, establece que los perfiles de desarrollo muestran fortalezas y debilidades que varían en relación con la madurez. Las debilidades principales están relacionadas con el lenguaje y las funciones ejecutivas. En las evaluaciones de estos autores se comparó a los niños con SD y la población con un desarrollo típico desde la perspectiva de las habilidades psicomotoras en los más pequeños, hasta el lenguaje, la percepción, las relaciones sociales y la independencia personal, entre otros aspectos, en los niños mayores, y las habilidades de memoria y la función ejecutiva en los adultos jóvenes<sup>12,14,15,17,18</sup>.

Por otro lado, Matson et al.<sup>10</sup> utilizaron el BDI-2 en 3 grupos diferentes de niños (unos con antecedente de prematuridad, otros con trastorno global del desarrollo y un tercer grupo con SD) y observaron perfiles de desarrollo distintos y propios de cada grupo<sup>10</sup>. Se puso de manifiesto un retraso en la adquisición de las habilidades del desarrollo en todos los grupos, que fue mayor en el de SD. Las diferencias más significativas encontradas entre los 3 grupos fueron las correspondientes a los dominios motor y personal-social. Sin embargo, la socialización y las habilidades adaptativas relacionadas con las destrezas en la vida diaria son

representativamente más fuertes en la población con SD, en contraste con las habilidades en el control motor fino y el lenguaje comprensivo o expresivo<sup>14</sup>.

En el grupo de niños evaluados en el presente estudio, las áreas de comunicación comprensiva y expresiva fueron las menos desarrolladas, así como las implicadas en la resolución de problemas sencillos y tareas de memoria, en las que el desempeño se alejó de manera significativa de la media esperada. La comunicación es un proceso complejo que involucra una serie de hitos que se alcanzan de forma progresiva durante el neurodesarrollo. La comprensión de gestos, situaciones y lenguaje en sí mismo se da habitualmente antes de la aparición de la expresión que se manifiesta en el balbuceo y la imitación de gestos, la producción de primeras palabras y frases cortas. En los niños con SD, en general, aparecen tardíamente ambas habilidades, lo que ya se ha indicado en diferentes publicaciones<sup>7,10</sup>. Se han agrupado las dificultades del lenguaje en esta población en fallos en la inteligibilidad del habla, una mejor comprensión frente a la expresión verbal, escaso vocabulario y deficiencia en la organización sintáctico-gramatical<sup>6</sup>. A pesar de ello, en general los niños muestran una buena intención comunicativa y son capaces de establecer vías y códigos para expresarse y comprender los mensajes del ambiente<sup>12</sup>.

La evaluación de las habilidades cognitivas mostradas en tareas de memoria, conceptualización concreta y abstracta, pareamiento de figuras, formas y colores, así como la capacidad de clasificación, categorización y realización de operaciones en general, fue la que mostró la mayor afectación al comparar a los niños del presente estudio con niños con un desarrollo típico. En 2015, un estudio multicéntrico y longitudinal encontró que la producción lingüística está particularmente afectada en el SD, lo que impacta de forma negativa en el desempeño en pruebas de memoria, función ejecutiva e inteligencia no verbal<sup>17</sup>. El retraso en el desarrollo de la comunicación, particularmente en el aspecto expresivo, limita el desarrollo de la independencia requerida para la socialización y dificulta la consolidación de un perfil neurocognitivo adecuado y funcional.

La independencia personal en relación con las actividades de la vida cotidiana en estos individuos está menos desarrollada. Ciertas conductas, como la alimentación y el vestir, requieren un direccionamiento visual y verbal. Inclusive, a pesar de la fortaleza en el relacionamiento social que tienen estos individuos, las tareas más complejas de comunicación están limitadas por la dificultad para el autocuidado y la adaptación a las actividades cotidianas<sup>19,20</sup>.

Hasta la fecha, no se han realizado estudios en la población colombiana con un espectro tan amplio para la evaluación de las habilidades del desarrollo o que se aplique a una muestra de este tamaño. Este trabajo permite describir y caracterizar a los grupos de posibles fenotipos individuales en el desarrollo de los niños con SD, lo que resulta fundamental en el abordaje terapéutico y el diagnóstico de trastornos del desarrollo. Una de las limitaciones que podría presentar este estudio es la variabilidad de la población seleccionada en relación con el estrato socioeconómico, las insti-

tuciones donde se encuentran integrados los niños y los enfoques terapéuticos que utilizan en éstas. Sin embargo, las pruebas utilizadas para evaluar el desempeño en las diferentes áreas se aplicaron de la misma forma en todos los grupos seleccionados, y los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que, a pesar de las diferencias en los parámetros descritos anteriormente, los patrones en la adquisición de las habilidades fueron similares. En este sentido, se podría suponer que estos resultados reflejan el perfil general de los niños con SD. Sin embargo, no se han encontrado otros estudios en la literatura que permitan comparar estos resultados con otras poblaciones.

A manera de conclusión se constata, tanto en el presente trabajo como en los estudios realizados previamente por otros investigadores, que los individuos con SD presentan un desarrollo con características propias, en quienes se aprecian algunas áreas fuertes similares a la población tipo y otras en que las habilidades tardan más en ser adquiridas de forma completa. Se puede identificar la manera en que los cambios que experimentan estos sujetos, a medida que avanza la edad, condicionan el modo en que se desempeñan en ciertas tareas relacionadas con la integración de diferentes sistemas de procesamiento cognitivo<sup>12</sup>. A este respecto, es recomendable evaluar a cada niño por separado, para así adaptar su manejo terapéutico y escolar según las fortalezas y las debilidades.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Corporación Síndrome de Down, a sus directivas y profesionales de rehabilitación por su colaboración estrecha en la realización de esta investigación, así como a los niños y sus padres por la participación en las entrevistas y evaluaciones.

Igualmente, a la Fundación FE, que abrió sus puertas y facilitó la participación de niños elegibles para el estudio. A los padres y profesionales de la institución por su colaboración con los investigadores.

Y a la Clínica Infantil Colsubsidio, por facilitarnos el acceso a la base de datos de su consulta especializada de SD.

A los estudiantes de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario del semillero de investigación en neurociencia NEUROS, por su colaboración en la evaluación y la recolección de datos. ■■■

## Bibliografía

1. Driscoll DA, Gross S. Prenatal screening for aneuploidy. *N Engl J Med*. 2009; 360(24): 2.556-2.562.
2. Vicari S. Motor Development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome. *Behav Genet*. 2006; 36(3): 355-364.
3. Couzens D, Haynes M, Cuskelly M. Individual and environmental characteristics associated with cognitive development in Down syndrome: a longitudinal study. *J Appl Res Intellectual Disabil*. 2012; 25(5): 396-413.

- Bartesaghi R, Haydar TF, Delabar JM, Dierssen M, Martínez-Cué C, Bianchi DW. New perspectives for the rescue of cognitive disability in Down syndrome. *J Soc Neurosci*. 2015; 35(41): 13.843-13.852.
- Chen CC, Ringenbach SDR, Albert A, Semken K. Fine motor control is related to cognitive control in adolescents with Down syndrome. *Int J Disabil Develop Educ*. 2014; 61(1): 6-15.
- Flórez J, Garvía B, Fernández-Olaria R. Síndrome de Down: neurobiología, neuropsicología, salud mental. Madrid: Ciencias de la Educación Preescolar y Especial (CEPE), 2015; 73-99, 275-303.
- Abbeduto L, Warren SF, Conners FA. Language development in Down syndrome: from the prelinguistic period to the acquisition of literacy. *Mental Retard Develop Disabil Res Rev*. 2007; 13(3): 247-261.
- Rumble B, Retallack R, Hilbich C, Simms G, Multhaup G, Martins R, et al. Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1989; 320(22): 1.446-1.452.
- Menéndez M. Review article: Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Develop*. 2005; 27: 246-252.
- Matson JL, Hess JA, Sipes M, Horovitz M. Developmental profiles from the Battelle developmental inventory: a comparison of toddlers diagnosed with Down syndrome, global developmental delay and premature birth. *Develop Neurorehabil*. 2010; 13(4): 234-238.
- Kurita H, Osada H, Shimizu K, Tachimori H. Validity of DQ as an estimate of IQ in children with autistic disorder. *Psychiatr Clin Neurosci*. 2003; 57(2): 231-233.
- Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A. Down syndrome: cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)*. 2015; 169(2): 135-149.
- Rao PT, Solomon JM, Guddattu V. Response abilities of children with Down syndrome and other intellectual developmental disorders. *Exper Brain Res*. 2017; 235(5): 1.411-1.427.
- Marchal JP, Maurice-Stam H, Houtzager BA, Rutgers van Rozenburg-Marres SL, Oostrom KJ, Grootenhuis MA, et al. Growing up with Down syndrome: development from 6 months to 10.7 years. *Res Develop Disabil*. 2016; 59: 437-450.
- Ferreira-Vasques AT, Lamônica DAC. Motor, linguistic, personal and social aspects of children with down syndrome. *J Appl Oral Sci*. 2015; 23(4): 424-430.
- Carr J. Six weeks to 45 years: a longitudinal study of a population with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2012; 25(5): 414-422.
- D'Ardhuy XL, Goedner C, Nöldeke J, Edgin JO, Bouis C, Sacco S, et al. Assessment of cognitive scales to examine memory, executive function and language in individuals with Down syndrome: Implications of a 6-month observational study. *Front Behav Neurosci*. 2015; 9.
- Cardoso ACDN, De Campos AC, Dos Santos MM, Rocha NACF, Santos DCC. Motor performance of children with Down syndrome and typical development at 2 to 4 and 26 months. *Pediatr Phys Ther*. 2015; 27(2): 135-141.
- Leonard H. Functional status of school-aged children with Down syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38(2): 160-165.
- Holzappel SD, Ringenbach SDR, Mulvey GM, Sandoval-Menéndez AM, Cook MR, Ganger RO, et al. Improvements in manual dexterity relate to improvements in cognitive planning after assisted cycling therapy (ACT) in adolescents with Down syndrome. *Res Develop Disabil*. 2015; 45-46: 261-270.

# Estilsona®

## gotas orales en suspensión - 10 ml prednisolona esteaglato

**Dosis media:** 3 gotas por kg de peso dos veces al día  
(Utilizando el gotero que se acompaña)

7 mg/ml<sup>1</sup>

Registrada en la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) con el n.º: 47546. CN: 653619-3.

**Condiciones de dispensación:** Con receta médica. Tratamiento de Larga Duración (TLD).

**Condiciones de conservación:** Normales (no superior a 30 °C).

1. Desde enero 2017, la concentración se expresa en mg de prednisolona por ml (AEM y PS)

**LABORATORIOS  
SONPHAR, S.L.**

Calle París 64, esc. C, 1.º 3.ª  
08029 Barcelona

Tel.: 93 232 59 95 / Fax: 93 245 60 08

info@sonphar.com

BARCELONA (SPAIN)

# Incidencia y epidemiología del cáncer infantil en Aragón y La Rioja entre 2002 y 2012

M.C. Vera Sáez-Benito, P. Samper Villagrasa, M.C. Calvo Escribano  
Servicio de Oncopediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

## Resumen

**Introducción:** El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia a partir del primer año de vida. En los últimos años ha mejorado la supervivencia de los pacientes, aunque esto contrasta con el desconocimiento de sus causas.

**Objetivo:** Conocer los factores de riesgo, la incidencia, la epidemiología y la evolución del cáncer en niños de 0-14 años de edad residentes en Aragón y La Rioja entre 2002 y 2012. Analizar el conocimiento sobre la etiopatogenia del cáncer pediátrico.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo de 327 pacientes de 5 unidades de oncopediatría españolas. El Registro Nacional de Tumores Infantiles facilitó una serie de datos básicos de dichos casos; se estudiaron datos complementarios en los casos controlados en el Hospital Universitario Miguel Servet consultando los archivos del Servicio de Oncopediatría.

**Resultados:** En los 327 pacientes hubo 338 casos nuevos, con una tasa de incidencia de 131 casos anuales por millón. El sexo predominante fue masculino. La mediana de tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de 4 semanas. La incidencia tumoral por edad y tipo de neoplasia fue similar a la de la bibliografía revisada. Hubo 68 fallecidos (un 64,2% debido al cáncer como causa inmediata), y la supervivencia a los 5 años fue del 76,8%. Un total de 270 pacientes eran españoles y 20 extranjeros. De los españoles, 235 nacieron en Aragón, 28 en La Rioja y 7 en otra comunidad autónoma. El 28,6% residía en un ámbito rural en el momento del diagnóstico y el 71,4% en áreas urbanas, el 83,2% en Aragón y el 16,8% en La Rioja. En el 55,9% de los casos la familia estaba compuesta por 2 hijos, y en el 22,1% por 1 hijo. El paciente era el primogénito en el 47,2% de los casos.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Factores de riesgo, incidencia, epidemiología, supervivencia y cáncer infantil

## Abstract

**Title:** Childhood cancer incidence and epidemiology in Aragón and La Rioja between 2002 and 2012

**Introduction:** Cancer is the leading cause of death by disease in children from the first year of life. The overall outlook for children with cancer has improved but the causes of most childhood cancers are still unknown.

**Objective:** To know the risk factors, incidence, epidemiology and evolution of cancer among children aged 0-14 years living in Aragón and La Rioja between 2002-2012. Analyze the knowledge of the pathogenesis of pediatric cancer.

**Materials and methods:** Retrospective study of 327 patients of 5 Oncopediatrics Units of Spain. The National Childhood Tumor Registry provided the basic data of these cases; the additional data were obtained from the files of the Oncopediatrics Unit in the Miguel Servet University Hospital.

**Results:** There were 338 new cases and the incidence rate was of 131 cases per million with a predominance of male gender. The median time from first symptoms to diagnosis was 4 weeks. Cancer incidence was similar to the literature reviewed. There were 68 deaths (64.2% immediately due to cancer), the 5-year survival rate was of 76.8%. 270 patients were Spanish (235 were born in Aragón, 28 in La Rioja and 7 in other Autonomous Community) and 20 foreigners. At the time of diagnosis 28.6% lived in rural areas and 71.4% in urban areas (Aragón: 83.2%; La Rioja: 16.8%). The 55.9 percent of the families were composed of 2 children at diagnosis. The patient was the firstborn in the 47.2% of cases.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Risk factors, incidence, epidemiology, survival and childhood/pediatric cancer

Fecha de recepción: 1/10/17. Fecha de aceptación: 24/01/18.

**Correspondencia:** M.C. Vera Sáez-Benito. Servicio de Oncopediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. P.º Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. Correo electrónico: veramcristina@gmail.com

## Introducción

El cáncer infantil es un grave problema en los países desarrollados, aunque a veces queda oculto entre la abundancia de los cánceres propios de la edad adulta<sup>1</sup>. La incidencia del cáncer pediátrico varía considerablemente según la edad, el sexo, la raza y la localización geográfica<sup>2</sup>.

Aunque sólo representa el 0,4% (un 2% si se excluyen los cánceres cutáneos) del total de cáncer poblacional, origina un fuerte impacto personal, familiar y social. Un recién nacido varón tiene un 0,32% de probabilidad de desarrollar un cáncer hasta la edad de 20 años ( $\approx 1$  de cada 300), y si es mujer la probabilidad es del 0,3% ( $\approx 1$  de cada 333)<sup>3</sup>.

Según el Informe del Registro Nacional de Tumores Infantiles de la Sociedad Española de Hematología-Oncología Pediátrica (RNTI-SEHOP), a partir de las estadísticas de 1980 a 2013, el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza es el noveno hospital de España en número de neoplasias comunicadas, con un total de 884 casos confirmados en pacientes de 0-14 años de edad desde 1980. La incidencia del cáncer infantil en España es de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños de 0-14 años (tasa estandarizada), cifra que no ha variado desde la década de 1990; es decir, España presenta la incidencia de cáncer infantil que le corresponde como país europeo, y los tumores más frecuentes son las leucemias (30%), los linfomas (13%) y los del sistema nervioso central (SNC) (22%)<sup>2-6</sup>.

A pesar de la existencia de nuevas estrategias terapéuticas, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2012<sup>7</sup>, el cáncer continúa siendo en los países desarrollados la causa más frecuente de fallecimiento por enfermedad en la población de 5-14 años y la segunda en la de 0-4 años.

Durante los últimos años se ha producido un incremento importantísimo de la supervivencia en pacientes con cáncer pediátrico; en nuestro medio ha disminuido la mortalidad por cáncer más del 50% desde la década de 1970, y ha aumentado el porcentaje de pacientes pediátricos curados hasta cerca del 80%<sup>4</sup>. Esta mayor supervivencia se debe a la aplicación de terapias agresivas y multimodales, el uso de citosinas y hemoderivados, y la mejora de la atención para prevenir y tratar las infecciones<sup>6</sup>.

Sin embargo, este progreso obtenido en las últimas décadas en la supervivencia del cáncer pediátrico contrasta con el desconocimiento de sus causas. La desproporción de los recursos económicos destinados a las tareas diagnósticas y terapéuticas respecto a los dirigidos a la investigación etiológica es la principal causa de esta situación<sup>3,8</sup>. El desconocimiento sobre la etiología del cáncer infantil limita las oportunidades de su prevención<sup>9</sup>. El conocimiento actual de los factores de riesgo medioambientales de los cánceres pediátricos es muy deficitario y apenas se ha progresado en los aspectos etiológicos y preventivos<sup>8</sup>.

Las causas del cáncer infantil son de origen multifactorial, e incluyen una variedad de factores medioambientales (físicos,

químicos y biológicos) y genéticos, en que la susceptibilidad individual es importante y la interacción entre factores genéticos y medioambientales es todavía muy desconocida<sup>1</sup>. Aproximadamente, se estima que los factores ambientales están asociados al 98-99% de todos los cánceres y al 85-96% de los desarrollados durante la etapa pediátrica<sup>3,10</sup>. Los factores genéticos afectan al 4-10% de los cánceres pediátricos<sup>11</sup>.

## Objetivos

El objetivo de este estudio fue conocer la incidencia, los aspectos epidemiológicos y la evolución de los cánceres infantiles, en general y para algunos tipos específicos, en Aragón y La Rioja, entre los años 2002 y 2012.

Como objetivos específicos se planteó estudiar la epidemiología de dichos cánceres, describir los factores de riesgo presentes y analizar el estado actual del conocimiento sobre las interacciones de los factores de riesgo medioambientales en la etiopatogenia del cáncer pediátrico a partir de la bibliografía revisada.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo sobre 325 pacientes diagnosticados de cualquier tipo de cáncer entre los años 2002 y 2012, residentes en las comunidades autónomas de Aragón y La Rioja en el momento del diagnóstico, y tratados y seguidos posteriormente en las unidades de oncopediatria de diferentes hospitales: Hospital Miguel Servet (303 casos en 301 pacientes), Hospital de La Paz (11 casos en 11 pacientes), Hospital Sant Joan de Déu (7 casos en 7 pacientes), Hospital de Cruces (3 casos en 3 pacientes) y Hospital Vall d'Hebron (3 casos en 3 pacientes).

Durante el periodo de 2002-2012 hubo 338 casos notificados al RNTI, la mayoría de ellos ( $n=327$ ) concentrados en los hospitales referidos anteriormente y en la Clínica Universitaria de Navarra (6 casos en 6 pacientes), lo que supone un total de 333 casos. Los 5 casos restantes fueron registrados en 5 hospitales diferentes (Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital La Fe, Hospital 12 de Octubre, Hospital Niño Jesús y Hospital Virgen de la Arrixaca). El estudio finalizó en agosto de 2015.

Los datos básicos (número de historia, sexo, nombre y apellidos, provincia de residencia y edad en el momento del diagnóstico, fecha de diagnóstico del cáncer, tipo de tumor, localización y clasificación en los correspondientes grupos y subgrupos) fueron facilitados por el RNTI.

Para conocer el resto de los datos se consultaron los archivos del Servicio de Oncopediatria del Hospital Miguel Servet, donde se encontraban los ficheros de los pacientes que habían sido diagnosticados, tratados y controlados en dicho hospital. Dichos datos se correspondían con parámetros epidemiológicos, antecedentes personales/familiares, parámetros antropométricos, características del tumor y evolución de la enfermedad.

Se emplearon los siguientes criterios de inclusión: pacientes de 0-14 años de edad diagnosticados de cualquier tipo de cáncer entre 2002 y 2012 y residentes en las comunidades autónoma de Aragón y La Rioja, independientemente de dónde fueran tratados y controlados.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes que, siendo diagnosticados de cáncer en las fechas señaladas previamente, fueron tratados y controlados en la Clínica Universitaria de Navarra, ya que no se obtuvo el consentimiento de estudio para dichos casos, además de los pacientes que fueron tratados y controlados en los hospitales Clínico Universitario de Valencia, La Fe, 12 de Octubre, Niño Jesús y Virgen de la Arrixaca, por existir tan sólo 1 caso en cada uno de ellos (5 en total).

Para la realización de la base de datos, las tablas y el estudio descriptivo se utilizaron los programas Microsoft Excel 2007 y Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0.

Los resultados descriptivos se expresaron en forma de media aritmética y mediana, con desviación estándar (DE) y rangos para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

## Resultados

El estudio se realizó sobre un total de 325 pacientes y 327 casos, de los que 172 eran varones (53%) y 153 mujeres (47%).

La muestra estaba formada por casos diagnosticados en edades comprendidas entre los 0 meses y los 14,75 años, con una media de edad de 6,61 años. El grupo etario más frecuente fue el de 0-2 años.

### Parámetros epidemiológicos

En cuanto al país de origen, 270 pacientes (93,1%) habían nacido en España y 20 (6,9%) en otro país (tabla 1). De los nacidos en España, 235 eran de Aragón, 28 de La Rioja y 7 de otra comunidad autónoma. De los pacientes de origen extranjero, 14 residían en Aragón en el momento del diagnóstico y 6 en La Rioja.

En cuanto al lugar de residencia en el momento del diagnóstico, un 28,6% de los casos residían en un ámbito rural y un 71,4% en un núcleo urbano (poblaciones de 10.000 habitantes o más).

El 62,1% de la muestra residía en el momento del diagnóstico en Zaragoza, un 16,8% en La Rioja, un 11,9% en Huesca y un 9,2% en Teruel.

En un 78,5% de los casos, el paciente tenía hermanos en el momento del diagnóstico, mientras que en un 21,7% no. La mediana de número de hermanos en el momento del diagnóstico en total fue de 2; la familia estaba compuesta por 2 hijos en el 55,9% de los casos y en un 22,1% por un solo hijo. Por

TABLA 1	Países de origen	
	Países del Este	8
	África	6
	Latinoamérica	5
Portugal	1	

orden de nacimiento, el paciente fue el primero en el 47,2% de los casos registrados y el segundo en el 39,4%.

La variable «trabajo de los padres» no pudo analizarse al no estar disponible en las historias clínicas evaluadas.

La media de edad del padre en el momento del diagnóstico fue de 38,56 años y la de la madre de 36,43 años. Hay que tener en cuenta que sólo se dispuso de estos datos en 70 de los 327 casos.

### Antecedentes personales/familiares

A las variables «semanas de edad gestacional», «test de Apgar», «forma de finalización de la gestación» y «lactancia materna» se les dio un valor relativo, ya que no se disponía de dicha información en la mayoría de los casos.

También se estudió si antes del diagnóstico de cáncer los niños residentes en Aragón habían sido explorados mediante la realización de pruebas de imagen (radiografía o tomografía computarizada), y se comprobó que a 53 de ellos (20,7%) se les había realizado alguna exploración de este tipo. Hay que tener en cuenta que sólo se dispone de dicha información desde el año 2000, informatizada por el Servicio Aragonés de Salud. No se disponen de dichos datos en niños residentes en La Rioja.

Un 7,9% de los casos presentaba factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas, que se desglosan a continuación:

- Inmunodeficiencias (2 casos): una lactante de 16 meses controlada por uveítis y en tratamiento crónico con metotrexato y corticoides, diagnosticada de una leucemia mieloide aguda (LAM) M5a; un niño de 5 años con antecedentes de neutropenia inmune y trombocitopenia inmune primaria diagnosticado de linfoma de Hodgkin.
- Síndromes (5 casos): 2 casos de síndrome de Down, una niña de 10 años que desarrolló una leucemia linfoblástica aguda B (LAL B) y una lactante de 16 meses diagnosticada de una LAM M7; una niña de 7 años con diagnóstico presuntivo de síndrome de Angelman con diagnóstico de leucemia mieloide crónica; un niño de 2 años diagnosticado de síndrome de Gorlin que desarrolló un probable meduloblastoma cerebeloso y, por último, una niña de 2 años y medio con antecedentes de síndrome de Morris, retraso psicomotor y agenesia de cuerpo calloso, a la que se le diagnosticó un tumor germinal de seno endodérmico supraselar.
- El consumo o la exposición al tabaco en el domicilio no pudo evaluarse por no disponer de dicha información en la mayoría de los casos.

- Quimioterapia previa (2 casos): una niña de 7 años y medio diagnosticada de LAM M7 con antecedente de carcinoma de plexos coroideos con diseminación leptomeníngea a los 17 meses de vida y posterior recidiva hipotalámica; un niño de 11 años diagnosticado de sarcoma de Ewing en la tibia derecha con diagnóstico previo de neuroblastoma suprarrenal a los 5 meses de vida.
- Radioterapia previa (1 caso): un niño de 9 años diagnosticado de carcinoma folicular tiroideo con antecedente de meduloblastoma a los 7 años.
- Otros antecedentes predisponentes (9 casos): 7 casos de neurofibromatosis tipo 1 con diagnóstico entre los 3 y los 11 años de edad de 5 gliomas ópticos, un probable glioma hipotalámico y un schwannoma maligno torácico; 2 casos de fecundación *in vitro* (un niño de 3 años que desarrolló una LAL B, y una lactante diagnosticada de retinoblastoma bilateral a los 12 meses de vida).

A continuación, se exponen los antecedentes familiares de interés no neoplásicos:

- La madre del niño de 2 años diagnosticado de síndrome de Gorlin y probable meduloblastoma cerebeloso también había sido diagnosticada de síndrome de Gorlin previamente.
- La madre de un niño de 21 meses diagnosticado de LAL B presentaba antecedentes de 2 abortos previos y precisó ingreso por amenaza de aborto en su embarazo.
- El hermano mayor del niño de 5 años con antecedentes de neutropenia inmune y trombocitopenia inmune primaria diagnosticado de linfoma de Hodgkin fue diagnosticado de un angioma hepático, una trombocitopenia inmune primaria y un linfoma de Hodgkin. La madre de ambos presenta bronquiectasias de etiología no filiada.

Los antecedentes de cáncer en familiares de primer grado se resumen a continuación en función del parentesco:

- Padres (2 casos): el padre de un niño diagnosticado de LAL B tenía como antecedente personal de interés el diagnóstico de una condrosarcomatosis; otro falleció tras desarrollar un cáncer de pulmón antes de que a su hijo se le detectara un astrocitoma pilocítico cerebeloso.
- Madres (4 casos): 2 casos de cáncer de mama en madres de 2 niños diagnosticados de linfoma de Hodgkin, 1 caso de sarcoma glúteo en la madre de una niña afectada de neuroblastoma y un fallecimiento a los 43 años de vida por LAM; la hija fue diagnosticada posteriormente de leucemia mieloiide crónica y de sospecha de síndrome de Angelman.
- Hermanos/as (2 casos): la hermana gemela de una niña diagnosticada de linfoma linfoblástico T presentaba antecedentes de linfoma no hodgkiniano mediastínico, y el hermano mayor de un niño diagnosticado de linfoma de Hodgkin desarrolló un angioma hepático, así como otro linfoma de Hodgkin.

### Parámetros antropométricos

La media ( $\pm$ DE) de peso al nacimiento fue de 3.132,1  $\pm$  539 g, con un máximo y un mínimo de 4.590 y 960 g, respectivamente.

En relación con el peso y la talla, se calculó el índice de masa corporal (IMC), cuya media en el momento del diagnóstico fue de 16,96  $\pm$  3,26, con un máximo de 38,42 y un mínimo de 11,30.

### Parámetros sobre las características del tumor

La mediana de tiempo de evolución, desde que apareció el primer síntoma relacionado con cualquier tipo de tumor hasta que fue diagnosticado, fue de 4 semanas, con un rango de 96 y una moda de 4.

Los tipos de neoplasias diagnosticadas en el periodo estudiado y sus frecuencias correspondientes se indican en las tablas 2 y 3. Las tasas de incidencia tumoral por edad y tipo de neoplasia se dividieron por grupos de edad, y se exponen en las tablas 4-7. Se utilizó la Clasificación Internacional para Cáncer Infantil (ICCC-3) en la ordenación de los tumores.

Al estudiar la incidencia tumoral según los años de diagnóstico, divididos en 2 periodos (2002-2007 y 2007-2012), observamos que en el periodo 2002-2007 hubo 187 nuevos diagnósticos, 38 defunciones, la supervivencia media fue de 122,67  $\pm$  4,89 meses y la supervivencia a 5 años de un 77%; en el periodo 2007-2012 se produjeron 140 casos, 30 fallecidos, la supervivencia media fue de 68,04  $\pm$  2,72 meses y a los 5 años de un 76,6%.

La localización tumoral se resume a continuación según la tipología:

- SNC (n= 86): supratentorial 34 (línea media 19, hemisférico 9, vía óptica 6), infratentorial 43 (cerebelo 36, tronco 3, cere-

**TABLA 2** Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el total de la muestra, por grandes grupos

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	82	25,1
Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	38	11,6
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	15	4,6
Neoplasias del sistema nervioso central (SNC) y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	86	26,3
Neuroblastoma y otros tumores del SNC	19	5,8
Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos	5	1,5
Retinoblastoma	13	4
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	17	5,2
Tumores hepáticos	7	2,1
Tumores óseos malignos	24	7,3
Tumores renales	21	6,5
TOTAL	327	100

**TABLA 3****Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el total de la muestra, por pequeños grupos**

	Frecuencia	%
Astrocitoma	37	11,3
Carcinoma adenocortical	1	0,3
Carcinoma renal	1	0,3
Carcinoma tiroideo	2	0,6
Enfermedades crónicas mieloproliferativas	2	0,6
Ependimomas y tumores de plexos coroideos	6	1,8
Ewing y sarcomas óseos relacionados	11	3,4
Fibrosarcomas, tumores de las vainas nerviosas periféricas y otras neoplasias fibrosas	2	0,6
Hepatoblastoma	7	2,1
Leucemia linfoide	60	18,3
Leucemia mieloide aguda	19	5,8
Leucemias no especificadas y otras	1	0,3
Linfoma de Burkitt	16	4,9
Linfoma de Hodgkin	13	4
Linfoma no hodgkiniano	9	2,8
Melanoma maligno	1	0,3
Nefroblastoma y otros tumores renales no epiteliales	20	6,1
Neoplasias intraespinales e intracraneales no especificadas	6	1,8
Neuroblastoma y ganglioneuroblastoma	1	0,3
Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas	18	5,5
Osteosarcoma	12	3,7
Otras neoplasias intraespinales e intracraneales especificadas	9	2,8
Otros gliomas	4	1,2
Otros sarcomas de tejidos blandos especificados	3	0,9
Otros tumores óseos malignos especificados	1	0,3
Otros carcinomas no especificados	1	0,3
Rabdomiosarcoma	11	3,4
Retinoblastoma	13	4
Sarcomas de tejidos blandos no especificados	1	0,3
Tumores de células germinales extracraneales y extragonadales	3	0,9
Tumores de células germinales intraespinales e intracraneales	3	0,9
Tumores embrionarios intracraneales e intraespinales	24	7,3
Tumores gonadales de células germinales	9	2,8
TOTAL	327	100

**TABLA 4****Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el grupo de edad de 0-1 años**

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	5	14,3
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	2	5,7
Neoplasias del sistema nervioso central (SNC) y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	7	20
Neuroblastoma y otros tumores del SNC	8	22,9
Retinoblastoma	9	25,7
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	2	5,7
Tumores renales	2	5,7
TOTAL	35	100

**TABLA 5****Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el grupo de edad de 1-4 años**

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	29	32,2
Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	2	2,2
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	6	6,7
Neoplasias del sistema nervioso central (SNC) y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	24	26,7
Neuroblastoma y otros tumores del SNC	9	10
Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos	1	1,1
Retinoblastoma	3	3,3
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	2	2,2
Tumores hepáticos	5	5,6
Tumores renales	9	10
TOTAL	90	100

belo y tronco 4), medular 3, ventricular 2, plexos coroideos 1, supra/infratentorial 2, meníngeo difuso 1.

- Óseos (n=24): tronco 7, extremidades 17 (superior 2, inferior 15).
- Neuroblastoma (n=19): abdominal 18, toracoabdominal 1.

En 25 de los casos de la muestra (8,8%) había metástasis en el momento del diagnóstico (pulmonares 5, hueso y médula ósea 8, SNC 5, sistema linfático 1, partes blandas 1, múltiples localizaciones 5).

**TABLA 6**

**Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el grupo de edad de 4-9 años**

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	26	27,4
Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	15	15,8
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	3	3,2
Neoplasias del sistema nervioso central (SNC) y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	24	25,3
Neuroblastoma y otros tumores del SNC	2	2,1
Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos	2	2,1
Retinoblastoma	1	1,1
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	7	7,4
Tumores hepáticos	2	2,1
Tumores óseos malignos	5	5,3
Tumores renales	8	8,4
TOTAL	95	100

**TABLA 7**

**Clasificación de los tumores diagnosticados entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja, en el grupo de edad de 9-15 años**

	Frecuencia	%
Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas	22	20,6
Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	21	19,6
Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales	4	3,7
Neoplasias del sistema nervioso central y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales	31	29
Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos	2	1,9
Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos	6	5,6
Tumores óseos malignos	19	17,8
Tumores renales	2	1,9
TOTAL	107	100

Del total de los pacientes de la muestra, 4 fueron diagnosticados de una segunda neoplasia maligna, 2 de ellos de ambas neoplasias en los años de estudio:

- Una niña diagnosticada de carcinoma de plexos coroideos con diseminación leptomeníngea a los 17 meses de vida con posterior recidiva y de LAM M7 a los 7 años y medio.

- Un niño que desarrolló a los 5 meses de vida un neuroblastoma suprarrenal y fue diagnosticado a los 11 años de sarcoma de Ewing en la tibia derecha.
- Un niño con diagnóstico de meduloblastoma a los 7 años y de carcinoma folicular tiroideo a los 9 años de vida.
- Un niño diagnosticado de rhabdomioma nasofaríngeo a los 3 años que desarrolló posteriormente un cavernoma cerebeloso.

**Parámetros de evolución de la enfermedad**

La mediana de tiempo de evolución desde que apareció el primer síntoma relacionado con el tumor hasta que fue diagnosticado en toda la muestra fue de 4 semanas, con un rango de 96 y una moda de 4; en los pacientes residentes en Aragón fue de 1 semana, con un rango de 60 y una moda de 1, y en La Rioja la mediana fue de 1,25 semanas, con un rango de 9 y una moda de 1. Si nos fijamos sólo en determinados tipos de tumores, estos tiempos desde el primer síntoma variaron; tanto los tumores cerebrales como los óseos presentaban síntomas con una mediana de 6 semanas, seguidos por los linfomas, con una mediana de 4 y una moda de 3, y las leucemias, con una mediana y una moda inferiores (2 y 1, respectivamente).

A continuación se exponen los datos relativos a los eventos producidos desde el diagnóstico hasta la fecha del último control clínico antes de la finalización del estudio (agosto de 2015) o hasta el fallecimiento del paciente.

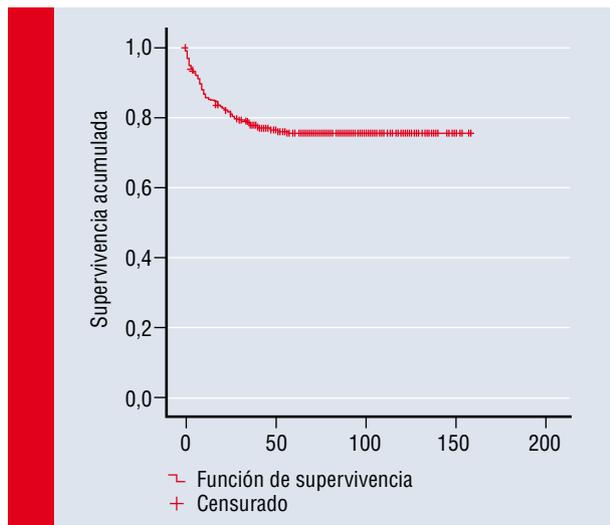
Con respecto a la existencia de recidiva y/o progresión, hubo un total de 70 eventos (un 23,2% de los casos). De estos 70 casos, 53 presentaron una recidiva tras haber alcanzado la remisión (33 fallecieron tras sufrir una progresión tumoral, en 18 se consiguió controlar la enfermedad sin presentar progresión ni fallecimiento, y 2 sufrieron una progresión del tumor sin llegar a fallecer).

De los pacientes diagnosticados de cáncer en el periodo estudiado, hubo un total de 68 fallecimientos, lo que se corresponde con un 22,6% de la muestra. La causa del fallecimiento estuvo directamente relacionada con la tumoración (progresión o recidiva) en un 64,2% de los casos, y en un 35,8% la causa fue de tipo quirúrgico, infeccioso o debido a una insuficiencia respiratoria.

Asimismo, se estudiaron los meses transcurridos desde el diagnóstico hasta la defunción, en general y en función del tipo de tumor y la supervivencia global (figura 1). La media de supervivencia global desde la fecha del diagnóstico hasta el último control del paciente fue de 122,43 ± 3,66 meses y la supervivencia a los 5 años de un 76,8%.

La supervivencia global en función de cada tipo de tumor varía. En el periodo de seguimiento estudiado no hubo fallecimientos en los grupos de pacientes diagnosticados de tumores hepáticos ni de retinoblastoma:

- Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas. De los 82 casos se pudo conocer la evolución de 78: el número de fallecimientos fue de 19, la supervivencia global

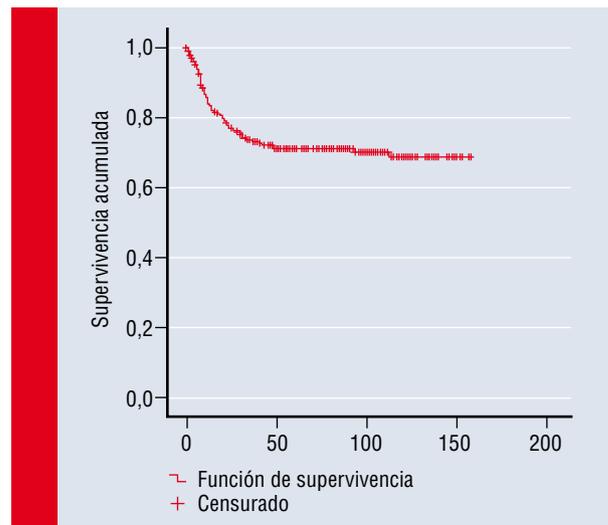


**Figura 1.** Supervivencia global, en meses, en el total de la muestra

de  $120,09 \pm 7,14$  meses y la supervivencia a los 5 años del 75%.

- Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales. De los 38 casos se pudo conocer la evolución de 37: 4 fallecimientos, supervivencia global de  $134,88 \pm 7,58$  meses y supervivencia a los 5 años del 88,8%.
- Neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales: 15 casos, 3 fallecimientos, supervivencia global de  $119,92 \pm 14,97$  meses y supervivencia a los 5 años del 80%.
- Neoplasias del SNC y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales. De los 86 casos se pudo conocer la evolución de 76: 21 fallecimientos, supervivencia global de  $108,13 \pm 8$  meses y supervivencia a los 5 años del 71,4%.
- Neuroblastoma y otros tumores del SNC. De los 19 casos se pudo conocer la evolución de 18: 5 fallecimientos, supervivencia global de  $100,72 \pm 12,65$  meses y supervivencia a los 5 años del 72,2%.
- Otras neoplasias malignas de piel y melanomas malignos. De los 5 casos se pudo conocer la evolución de 3: 2 fallecimientos, supervivencia global de  $57,33 \pm 25,57$  meses y supervivencia a los 5 años del 33,3%.
- Sarcomas de tejidos blandos y otros sarcomas extraóseos. De los 17 casos se pudo conocer la evolución de 15: 4 fallecimientos, supervivencia global de  $110,39 \pm 17,30$  meses y supervivencia a los 5 años del 69,2%.
- Tumores óseos malignos. De los 24 casos se pudo conocer la evolución de 22: 6 fallecimientos, supervivencia global de  $98,76 \pm 11,84$  meses y supervivencia a los 5 años del 71,4%.
- Tumores renales: 21 casos, 4 fallecimientos, supervivencia global de  $122,49 \pm 11,87$  meses y supervivencia a los 5 años del 81%.

En cuanto a la supervivencia libre de eventos (esto es, ausencia de recidiva y/o progresión tumoral), la media de supervivencia libre desde la fecha del diagnóstico del tumor hasta el últi-



**Figura 2.** Supervivencia libre de eventos (recidiva y/o progresión), en meses

mo control clínico del paciente fue de  $115,02 \pm 4,38$  meses (figura 2).

## Discusión

En el estudio realizado se analizaron 325 pacientes con 327 casos nuevos de cáncer durante los años comprendidos entre 2002 y 2012. La población infantil de 0-14 años entre 2002 y 2012 en Aragón y La Rioja era de 215.709 niños; así, la incidencia acumulada fue de un 0,157% y la tasa de incidencia de 131 casos nuevos anuales por millón de niños de 0-14 años, cifras inferiores a las observadas en el RNTI (155,5)<sup>12</sup>.

El sexo masculino fue el predominante en la muestra analizada, con algo más de la mitad (53,2%) de los casos estudiados. En cuanto a la edad, se diagnosticaron niños de edades comprendidas entre los 0 meses y los 14,75 años, con una media de 6,61 años, y el grupo etario más frecuente fue el de 0-2 años. Estos datos coinciden con los descritos por Peris Bonet<sup>13</sup>.

Las neoplasias del SNC y la miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales constituyeron el diagnóstico de cáncer infantil más frecuente, con un total de 86 casos (el 26,3% del total de la muestra), seguidas por el grupo de leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas (82 casos [25,1%]), los linfomas y las neoplasias reticuloendoteliales (38 casos [11,6%]) y los tumores óseos malignos (24 casos [7,3%]), lo que coincide con lo descrito en la bibliografía en esos años en España<sup>4</sup>.

En un 78,5% de los casos (n= 113), el paciente tenía hermanos en el momento del diagnóstico, mientras que en un 21,5% (n= 31), con una mediana de número de hermanos de 2; en un 55,9% de los casos la familia estaba compuesta por 2 hijos

y en un 22,1% por un solo hijo. Si se tiene en cuenta el orden de nacimiento, el paciente fue el primero en 60 casos (47,2%) y el segundo en 50 (39,4%). En un estudio de casos y controles realizado por Estrada Padilla et al. en niños diagnosticados de LLA, en el que se valoraban las variantes fenotípicas menores en dichos pacientes, se observó que estos niños ocuparon un mayor orden de gestación que el grupo control<sup>14</sup>.

Se analizaron los datos de los parámetros relacionados con los antecedentes personales y familiares de los individuos estudiados. En un 97% de los casos (n= 289), los embarazos finalizaron a término, mientras que en el 3% fueron nacimientos prematuros, una cifra inferior a la descrita por la Organización Mundial de la Salud, que cifra los nacimientos prematuros en el mundo en torno al 5-18% del total<sup>15</sup>. El 83,5% se produjo mediante parto vaginal y el 16,5% por cesárea (n= 248 y 49, respectivamente), resultados comparables con los de la población general<sup>16</sup>.

Se estima que un 1-4% de los niños nacidos anualmente en Estados Unidos y Europa son resultado de aplicar tratamientos de reproducción asistida. Tras el aumento de las parejas que se benefician de estas técnicas, han surgido dudas acerca del efecto que éstas podrían tener en la salud infantil, por lo que se han realizado diversos estudios para evaluar su seguridad y las posibles consecuencias a corto y largo plazo en los niños nacidos tras estos tratamientos, observándose que han incrementado el número de partos múltiples y la tasa de retraso de crecimiento intrauterino, de nacimientos pretérmino y de bajo peso. Así, Ortiz Movilla et al. señalan que en distintos estudios se ha observado un leve aumento de malformaciones congénitas, anomalías cromosómicas y enfermedades genéticas<sup>17</sup>.

Con respecto a los antecedentes familiares de interés, en el 3% de los casos existían antecedentes de neoplasias malignas en familiares de primer grado del niño. Tal como se afirma en el *Libro blanco de la oncología médica en España*, de la Sociedad Española de Oncología Médica, el cáncer hereditario engloba un porcentaje pequeño del total de pacientes atendidos normalmente en las consultas de oncología; se cree que un 5-10% de todos los tumores que se diagnostican van a poder transmitirse de manera hereditaria franca; sin embargo, las posibilidades de que exista cierto grado de agregación familiar en algunos tumores pueden llegar hasta el 20% del total de los cánceres de esa estirpe concreta (p. ej., el cáncer de mama). Por tanto, la importancia que tiene la detección de estos casos es enorme, dado que el número de personas sanas con posible riesgo de padecer determinados tipos de cánceres, por el simple hecho de ser familiares más o menos directos de una persona portadora de una mutación germinal en algún gen que le haga más susceptible de padecer cáncer que otras personas de la población general, puede multiplicar por 4-5 veces el de los pacientes afectados de un cáncer hereditario<sup>18</sup>.

En cuanto a los parámetros antropométricos de la muestra analizada, observamos que la media de peso al nacimiento fue de 3.132,1 ± 539,02 g, datos comparables a los resultados de

los estudios españoles de crecimiento de 2010<sup>19</sup> (con una media en los varones de 3,31 ± 0,43 kg, y de 3,18 ± 0,41 kg en las mujeres); en relación con el peso y la talla en el momento del diagnóstico del tumor, se calculó el IMC, cuya media fue de 16,96 ± 3,26, resultados igualmente comparables a los de los niños del estudio antes citado.

La mediana de tiempo de evolución, desde que apareció el primer síntoma relacionado con el tumor hasta que fue diagnosticado en toda la muestra, fue de 4 semanas, con un rango de 96 y una moda de 4. Estos tiempos de evolución desde el primer síntoma varían en función del tipo de tumor; tanto los tumores cerebrales como los óseos presentaban síntomas con una mediana de 6 semanas, seguidos por los linfomas, con una mediana de 4 y una moda de 3, y las leucemias, con una mediana y una moda inferiores (2 y 1, respectivamente).

Se ha descrito que los tumores del SNC y los linfomas son las neoplasias con mayor retraso en el diagnóstico. El cáncer infantil puede manifestarse en sus etapas iniciales con una clínica similar a la de procesos frecuentes y benignos. El objetivo es reconocer cuándo esta sintomatología aparentemente benigna puede ser el inicio de una patología grave, así como identificar los hallazgos que nos han de poner en alerta ante la posibilidad de un cáncer y que requieren un estudio inmediato. Para ello, se requiere la realización de una buena historia clínica y una exploración física completa, tal como indican Losa Frías et al.<sup>20</sup> y Ahrensberg et al.<sup>21,22</sup>. En un estudio sobre la latencia en el diagnóstico de los tumores del SNC en niños, llevado a cabo por Bracho y Becker<sup>23</sup>, se observó que la latencia media de la primera consulta fue de 1 semana, y los servicios más consultados fueron los del centro de salud (45,2%) y urgencias (25,8%), con un diagnóstico acertado en un 32,2% de las primeras consultas. La latencia media observada entre la primera consulta y el diagnóstico fue de 4 semanas, con un promedio de 2 consultas. En el estudio realizado por Hayashi et al., el promedio de intervalo de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de una tumoración cerebral fue de 20,5 días<sup>24</sup>.

En el estudio de Acha García<sup>25</sup> se determinó que, entre todos los tipos de cáncer, globalmente sólo el 20% presenta síntomas de alarma y un 25% síntomas vagos e inespecíficos.

Si nos fijamos en la localización tumoral, entre los 86 tumores del SNC hubo un predominio de los infratentoriales sobre los supratentoriales (50,5 y 40%, respectivamente); los 24 tumores óseos malignos se localizaron con mayor frecuencia en las extremidades que en el tronco, sobre todo en las extremidades inferiores; por último, en los neuroblastomas la localización predominante fue abdominal, con tan sólo 1 caso toracoabdominal. Estos datos coinciden con los recogidos en el estudio de Sierrasesumaga<sup>10</sup>.

La incidencia tumoral por edad y tipo de neoplasia se dividió por grupos de edad y se obtuvieron unos resultados comparables a los descritos por Peris Bonet<sup>13</sup>: en el grupo de edad de 0-1 años, los tumores diagnosticados con mayor frecuencia fueron, por este orden, los retinoblastomas, los neuroblasto-

mas, las neoplasias del SNC y las leucemias; en el grupo de 1-4 años lo fueron las leucemias, las neoplasias del SNC, los neuroblastomas y los tumores renales; en el grupo de 4-9 años, más de un 50% de los casos fueron leucemias y neoplasias del SNC, y los linfomas alcanzaron casi el 16%; por último, en el grupo de pacientes de 9-15 años, las neoplasias malignas más frecuentes fueron de nuevo las leucemias y los tumores del SNC, alcanzando los linfomas un 19% de la incidencia y los tumores óseos casi un 18%.

Los meses transcurridos desde el diagnóstico hasta la defunción varían según el tipo de neoplasia: los melanomas, los neuroblastomas y los tumores renales presentaron mayores tiempos de evolución, mientras que fueron menores en las neoplasias malignas del SNC, los linfomas y las neoplasias de células germinales.

La supervivencia global fue diferente en cada tipo de tumor, con los siguientes resultados: no hubo fallecimientos causados por tumores hepáticos ni por retinoblastomas; los tumores con una supervivencia mayor a los 5 años fueron los renales, las neoplasias de células germinales, trofoblásticas y gonadales y los linfomas, mientras que los grupos con una menor supervivencia fueron los sarcomas y las neoplasias malignas de piel; los tumores restantes presentaron una supervivencia a los 5 años del 70-75%. Si se comparan estos valores de supervivencia a los 5 años con los obtenidos por el RNTI de la SEHOP<sup>7</sup> desde 1980 hasta 2000, se observa que son superiores los obtenidos entre 2002 y 2012, con la excepción de los tumores renales, que presentan una supervivencia del 81%, mientras que la media de supervivencia entre 1980 y 2004 fue de un 84%; lo mismo ocurre con los tumores de piel (un 33,3 frente a un 80% de supervivencia en el estudio del RNTI), si bien esto puede deberse al escaso tamaño muestral en este tipo tumoral (n= 3).

En resumen, coincidiendo con Peris Bonet<sup>13</sup>, las leucemias y los tumores del SNC son los responsables de la mayoría de las defunciones en la muestra.

Es preciso comentar que existe un gran desconocimiento de los factores de riesgo asociados al cáncer pediátrico en general. Son necesarios nuevos estudios que resuelvan los numerosos vacíos acerca de los factores de riesgo físicos, químicos, biológicos y sociales que, con mayor o menor evidencia científica, se han asociado, en las fases preconceptionales, periconceptionales, gestacionales y posnatales, con el desarrollo de cánceres pediátricos.

Hay una gran necesidad de disponer de datos descriptivos epidemiológicos de mayor rigor y calidad sobre las exposiciones en los estudios realizados en seres humanos, y en concreto en España. Las historias clínicas actuales están pensadas, diseñadas y dirigidas casi exclusivamente hacia el diagnóstico y el tratamiento del cáncer<sup>4</sup>. Por ello, para avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo asociados a los cánceres pediátricos en España, es necesario iniciar proyectos de investigación para saber qué proporción de factores de riesgo constitucionales y medioambientales están presentes en estos niños<sup>5</sup>.

Existen 2 grandes proyectos colaborativos europeos: EURO-CARE y ACCIS. EURO-CARE estudia las variaciones geográficas y temporales de supervivencia para el cáncer en todas las edades, y las razones de tales variaciones. ACCIS, dedicado a la infancia y la adolescencia, incluye también el análisis de la incidencia. Ambos proyectos, de base poblacional y metodología estandarizada, permiten establecer comparaciones entre países y regiones.

El RNTI-SEHOP es la mayor fuente de datos sobre cáncer infantil en España. En él se recogen casos desde 1980 y en la actualidad registra una media de 625 casos anuales.

En Valencia, el proyecto de investigación «Medio ambiente y cáncer pediátrico» (Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica del Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe) tiene como objetivo prioritario documentar los factores de riesgo físicos, químicos, biológicos y sociales que, con mayor o menor evidencia científica, se han asociado, en las fases preconceptionales, periconceptionales, gestacionales y posnatales, con el desarrollo del neuroblastoma y de los restantes cánceres pediátricos<sup>4</sup>. En Murcia existe un proyecto de investigación llamado «Medio ambiente y cáncer pediátrico en la Región de Murcia», cuya principal meta es el desarrollo de una cuidadosa historia ambiental pediátrica y el uso de sistemas de información geográfica para crear mapas de incidencia y analizar la distribución geográfica del cáncer pediátrico en dicha región<sup>25</sup>.

## Conclusiones

- En el periodo analizado (2002-2012) hubo un total de 338 casos nuevos de cáncer en niños de 0-14 años residentes en Aragón y La Rioja, con una tasa de incidencia de 131 casos nuevos al año por millón de niños de 0-14 años.
- El sexo predominante fue el masculino, lo que coincide con los estudios realizados hasta la fecha. Con respecto a la incidencia tumoral por edad y tipo de neoplasia, también se obtuvieron datos comparables a los de la bibliografía revisada.
- Hasta la fecha de finalización del estudio (agosto de 2015) hubo un total de 68 fallecidos, con una media de supervivencia global de 122,43 meses y de supervivencia a los 5 años de un 76,8%; dicha supervivencia a los 5 años fue del 74,3% en La Rioja y del 78,1% en Aragón.
- La causa del fallecimiento estuvo directamente relacionada con la tumoración (progresión o recidiva) en un 64,2% de los casos, y en un 35,8% la causa fue de tipo quirúrgico, infeccioso o debido a una insuficiencia respiratoria.
- Igualmente, en el periodo de seguimiento estudiado hubo un total de 70 eventos (recidiva y/o progresión), que se correspondían con un 23% de los casos. De estos 70 casos, la mayoría presentó una recidiva tras haber alcanzado remisión, y un 62,3% falleció tras sufrir una progresión tumoral.
- La mediana de tiempo de evolución, desde que apareció el primer síntoma relacionado con el tumor hasta que fue diagnosticado en toda la muestra, fue de 4 semanas, con un ran-

go de 96 y una moda de 4. Si nos fijamos sólo en determinados tipos de tumores, tanto los tumores cerebrales como los óseos presentaron síntomas con una mediana de 6 semanas, seguidos por los linfomas, con una mediana de 4 y una moda de 3, y las leucemias, con una mediana y una moda inferiores (2 y 1, respectivamente).

- En cuanto a los factores de riesgo asociados al cáncer pediátrico en general, cabe comentar que continúa existiendo un gran desconocimiento al respecto. Son necesarios nuevos estudios que resuelvan los numerosos vacíos acerca de los factores de riesgo físicos, químicos, biológicos y sociales que, con mayor o menor evidencia científica, se han asociado, en las fases preconceptionales, periconceptionales, gestacionales y posnatales, con el desarrollo de cánceres pediátricos. Por tanto, una historia clínica pediátrica rigurosa constituye una herramienta esencial a la hora de recoger datos medioambientales, que tendrán un importante valor descriptivo para la investigación causal del cáncer infantil posterior. ■

## Bibliografía

1. RETISEHOP. Antecedentes del cáncer infantil [consultado en febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.04-Texto.pdf>
2. RETISEHOP. Cáncer infantil en España [consultado en febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.05-Texto.pdf>
3. RETISEHOP. Interés social de los resultados del RETISEHO [consultado en febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.06-Texto.pdf>
4. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(1): 42-50.
5. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López-Ibor Aliño B. La etiología y la prevención del cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(1): 1-4.
6. Kupfer GM. Childhood cancer epidemiology [consultado en enero de 2015]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/989841>
7. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). En: Cáncer infantil en España: informe de estadísticas de 1980-2012. VI congreso de la SEHOP, mayo 2013 [consultado en enero de 2015]. Disponible en: [www.uv.es/rnti/pdfs/Informe\\_RNTI-SEHOP\\_1980-2012.pdf](http://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RNTI-SEHOP_1980-2012.pdf)
8. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA, Pellicer Porres C. Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. *An Esp Pediatr*. 1999; 50: 4-13.
9. Peris-Bonet R, Salmerón D, Martínez-Beneito MA, Galcerán J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol*. 2010; 21(3): 103-110.
10. Sierrasesumaga L. Tumores sólidos más frecuentes en la infancia. *An Pediatr Contin*. 2004; 2(3): 153-162.
11. Ferrís i Tortajada J, Berbel Tornero O, Ortega García JA, Claudio-Morales L, García i Castell J, Martí Perales V, et al. Factores de riesgo para los tumores óseos malignos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63(6): 537-547.
12. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). En: Cáncer infantil en España: informe de estadísticas de 1980-2013. VII congreso de la SEHOP, mayo 2014 [consultado el 1 de mayo de 2015]. Disponible en: [http://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe\\_RNTI-SEHOP\\_1980-2013](http://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RNTI-SEHOP_1980-2013)
13. Peris Bonet R. Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. En: Madero López L, ed. Hematología y oncología pediátricas. Bases biológicas del cáncer infantil, 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2005; 263-270.
14. Estrada Padilla SA, Corona Rivera JR, Sánchez Zubieta F, Bobadilla Morales L, Corona Rivera A. Variantes fenotípicas menores en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del occidente de México. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(2): 75-82.
15. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros [actualizado en noviembre de 2013; consultado en julio de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es/>
16. Ministerios de Sanidad y política Social. Informes, estudios e investigación 2009. Maternidad hospitalaria. Estándares y recomendaciones [consultado en julio de 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/AHP.pdf>
17. Ortiz Movilla R, Acevedo Martín B. Reproducción asistida y salud infantil. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2010; 12(48): 651-671.
18. Aranda Aguilar E, Benavides Orgaz M, Casas Fernández de Tejerina AM, Felip Font E, Garrido López MP, Rifá Ferrer J, et al. Libro blanco de la oncología médica en España. Dossier 2006. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [consultado en enero de 2015]. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif\\_oncologica\\_espana/libroblanco.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif_oncologica_espana/libroblanco.pdf)
19. Estudios españoles de crecimiento 2010 [consultado en julio de 2015]. Disponible en: [http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios\\_Espa%C3%B1oles\\_de\\_Crecimiento\\_2010.pdf](http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios_Espa%C3%B1oles_de_Crecimiento_2010.pdf)
20. Losa Frías V, García Sánchez AM, Navas Alonso PI, Zamora Gómez M. Detección precoz de cáncer en atención primaria. *Pediatr Integral*. 2012; 16(6): 441-452.
21. Ahrensberg JM, Olesen F, Hansen RP, Schrøder H, Vedsted P. Childhood cancer and factors related to prolonged diagnostic intervals: a Danish population-based study. *Br J Cancer*. 2013; 108: 1.280-1.287.
22. Ahrensberg JM, Fenger-Grøn M, Vedsted P. Use of primary care during the year before childhood cancer diagnosis: a nationwide population-based matched comparative study. *PLoS One*. 2013 [consultado en enero de 2015]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059098>
23. Bracho F, Becker KA. Presentación clínica y latencia en el diagnóstico de los tumores del sistema nervioso central en niños. *Rev Chil Pediatr*. 2004; 75(4): 327-332.
24. Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y, Fukazawa T, Natsume J, Kubota T, et al. How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Develop*. 2010; 32: 636-641.
25. Acha García T. Diagnóstico precoz y signos de alarma en oncohematología pediátrica. En: AEPap, ed. Curso de actualización pediátrica 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0, 2015; 177-186.

## REVISIÓN

# ¿Son útiles las bebidas vegetales en el manejo nutricional de los errores innatos del metabolismo de las proteínas?

I. Vitoria Miñana

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

## Resumen

El objetivo del estudio es comprobar la idoneidad de las bebidas vegetales (BV) en el manejo nutricional de los errores innatos del metabolismo intermediario de las proteínas (EIMP). Para ello, se revisa la composición de 172 BV comercializadas en España (54 de soja, 24 de arroz, 22 de almendras, 31 de avena, 6 de coco, 8 de horchata de chufas, 12 de otros tipos y 15 mixtas). Las BV no son útiles como alimentos hipoproteicos en el tratamiento nutricional de los EIMP a pesar de su escaso contenido proteico debido a su elevado contenido en azúcares libres, insuficiente cantidad de lípidos y ácidos grasos esenciales, y no estar suplementadas en minerales y vitaminas. Una alternativa razonable son módulos alimentarios con mayor cantidad de lípidos (cantidades adecuadas de ácidos linoleico, linolénico, docosahexaenoico y araquidónico), suficiente cantidad de hidratos de carbono (pero con escaso contenido en azúcares libres), así como vitaminas liposolubles e hidrosolubles y minerales.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Bebidas vegetales, nutrición, error innato del metabolismo

## Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son trastornos causados por el defecto funcional o estructural de una enzima o coenzima necesaria en el metabolismo de los principios inmediatos. En la figura 1 se muestra un esquema del catabolismo de estos principios inmediatos, en el que se observa que hay un metabolito común final, la acetil-coenzima A, que, tras su entrada en el ciclo de Krebs y la acción de la cadena respiratoria mitocondrial, acabará dando lugar al ATP, moneda de cambio energético reconocida por el organismo para sus reacciones bioquímicas<sup>1</sup>.

Los EIM son defectos enzimáticos debidos a alteraciones monogénicas de herencia habitualmente autosómica recesiva.

## Abstract

*Title:* Are plant-based beverages useful in the nutritional management of inborn errors of protein metabolism?

The objective of the study is to verify the suitability of plant-based beverages (PBV) in the nutritional management of inborn errors of protein intermediary metabolism (IEMP). For this reason, the composition of 172 BV marketed in Spain (54 of soybeans, 24 of rice, 22 of almonds, 31 of oats, 6 of coconut, 8 tiger nut milk, 12 other types and 15 mixed) is reviewed. The PBV are not useful as hypoproteic foods in the nutritional treatment of the IEMP despite their low protein content due to their high content of free sugars, insufficient amount of lipids and essential fatty acids and not being supplemented in minerals and vitamins. A reasonable alternative are food modules with a greater amount of lipids (adequate amounts of linoleic, linolenic, docosahexaenoic and arachidonic acids), a sufficient amount of carbohydrates (but with a low content of free sugars), as well as fat-soluble and water-soluble vitamins and minerals.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Plant-based beverages, nutrition, innate error of metabolism

La incidencia global es inferior a 5 por 10.000 recién nacidos vivos<sup>2</sup>.

## Variabilidad clínica de los errores innatos del metabolismo y efectividad del tratamiento nutricional

En los EIM, la ausencia o la disminución de la actividad enzimática provocan una acumulación del sustrato, una deficiencia del producto y, en muchas ocasiones, la formación de metabolitos tóxicos generados por la activación de vías metabólicas alternativas debidas a tal acumulación. Cualquiera de ellos puede ser responsable de la clínica de la enfermedad (figura 2).

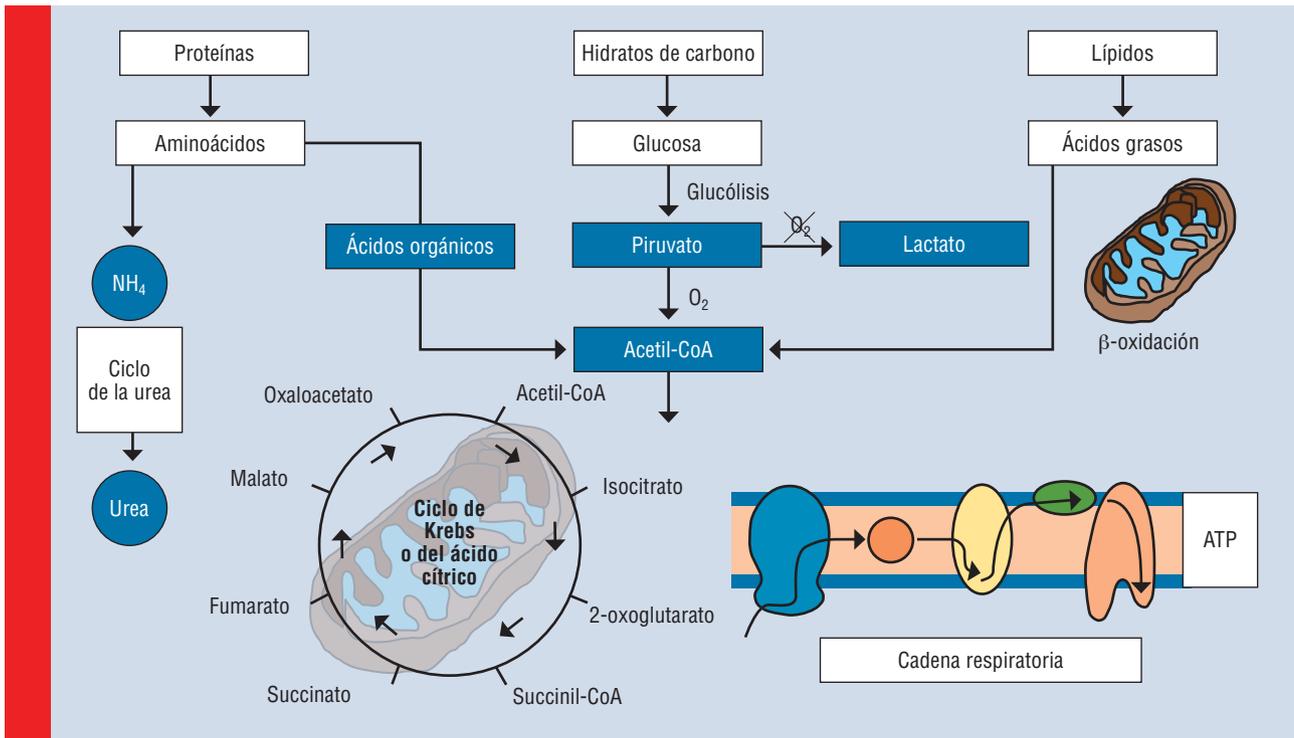


Figura 1. Esquema del catabolismo de los principios inmediatos. (Tomada de Vitoria et al.<sup>4</sup>)

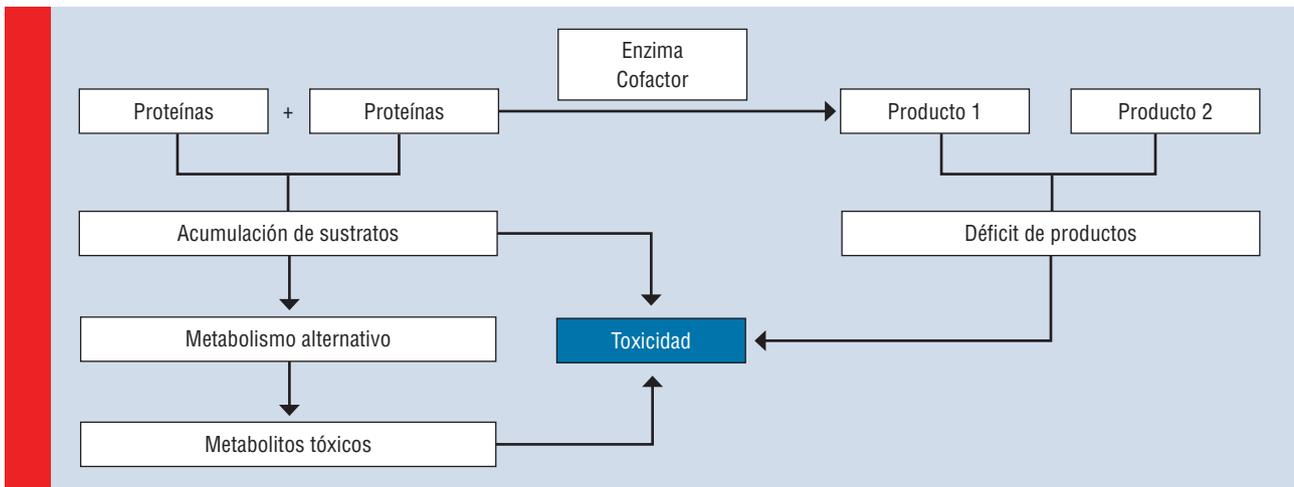


Figura 2. Bases de la fisiopatología de los errores innatos del metabolismo intermediario

En una misma enfermedad, el grado de déficit enzimático es variable, lo que explica el amplio espectro de posibilidades de presentación clínica. Así, una misma enfermedad (p. ej., trastorno del ciclo de la urea) puede presentarse con una sintomatología muy grave en los primeros días de vida (coma neurológico por hiperamonemia y convulsiones) o con una clínica diferida a la época adulta (trastornos psiquiátricos de inicio en edades avanzadas). Además, hay que tener en cuenta la impor-

tancia metabólica de la vía afectada, ya que puede perjudicar a las sustancias de mayor o menor esencialidad biológica. Cuando se afectan las vías fundamentales y únicas del metabolismo, no hay posibilidad de funcionamiento celular, y la alteración puede llegar a ser incompatible con la vida. Por el contrario, hay vías que no tienen trascendencia patológica, como la deficiencia de cistationasa, que conduce a la cistationuria. Por último, es muy importante la existencia o no de vías

## TABLA 1

## Esquema del tipo de dieta y efectividad en los EIM de los principios inmediatos

Enfermedad	Tipo de dieta
<b>EIM de las proteínas</b>	
• Fenilcetonuria	Restricción en proteínas y fenilalanina
• Homocistinuria	Restricción en proteínas y metionina
• Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Restricción en proteínas, leucina, isoleucina y valina
• Tirosinemia tipo I	Restricción en proteínas, fenilalanina, tirosina
• Acidemias orgánicas	Restricción en proteínas y aminoácidos específicos (metionina, treonina, valina e isoleucina)
• Aciduria glutárica 1	Restricción en proteínas y lisina
• Alteraciones del ciclo de la urea	Restricción en proteínas
<b>EIM de los lípidos</b>	
• Alteración beta-oxidación de ácidos grasos	Restricción en ácidos grasos de cadena media o larga (según la patología)
• Hipercolesterolemia familiar	Restricción en grasa saturada y colesterol
<b>EIM de los hidratos de carbono</b>	
• Galactosemia	Evitar la galactosa y la lactosa
• Fructosemia	Evitar la fructosa
• Glucogenosis	Mayor cantidad de determinados tipos de hidratos de carbono

EIM: errores innatos del metabolismo.

alternativas, capaces de reducir la acumulación de sustratos producidos por la afectación de la vía fisiológica, que en caso de persistir, conllevarían efectos nocivos.

El tratamiento de los EIM puede ser sintomático (p. ej., el tratamiento de la hipoglucemia o la hiperamoniemia), de soporte vital (en la hiperamoniemia), enzimático (en algunas mucopolisacaridosis) y nutricional. En un futuro —que en algunos casos ya es presente— habría que añadir la terapia génica. De todos estos tratamientos, el que mayor experiencia ha acumulado en el campo de los EIM es la terapéutica nutricional. A pesar de ello, no se conocen con exactitud los requerimientos nutricionales de los pacientes afectados de un EIM.

El tratamiento nutricional de los EIM consistirá en reducir la acumulación de sustancias tóxicas mediante la restricción del sustrato, la eliminación de los metabolitos tóxicos y la prevención de la deficiencia de tales sustancias. En este sentido, las principales enfermedades en las que se ha demostrado la efectividad del tratamiento nutricional en los EIM se indica en la tabla 1<sup>3</sup>. En el presente trabajo se abordarán los EIM susceptibles de tratamiento nutricional relacionado con las proteínas.

### Tratamiento dietético de los errores innatos del metabolismo de las proteínas

Los principales EIM intermediario de las proteínas incluyen los siguientes<sup>4</sup> (figura 3):

- Aminoacidopatías:
  - Fenilcetonuria.

- Homocistinuria.
- Tirosinemia.
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.
- Acidemias orgánicas:
  - Isovalérica.
  - Metilmalónica.
  - Propiónica.
  - Glutárica I.
- Trastornos del ciclo de la urea:
  - Déficit de ornitín-carbamil-transferasa y otros.

En todos ellos se debe limitar o restringir el aporte proteico, ya sea de forma global (como en los trastornos del ciclo de la urea) o de determinados aminoácidos (tabla 1).

Para la restricción proteica o de determinados aminoácidos, es importante tener en cuenta los tipos de alimentos proteicos<sup>5</sup>:

- Proteínas de alto valor biológico: carne, pescado, huevos, leche y lácteos.
- Proteínas de medio valor biológico: cereales, legumbres, leguminosas y frutos secos.
- Proteínas de bajo valor biológico: frutas y verduras.

El tratamiento nutricional de estos EIM debe asegurar un aporte energético adecuado, junto con un aporte de las necesidades mínimas diarias del aminoácido esencial restringido, así como de las proteínas<sup>3</sup>. Para ello, debe distinguirse, de forma práctica, la actitud frente a cada uno de los distintos tipos de alimentos proteicos (figura 4):

- Proteínas de alto valor biológico. Se tomarán en escasa o nula cantidad, según la tolerancia individual del paciente. En

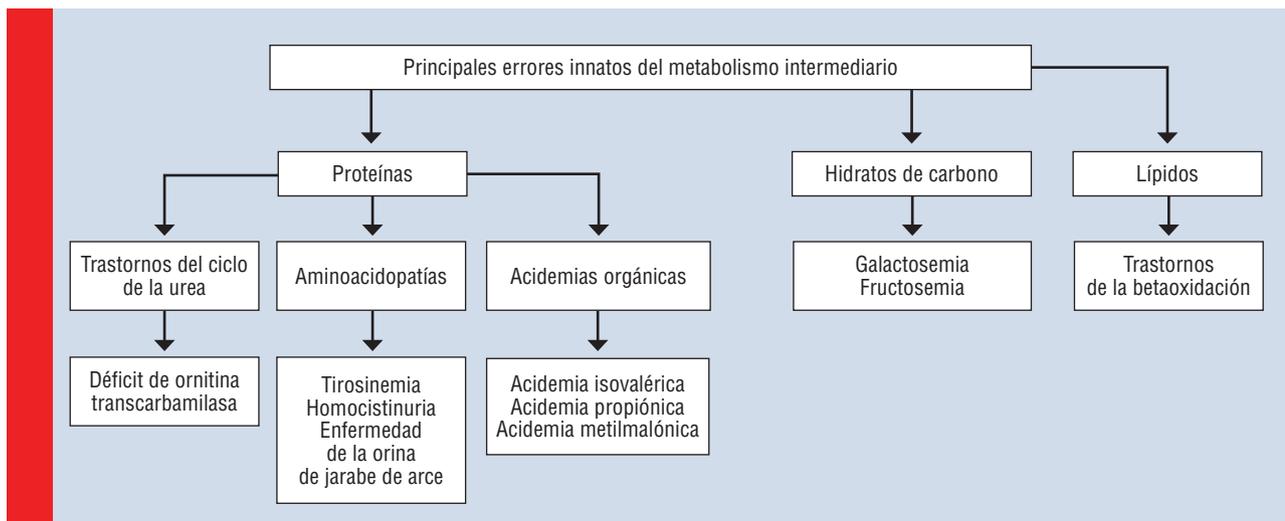


Figura 3. Principales errores innatos del metabolismo intermediario. (Tomada de Vitoria et al.<sup>4</sup>)

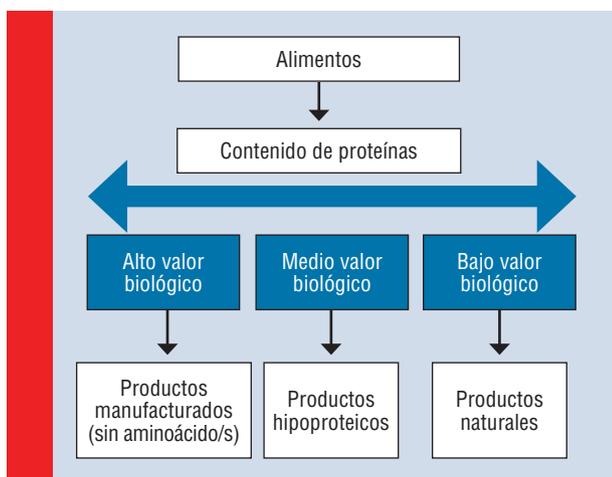


Figura 4. Esquema de la alimentación habitual en los pacientes con aminoacidopatías

su lugar, se emplearán productos manufacturados que contienen hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos, excepto el aminoácido(s) que se debe evitar, junto con vitaminas y minerales.

- Proteínas de medio valor biológico. Según la tolerancia individual, se tomará una escasa cantidad de alimentos naturales o, en su lugar, productos manufacturados hipoproteicos (harinas, cereales, pastas...).
- Proteínas de bajo valor biológico: frutas y verduras, que en general serán de uso libre.
- Alimentos no proteicos: lípidos (mantequilla, margarinas, aceites...) e hidratos de carbono (miel, azúcares, mermeladas...), membrillo, bebidas vegetales...

### Las bebidas vegetales como alimentos hipoproteicos en los errores innatos del metabolismo

Se han ido empleando bebidas vegetales (BV) como alimentos no proteicos o hipoproteicos en los pacientes con EIM de proteínas. Además, en los últimos años ha aumentado su consumo en la población general, lo que puede proporcionar una mayor disponibilidad por parte de los pacientes. Los motivos fundamentales de este mayor consumo son la preferencia de alimentos de origen vegetal, la aversión por la leche de vaca, la prevención o tratamiento de alergias, como parte de dietas vegetarianas estrictas, por consejo de profesionales de medicina alternativa o por una menor supuesta contaminación de los alimentos<sup>6</sup>.

El objetivo de esta revisión es comprobar la idoneidad de las BV en el manejo nutricional de los EIM intermediario de las proteínas.

En el presente trabajo se revisa la composición de 172 BV, de las que 164 corresponden a datos de una publicación reciente del mismo autor<sup>7</sup> y 8 a un trabajo posterior<sup>8</sup>. Se trata de BV comercializadas en España: 54 de soja, 24 de arroz, 22 de almendras, 31 de avena, 6 de coco, 8 de horchata de chufas, 12 de otros tipos de vegetales (anacardo, cebada, alpiste, avellanas, quinoa...) y 15 mixtas (coco y arroz, coco y avellanas...). Los valores de la composición se obtuvieron a partir de las etiquetas nutricionales del producto comercializado o de información contenida en la web de la casa comercial. Las variables recogidas de cada marca son el contenido en calorías, hidratos de carbono (con especificación del contenido en azúcares), proteínas, lípidos (ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados), fibra, sal (o sodio en algunos casos) y suplementos, si los tiene, de minerales (calcio, magnesio, hierro)

TABLA 2

## Composición nutricional media de bebidas vegetales comercializadas en España

Bebida	Número de marcas	kcal/100 mL (rango)	Hidratos de carbono, g/100 mL (rango)	Lípidos, g/100 mL (rango)	Proteínas, g/100 mL (rango)	Energía proteínas/energía total (%)	Suplementadas (n)			
							Calcio	Vitamina D	Otros minerales	Otras vitaminas
Soja	54	46,7 ± 13,1 (27-80,7)	4,3 ± 2,9 (0,1-11,8)	1,8 ± 0,4 (0,9-2,9)	3,1 ± 0,4 (2,1-3,8)	28,3 ± 6,9 (20-42)	43	23	2	25
Arroz	24	56,8 ± 6,3 (47-68)	11,5 ± 1,5 (9,4-14,2)	0,9 ± 0,1 (0,8-2)	0,3 ± 0,2 (0,1-0,8)	2,4 ± 1,4 (0,8-6,4)	8	5	0	2
Almendras	22	40,2 ± 14,3 (25-74)	4,4 ± 2,5 (0,1-10,5)	2,0 ± 0,6 (1,1-2,8)	0,8 ± 0,3 (0,3-1,6)	8,0 ± 2,5 (4,3-12,3)	11	5	1	5
Avena	31	45,3 ± 8,3 (30-60)	7,5 ± 1,7 (4,4-11)	1,1 ± 0,4 (0,5-1,8)	0,9 ± 0,3 (0,3-1,4)	8,3 ± 3,1 (3,3-13,7)	16	9	0	5
Coco	6	33,8 ± 15,1 (15-53)	4,3 ± 2,5 (2-9,1)	1,8 ± 1,1 (0,1-3,3)	0,2 ± 0,2 (0,1-0,5)	3,0 ± 1,9 (1,2-6,3)	2	2	0	2
Horchata de chufa	8	70 ± 21,4 (34-101)	11,4 ± 4,7 (3,3-15,6)	2,3 ± 0,2 (2-3,6)	0,6 ± 0,1 (0,5-0,9)	3,6 ± 2 (2,4-7)	0	0	0	0
Miscelánea	12	48,1 ± 10,2 (29-65)	6,0 ± 3 (2,2-10,5)	2,2 ± 0,8 (1-3,6)	0,7 ± 0,3 (0,4-1,1)	6,4 ± 2,6 (5,5-7,1)	1	2	0	1
Mixtas	15	61,3 ± 13 (36-90)	10,7 ± 2,7 (5,2-14,5)	1,6 ± 0,7 (0,8-3,1)	0,6 ± 0,4 (0,3-1,8)	4,5 ± 3,3 (2,5-10,4)	1	0	0	0

o vitaminas (D, A, E) por cada 100 mL. En la tabla 2 se recoge un resumen del contenido medio en energía, principios inmediatos, vitaminas y minerales.

### Composición global de las bebidas vegetales

El contenido medio de calorías de las bebidas de soja es de 46,7 ± 13,1 kcal/100 mL. No hay uniformidad en su composición, como lo demuestra su amplio rango de energía (27-80,7). En más del 75% de las marcas, el aporte de calorías es <60 kcal/100 mL. El contenido de proteínas es de 2,1-3,8 g/100 mL. Cuarenta y tres marcas de las 54 estudiadas están suplementadas con calcio y 23 de éstas también están suplementadas con vitamina D. Las cantidades más comúnmente agregadas son 120 mg de calcio por 100 mL y 0,75 µg de vitamina D por 100 mL. Se añadieron otras vitaminas en 25 bebidas de soja, especialmente B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub> y A. Sólo 2 de las 54 bebidas de soja incluían otros minerales añadidos, como el hierro.

En cuanto a las bebidas de arroz, el contenido medio calórico es de 56,8 ± 6,3 kcal/100 mL, con un rango de 47-68 kcal/100 mL, un bajo contenido medio de proteína de 0,3 ± 0,2 g/100 mL y niveles bajos de grasa (0,8-2 g/100 mL). De las 24 marcas, sólo 8 tienen cantidades añadidas de calcio, y únicamente 5 de éstas contienen además vitamina D. El porcentaje de energía proporcionada por las proteínas es <3% en la mayoría de los casos.

En el caso de las 22 marcas de bebidas de almendras se trata de bebidas hipocalóricas e hipoproteicas en comparación con la leche de vaca o la fórmula infantil. El aporte calórico medio es de 40,2 ± 14,3 kcal/100 mL, y ≤60 kcal/100 mL en 19

de las 22 marcas estudiadas. El contenido proteico es de 0,3-1,6 g/100 mL. El contenido de hidratos de carbono es intermedio entre las bebidas de soja y arroz. De las 22 marcas, sólo 5 están suplementadas con calcio y vitamina D.

El grupo de horchata de chufa, avena, coco y bebidas misceláneas está formado por 57 marcas. El contenido calórico medio es de 44,5 ± 9,2 kcal/100 mL, principalmente a expensas de los hidratos de carbono y, en menor grado, de grasas. El contenido medio de proteínas es bajo, pero no tanto como el de las bebidas de arroz. Sólo 13 de estas 57 bebidas están suplementadas con calcio y vitamina D. Como se muestra en la tabla 2, el grupo de 6 bebidas de coco tiene un contenido muy bajo de calorías (valor promedio de 33,8 ± 15,1 kcal/100 mL) y un contenido de proteínas similar al de las bebidas de arroz (0,2 ± 0,2 g/100 mL). El grupo mixto de bebidas incluye 15 marcas. La composición de las 12 bebidas mixtas que contienen arroz tiene un mayor contenido de calorías, a expensas de los hidratos de carbono y, en menor medida, de las proteínas que las bebidas de avena mezcladas.

### Contenido en energía de las bebidas vegetales

Las horchatas de chufa y las bebidas de arroz son las BV con mayor contenido energético. El resto de los grupos de BV tienen un valor medio <50 kcal/mL. Las bebidas de almendras y las bebidas de coco tienen un contenido medio de 40 y 33 kcal/100 mL, respectivamente. Sólo las bebidas mixtas, la mayoría de las cuales contienen arroz, presentan un mayor contenido calórico.

**TABLA 3**

**Contenido en energía, hidratos de carbono, azúcares, lípidos, proteínas, fibra, sal, calcio y vitamina D de 24 bebidas de arroz**

Marca	Características	kcal	Hidratos de carbono (g/100 mL)	Azúcares (g/100 mL)	Lípidos (g/100 mL)	Saturadas/ monoinsaturadas/ poliinsaturadas (g/100 mL)	Proteínas (g/100 mL)	Fibra (g/100 mL)	Sal (g/100 mL)	Calcio (mg/100 mL)	Vitamina D (µg/100 mL)	Otras vitaminas
Alpro		49	9,8	6,7	1	0,1/-/-	0,1	0	0,08	120	0,75	B <sub>12</sub> : 0,38 µg/100 mL
Amandín Organic		62	13	5,3	0,8	0,1/0,6/0,1	0,6	0,5	0,06			
Bio Gerblé		63	13	7,1	1	0,1/0,7/0,1	0,4	0,1	0,10			
Carrefour Arroz	Calcio	54	11	6	1	<0,1/-/-	0,4		0,10	120		
Finestra sul cielo		63	13,3	6,6	1	0,1/0,3/0,6	0,2	0,2	0,10			
Joya		57	12	2,8	0,8	0,1/0,2/0,5	0,2	0,3	0,10			
Lima		52	10,8	7,9	0,9	0,1/0,7/0,1	0,1	0,1	0,10			
Milbona		47	9,7	6,5	0,9	0,1/-/-	0,1		0,06	120	0,75	
Monsoy		55	11	8	1	0,1/0,3/0,6	0,3	0,2	0,07			
Probio Rice	Vainilla	55	10,5	7	1,1	0,1/-/-	0,4	0,7	0,10			
Rice Dream		47	9,4	4	1	0,1/-/-	0,1	0,1	0,03			
Rice Dream	Calcio	63	13,3	6,6	1	0,1/-/-	0,2	0,2	0,12	120	0,75	
Sorianatural		50	9,4	4,3	1	0,1/0,6/0,2	0,8	0,12	0,25			
Scotti		61	13,1	8,5	0,9	0,2/-/-	0,2		0,10			
Scotti	Cacao	68	14,2	10,4	0,8	0,3/-/-	0,5		0,10			
Scotti	Calcio	61	13,1	8,5	0,9	0,2/-/-	0,2		0,10	120		
Special Line Rice		67	14	11	0,8	0/-/-	0,7	0,12	0,09	120	0,75	A: 120 µg/100 mL
Special Line Rice	Cacao	55	12	4,6	0,8	0,1/-/-	0,5		0,12			
Vegetalia		54	11	7,1	1	0,1/0,3/0,6	0,3	0,2	<0,10			
Vitariz Alinor		55	10,5	7	1,1	0,1/-/-	0,7	0,4	0,10			
Vitariz Alinor	Cacao	67	11	8	2	0,7/-/-	0,7	1	0,10			
Vitariz Alinor	Calcio	55	10,5	7	1,1	0,1/-/-	0,4	0,7	0,10	120		
Vivesoy		49	9,7	7,1	1	0,1/-/-	0,2	0,06	0,06	60	0,38	
Yosoy		55	11,2	4,7	1	0,1/0,3/0,6	0,3	0,1	0,07			

**Contenido en proteínas de las bebidas vegetales**

Las BV con menor contenido proteico medio (g de proteínas/100 mL) son las de arroz (0,3 ± 0,2) y las de coco (0,2 ± 0,2), seguidas de las bebidas misceláneas y mixtas. Las BV con mayor contenido proteico son las de soja (3,1 ± 0,4). Las bebidas de avena (0,9 ± 0,3) y de almendras (0,8 ± 0,3) tienen una concentración media intermedia.

Su empleo de forma mayoritaria en lactantes y niños pequeños en sustitución de la fórmula infantil o de la leche de vaca produce fallo de medro y raquitismo<sup>9-11</sup>, por los motivos expuestos a continuación.

En relación con el fallo de medro, debe recordarse que, a pesar de que la bebida de soja contiene más proteínas, el valor nutricional de la proteína de soja está limitado por el bajo contenido en metionina y cisteína, con un valor en la puntuación del aminoácido indispensable digestible (DIASS) <90,6%, basado en el valor biológico y la digestibilidad del llamado aminoácido ileal verdadero<sup>12</sup>. El aislado de proteína de arroz también tiene un valor DIASS del 37,1%<sup>13</sup>. En relación con el resto de las plantas utilizadas como BV, no hay información disponible sobre el DIASS de sus proteínas. Sin embargo, se conoce el valor de la puntuación de aminoácidos corregida por la digestibilidad de la proteína (PDCAAS). Los valores de PDCAAS de las materias primas utilizadas en algunas BV comerciales son:

67,7% (quinoa), 63-66% (cáñamo), 45-60% (avena), 54% (arroz) y 30% (almendra)<sup>14</sup>. Por tanto, la fórmula infantil, la leche y otros productos lácteos tienen una proteína de mayor valor biológico que las BV, incluidas las bebidas de soja.

En cuanto al raquitismo, los motivos por los que una dieta rica en bebida de soja no fortificada es un factor condicionante de este trastorno están vinculados con el calcio y la vitamina D. Así, en relación con el calcio añadido, depende del tipo de compuesto cálcico. El fosfato tricálcico, que es la forma de sal más empleada, se absorbe en un 75% frente al calcio de la leche de vaca, mientras que el carbonato cálcico tiene una mejor absorción<sup>15</sup>. Por otro lado, el tratamiento térmico de las bebidas de soja comerciales precipita el calcio<sup>16</sup>, motivo por el que hay una gran diferencia en el contenido cálcico según se agite o no la muestra<sup>17</sup>. Por otro lado, cuando se especifica el tipo de vitamina D añadido, es vitamina D<sub>2</sub>, cuya efectividad es menor que la de la vitamina D<sub>3</sub><sup>18</sup>. De las 54 marcas estudiadas, sólo 23 (42,5%) están suplementadas con calcio y vitamina D.

La principal consecuencia nutricional del consumo de bebidas de arroz en lactantes en vez de fórmula infantil es la desnutrición proteica, o kwashiorkor, con los datos clínicos de hipoalbuminemia, edemas y exantema, situación documentada en numerosos casos<sup>19-25</sup>. El kwashiorkor es una causa conocida de desnutrición en los países en vías de desarrollo; sin embargo, es excepcional en los países desarrollados. La causa del kwashiorkor es el contenido calórico de las bebidas de arroz semejante al de la fórmula infantil (60-70 kcal/100 mL), pero con muy bajo contenido en proteínas (0,1-0,8 g/100 mL), lo que condiciona que las proteínas supongan un 2,4 ± 1,4 de las calorías, cifra sensiblemente inferior al porcentaje proteico que aporta la leche materna (5-6%) o la fórmula infantil (7-9%)<sup>26</sup>. En contraste con estos datos, los niños que desarrollan marasmo tienen una deficiencia de ingesta de energía<sup>27</sup>. Por otra

parte, el aporte calórico aceptable se debe al contenido en hidratos de carbono. Finalmente, debe señalarse que el contenido bajo en proteínas de las bebidas de arroz no es uniforme. Así, 7 de las 21 bebidas contienen ≥0,5 g de proteína/100 mL, tal como se puede observar en la tabla 3.

## Contenido en hidratos de carbono y azúcares libres de las bebidas vegetales

Las bebidas con mayor aporte de hidratos de carbono (g/100 mL) son las de arroz (11,5 ± 1,5), horchata de chufa (11,4 ± 4,7) y avena (7,5 ± 1,7).

En la mayoría de las BV, más del 70% de hidratos de carbono son azúcares. Según el Reglamento 1169/2011 de la Unión Europea sobre etiquetado nutricional<sup>28</sup>, el término «azúcares» se refiere a monosacáridos y disacáridos, excluidos los almidones y los polialcoholes. Según la directriz de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre «Ingesta de azúcares para adultos y niños» (2015)<sup>29</sup>, el consumo de azúcares libres debería ser inferior al 10% de la ingesta calórica total (ICT), y una reducción por debajo del 5% de la ICT produciría beneficios adicionales para la salud.

Se ha calculado el aporte de azúcares libres a partir de la ingesta de 400 mL de BV como posible cantidad de consumo diaria. Para una ingesta calórica media en niños de 3-14 años de edad (1.200-2.000 kcal/día), el 5% de ICT supondría 15-25 g/día de azúcares libres.

En la tabla 4 se indica el contenido de hidratos de carbono totales y de azúcares libres en 100 mL de cada grupo de BV, y el número de marcas que contienen más de 4 g/100 mL de estos

**TABLA 4**

### Contenido medio en hidratos de carbono, azúcares y número de marcas con contenido en azúcares >4 g/100 mL

Bebidas vegetales	N.º de marcas	Hidratos carbono, g/100 mL (rango)	Azúcares, g/100 mL (rango)	N.º de marcas con azúcares >4 g/100 mL (%)
Soja	54	4,3 ± 2,9 (0,1-11,8)	2,3 ± 4,1 (0,1-11)	15/39 (38,4)
Arroz	24	11,5 ± 1,5 (9,4-14,2)	6,4 ± 2,9 (2,8-11)	23/24 (95,8)
Almendras	22	4,4 ± 2,5 (0,1-10,5)	3,7 ± 2,6 (0,1-10,5)	6/22 (27,3)
Avena	31	7,5 ± 1,7 (4,4-11)	5,1 ± 2,2 (0,7-8,7)	23/31 (74,2)
Horchata de chufa	8	11,4 ± 4,7 (3,3-15,6)	8,7 ± 5,1 (1,7-14,7)	6/8 (75)
Coco	6	4,3 ± 2,5 (2-9,1)	3,9 ± 2 (0,1-7,4)	1/6 (16,7)
Miscelánea	12	6,0 ± 3 (2,2-10,5)	4,3 ± 1,1 (0,3-8,7)	6/12 (50)
Mixtas	15	10,7 ± 2,7 (5,2-14,5)	5,0 ± 3,4 (3,8-8,9)	14/15 (93,3)

azúcares. Según el estudio de Mataix<sup>5</sup>, de las 172 BV estudiadas, 94 (54,6%) contienen más de 4 g/100 mL de azúcares libres, 57 (33,1%) más de 6 g/100 mL y 28 (16,2%) más de 8 g/100 mL. Las conclusiones de dicho estudio son las siguientes:

1. La ingesta diaria de 400 mL de BV supone una ingesta de azúcares libres superior a la recomendada por la OMS para niños pequeños (15 g/día). Así, casi el 55% de las BV contiene más de 4 g/100 mL, equivalente a 16 g/400 mL. Las BV con mayor cantidad de azúcares libres son las horchatas, las de arroz, las mixtas (la mayoría con arroz) y las de avena.
2. La ingesta diaria de 400 mL de BV puede suponer una ingesta de azúcares libres superior a la recomendada por la OMS también para adolescentes (25 g/día). Así el 33% de las BV comercializadas en España contiene >6 g/100 mL, lo que supondría 24 g/día de azúcares libres.
3. Hay 28 BV con más de 8 g/100 mL, cuya ingesta de 200 mL supondría ya 16 g de azúcares libres (superior a la cantidad recomendada en el niño pequeño), y 400 g aportarían 32 g de azúcares libres.

En resumen, el contenido en glucosa, fructosa y sacarosa en las BV supone un aporte sustancial al total de azúcares libres, que puede ser superior a la cantidad recomendada por la OMS.

## Contenido en lípidos de las bebidas vegetales

Con respecto a las grasas, sólo las bebidas de soja tienen un predominio de ácidos grasos poliinsaturados, pero su contenido de grasa en general es muy bajo ( $1,8 \pm 0,4$  g/100 mL) en comparación con el contenido de grasa total recomendado de 2,8-3,9 g/100 mL en las fórmulas infantiles<sup>30</sup>, equivalente a aproximadamente el 40-54% del contenido de energía, similar a los valores presentes en la leche humana. En las bebidas de almendras, las grasas predominantes son los ácidos grasos monoinsaturados, mientras que en las bebidas de coco predominan los ácidos grasos saturados. En todos los casos, los valores medios de contenido de grasa son más bajos que para la fórmula infantil. Así, los valores de contenido lipídico son muy bajos en las bebidas de arroz y las de avena (valor medio: 1 g/100 mL) y bajo en el resto de BV (valor medio: 1,5-2 g/100 mL). Además, no hay información relativa al contenido en ácido linoleico, ácido linolénico o ácido docosahexaenoico (DHA) en las BV.

## Contenido en minerales y vitaminas de las bebidas vegetales

Con respecto a los minerales, son pocas las BV que añaden minerales, aparte del calcio comentado en el caso de las bebidas de soja. Por otra parte, los cationes divalentes, como el zinc, el magnesio y el hierro, están unidos a los fitatos presentes en todas las semillas, lo que reduce su biodisponibilidad<sup>31</sup>. Debe señalarse que en las etiquetas de las bebidas de almendras no consta, por ejemplo, el contenido en cloruros, y su contenido excesivamente bajo (2,4 mg/100 mL en algunos casos)<sup>32</sup>

es el responsable de casos de alcalosis metabólica graves en lactantes<sup>33</sup>. La hipocloremia secundaria a la falta de ingesta generaría una reabsorción renal del bicarbonato para permitir la reabsorción concomitante de sodio. Así, en ausencia del anión cloruro, el catión sodio debe ser reabsorbido con otro anión y, como no hay otro anión disponible, debe ser el bicarbonato el que se reemplaza por el cloruro. La reabsorción de sodio condiciona una pérdida de potasio por la orina y, por tanto, la aparición de hipopotasemia y poliuria.

Los tratamientos de procesamiento para preparar las BV, como el descascarillado, el escaldado, la molienda en caliente y el tratamiento a temperatura muy elevada, podrían causar la pérdida de vitaminas<sup>34</sup>. En este sentido, la vitamina C es muy termosensible, por lo que las bebidas vegetales sometidas a calor difícilmente pueden tener valores adecuados de ácido ascórbico. A este respecto, se ha descrito un caso de escorbuto en un lactante de 11 meses que tomaba bebida de almendras y harina de almendras prescritas por presentar una dermatitis atópica. El escorbuto le provocó fracturas de fémur, fallo de medro y regresión motora<sup>35</sup>.

Por tanto, la adición de minerales y vitaminas después del procesamiento es importante, aunque insuficiente. De las 172 BV estudiadas, se agregaron calcio y/o vitamina D en más de la mitad, y se añadieron otros minerales y vitaminas en sólo 43 casos.

## ¿Tiene sentido emplear bebidas vegetales como alimentos hipoproteicos o aptoproteicos en los errores innatos del metabolismo de proteínas?

A modo de resumen se podría afirmar que las bebidas de arroz son las BV más útiles en los EIM de proteínas por su menor contenido proteico. No obstante, su concentración es bastante desigual y no es fiable sin ver la etiqueta. Así, 7 de las 24 marcas contienen  $\geq 0,5$  g de proteínas/100 mL, cantidad que podría ser excesiva en algunos casos. Por otro lado, el mayor aporte calórico es a expensas de los hidratos de carbono, pero sobre todo de azúcares libres, por lo que no son recomendables. El otro tipo de bebidas con menor contenido en proteínas que podrían ser útiles teóricamente son las de coco, pero no son aconsejables por su menor contenido calórico y su mayor porcentaje de ácidos grasos saturados. En cuanto a la horchata de chufa, su contenido proteico es algo mayor, pero su contenido en azúcares libres no la hace recomendable como bebida de uso frecuente. Las bebidas de soja se desaconsejan por su elevado contenido proteico. Las bebidas de almendras y de avena contienen cantidades intermedias de proteínas, por lo que pueden ser útiles en algunos casos. Debe destacarse que se desconoce el contenido de ácidos grasos esenciales en las BV. Asimismo, la mayoría de las BV no están suplementadas en minerales y vitaminas. En resumen, no hay ningún tipo de BV con una composición adecuada para la nutrición complementaria adecuada en los pacientes con EIM de proteínas.

Una alternativa razonable a las BV en los EIM de proteínas debe contener una mayor cantidad de lípidos, con cantidades adecuadas de ácidos linoleico y linolénico, DHA y ácido araquidónico, una cantidad suficiente de hidratos de carbono, pero con escaso contenido en azúcares libres, así como vitaminas liposolubles e hidrosolubles y minerales.

En conclusión, las BV no son útiles como alimentos hipoproteicos o aptoproteicos en el tratamiento nutricional de los EIM, a pesar de su escaso contenido proteico, debido a su elevado contenido en azúcares libres, insuficiente cantidad de lípidos, escaso contenido en ácidos grasos esenciales y no estar suplementadas en minerales y vitaminas de acuerdo con los requerimientos en la infancia y la adolescencia. ■

## Bibliografía

- Saudubray JM, García-Cazorla A. Clinical approach to inborn errors of metabolism in Pediatrics. En: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. Inborn metabolic diseases, 6.ª ed. Berlín: Springer, 2016; 3-69.
- Pérez B, Ugarte M, Ruiz L. Bases moleculares de las enfermedades metabólicas hereditarias. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas, 4.ª ed. Madrid: Ergon, 2014; 69-120.
- Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid: Ergon, 2015.
- Vitoria I, Rausell D, Lahuerta S, Dalmau J. Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias en un hospital comarcal. Acta Pediatr Esp. 2013; 71(2): 47-53.
- Mataix J. Tratado de nutrición y alimentación. Madrid: Ergon, 2009.
- Vitoria I, Moreno JM, Dalmau J. Errores dietéticos en el lactante: las bebidas vegetales. Acta Pediatr Esp. 2015; 73: 195-202.
- Vitoria I. The nutritional limitations of plant-based beverages in infancy and childhood. Nutr Hosp. 2017; 34: 1.205-1.214.
- Vitoria I, Arias T, Correcher P. Recomendaciones de la OMS sobre ingesta de azúcares libres y contenido en azúcares de las bebidas vegetales. Quizás no son bebidas tan saludables. XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 2018.
- Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, Hall DE. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. Pediatrics. 2001; 107: 46E.
- Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. Pediatr Allergy Immunol. 2004; 15: 566-569.
- Imataka G, Mikami T, Yamanouchi H, Kano K, Eguchi M. Vitamin D deficiency rickets due to soybean milk. J Paediatr Child Health. 2004; 40: 154-155.
- Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAO Expert Consultation. Auckland: FAO Food and Nutrition, 31 March-2 April, 2011.
- Rutherford SM, Fanning AC, Miller BJ, Moughan PJ. Protein digestibility-corrected amino acid scores and digestible indispensable amino acid scores differentially describe protein quality in growing male rats. J Nutr. 2015; 145: 372-379.
- Mäkinen OE, Wanhalinna V, Zannini E, Arendt EK. Foods for special dietary needs: non-dairy plant-based milk substitutes and fermented dairy-type products. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016; 56: 339-349.
- Zhao Y, Martin BR, Weaver CM. Calcium bioavailability of calcium carbonate fortified soy milk is equivalent to cow's milk in young women. J Nutr. 2005; 135: 2.379-2.382.
- Pathomrungsinyounggul P, Grandison AS, Lewis MJ. Effects of calcium chloride and sodium hexametaphosphate on certain chemical and physical properties of soymilk. J Food Sci. 2007; 72: 428E-434E.
- Heaney RP, Rafferty K. The settling problem in calcium-fortified soy bean drinks. J Am Diet Assoc. 2006; 106: 1.753.
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D<sub>2</sub> is much less effective than vitamin D<sub>3</sub> in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 5.387-5.391.
- Novembre E, Leo G, Cianferoni A, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Severe hypoproteinemia in infant with AD. Allergy. 2003; 58: 88-89.
- Katz KA, Mahlberg MJ, Honig PJ, Yan AC. Rice nightmare: kwashiorkor in 2 Philadelphia-area infants fed rice dream beverage. J Am Acad Dermatol. 2005; 52(5 Supl 1): 69-72.
- Tierney EP, Sage RJ, Shwayder T. Kwashiorkor from a severe dietary restriction in an 8-month infant in suburban Detroit, Michigan: case report and review of the literature. Int J Dermatol. 2010; 49: 500-506.
- Diamanti A, Pedicelli S, D'Argenio P, Panetta F, Alterio A, Torre G. Iatrogenic kwashiorkor in three infants on a diet of rice beverages. Pediatr Allergy Immunol. 2011; 22: 878-879.
- Keller MD, Shuker M, Heimall J, Cianferoni A. Severe malnutrition resulting from use of rice milk in food elimination diets for atopic dermatitis. Isr Med Assoc J. 2012; 14: 40-42.
- Fourreau D, Peretti N, Hengy B, Gillet Y, Courtin-Teysse S, Hess L, et al. Complications carentielles suite à l'utilisation de «laits» végétaux, chez des nourrissons de deux mois et demi à 14 mois (quatre cas). Presse Med. 2013; 42: e37-e43.
- Le Louer B, Lemale J, Garcette K, Orzechowski C, Chalvon A, Girardet JP, et al. Conséquences nutritionnelles de l'utilisation de boissons végétales inadaptées chez les nourrissons de moins d'un an. Arch Pediatr. 2014; 21: 483-488.
- Michaels KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. Am J Clin Nutr. 2014; 99: 718S-722S.
- Liu T, Howard RM, Mancini AJ, Weston WL, Paller AS, Drolet BA, et al. Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. Arch Dermatol. 2001; 137: 630-636.
- Regulation (EU) N.º 1169/2011 of the European Parliament and the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) N.º 1924/2006 and (EC) N.º 1925/2006 of the European Parliament and of the Council, and repealing Commission Directive 87/250/EEC, Council Directive 90/496/EEC, Commission Directive 1999/10/EC, Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council, Commission Directives 2002/67/EC and 2008/5/EC and Commission Regulation (EC) N.º 608/2004.
- World Health Organization (WHO). Guideline: Sugars intake for adults and children. Ginebra: WHO, 2015.
- Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Fagundes U, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 41: 584-599.
- Sandberg AS, Carlsson NG, Svanberg U. Effects of inositol tri-, tetra-, penta-, and hexaphosphates on in vitro estimation of iron availability. J Food Sci. 2006; 54: 159-161.
- Avis de l'ANSES relatif à l'adaptation d'une boisson instantanée aux amandes à l'alimentation d'un enfant de douze mois, en termes de composition et de conditions d'emploi. Disponible en: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0073.pdf> Consultado el 16-11-18
- Mesa O, González JL, García Nieto V, Romero S, Marrero C. Alcalosis metabólica de origen dietético en un lactante. An Pediatr (Barc). 2009; 70: 370-373.
- Sethi S, Tyagi SK, Anurag RK. Plant-based milk alternatives an emerging segment of functional beverages: a review. J Food Sci Technol. 2016; 53: 3.408-3.423.
- Vitoria I, López B, Gómez J, Torres C, Guasp M, Calvo I, et al. Improper use of a plant-based vitamin C-deficient beverage causes scurvy in an infant. Pediatrics. 2016; 137: e20152781.

# Acta

## PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA  
AÚN MÁS ACCESIBLE

síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/  
ActaPediatica

**ENTRA EN**

[www.actapediatrica.com](http://www.actapediatrica.com)

y regístrate gratuitamente

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Rotarix suspensión **oral** en aplicador **oral** precargado. Rotarix suspensión **oral** en tubo dosificador. Rotarix suspensión **oral** en tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción. Vacuna antirrotavirus, viva. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (1,5 ml) contiene: Cepa de rotavirus humano R1X4414 (vivos, atenuados)\* no menos de 10<sup>6,0</sup> CCID<sub>50</sub>. \* Producido en células Vero. Excipientes con efecto conocido. Este producto contiene 1.073 mg de sacarosa (ver sección 4.4). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión **oral**. Rotarix es un líquido transparente e incoloro. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Rotarix está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a una infección por rotavirus (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1). El uso de Rotarix debería estar basado en las recomendaciones oficiales. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología El esquema de vacunación consta de dos dosis. La primera dosis debe ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La pauta de vacunación debería ser administrada preferentemente antes de las 16 semanas de edad, pero debe estar finalizada a las 24 semanas de edad. Rotarix se puede administrar con la misma posología a niños prematuros de 27 semanas o más de gestación (ver secciones 4.8 y 5.1). En ensayos clínicos, se ha observado raramente que se escupa o regurgite la vacuna y en tales circunstancias, no se administró ninguna dosis de sustitución. Sin embargo, en el caso improbable de que un niño escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, se puede administrar una única dosis de sustitución en la misma visita. Se recomienda que los lactantes que reciben una primera dosis de Rotarix completen el régimen de 2 dosis con Rotarix. No hay datos sobre la seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando se administra Rotarix como primera dosis y otra vacuna antirrotavirus como segunda dosis o viceversa. **Población pediátrica** No se debe utilizar Rotarix en niños mayores de 24 semanas de edad. **Forma de administración** Rotarix es sólo para uso **oral**. **Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.** Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna de rotavirus. Historia de invaginación intestinal. Sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal que podría predisponer a una invaginación intestinal. Sujetos con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) (ver sección 4.8). Se debe posponer la administración de Rotarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Se debe posponer la administración de Rotarix en sujetos que padezcan diarrea o vómitos. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se recomienda que la vacunación vaya precedida de una revisión de la historia clínica, en particular respecto a las contraindicaciones, y de una exploración física. No hay datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix en lactantes con trastornos gastrointestinales o con retraso en el crecimiento. La administración de Rotarix debería ser considerada con precaución en estos niños cuando, en opinión de su médico, la no administración de la vacuna entrañe un riesgo mayor. A modo de precaución, los profesionales sanitarios deben hacer un seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal grave, vómitos persistentes, heces con sangre, sensación de repleción abdominal, y/o fiebre alta) puesto que los resultados de los estudios observacionales de seguridad indican un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación frente a rotavirus (ver sección 4.8). Se debe advertir a los padres/tutores que notifiquen inmediatamente estos síntomas al profesional sanitario. Para sujetos con predisposición a la invaginación intestinal, ver sección 4.3. No se espera que las infecciones asintomáticas y ligeramente sintomáticas producidas por el VIH afecten a la seguridad o a la eficacia de Rotarix. Un ensayo clínico realizado en un número limitado de niños VIH positivos asintomáticos o ligeramente sintomáticos, no mostró problemas de seguridad aparentes (ver sección 4.8). Se deben valorar cuidadosamente los potenciales beneficios y riesgos de la vacunación antes de la administración de Rotarix a niños que padecen o se piensa que pueden padecer una inmunodeficiencia. Se sabe que el virus vacunal se excreta en heces después de la vacunación con un máximo de excreción alrededor del día 7. Se han detectado partículas del antígeno viral por ELISA en un 50% de las heces tras la primera dosis de la formulación liofilizada de Rotarix y en un 4% de las heces después de la segunda dosis. Cuando se analizaron estas heces respecto a la presencia de la cepa vacunal, sólo un 17% fueron positivas. En dos ensayos comparativos controlados, la eliminación de la cepa vacunal después de la vacunación con la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la observada después de la vacunación con la formulación liofilizada de Rotarix. Se han observado casos de transmisión del virus vacunal excretado a contactos seronegativos de sujetos vacunados sin que se produzca ningún síntoma clínico. Rotarix debe administrarse con precaución a individuos que sean contactos próximos de sujetos inmunodeficientes, tales como sujetos con enfermedades cancerosas, o que sufran algún tipo de inmunodeficiencia o que reciban tratamiento inmunosupresor. Los contactos de niños recientemente vacunados deben cuidar su higiene personal (p.ej. lavarse las manos después de cambiar los pañales). Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños prematuros de  $\leq 28$  semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. Puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1). Actualmente se desconoce el alcance de la protección que podría proporcionar Rotarix frente a otras cepas de rotavirus que no han circulado en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos a partir de los que se han derivado los resultados de eficacia fueron realizados en Europa, América Central y del Sur, África y Asia (ver sección 5.1). Rotarix no protege frente a la gastroenteritis producida por otros patógenos distintos de rotavirus. No hay datos disponibles sobre el uso de Rotarix en profilaxis post-exposición. **Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.** Esta vacuna contiene sacarosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben usar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Rotarix puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna antidifteria, antitetánica y antipertussis de célula completa (DTPw), vacuna antidifteria, antitetánica y antipertussis acelular (DTPa), vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI), vacuna antihpatitis B (VHB), vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C. Los ensayos clínicos demuestran que no se ven afectados las respuestas inmunitarias ni los perfiles de seguridad de las vacunas administradas. La administración concomitante de Rotarix con la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) no modifica la respuesta inmunitaria de los antígenos de polio. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavirus, en un ensayo clínico con más de 4.200 pacientes que recibieron Rotarix concomitantemente con VPO se demostró que se mantiene la protección clínica frente a gastroenteritis grave por rotavirus. No hay que restringir la ingesta de alimentos o líquidos por parte del lactante, ni antes ni después de la vacunación. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Rotarix no está destinada para su administración en adultos. No hay datos de su administración durante el embarazo ni durante la lactancia. En base a la evidencia generada en ensayos clínicos, la lactancia materna no reduce la protección frente a la gastroenteritis por rotavirus conferida por Rotarix. Por tanto, puede continuarse la lactancia materna durante el período de vacunación. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de los ensayos clínicos realizados tanto con la formulación liofilizada como con la formulación líquida de Rotarix. En un total de cuatro ensayos clínicos, se administraron aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix a aproximadamente 1.900 lactantes. Estos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada. En un total de veintitrés ensayos clínicos, se administraron aproximadamente 106.000 dosis de Rotarix (formulación liofilizada o líquida) a aproximadamente 51.000 lactantes. En tres ensayos clínicos controlados frente a placebo (Finlandia, India y Bangladés), en los que Rotarix se administró sola (la administración de las vacunas pediátricas sistemáticas fue escalonada), la incidencia y la gravedad de los acontecimientos solicitados recogidos 8 días después de la vacunación, diarrea, vómitos, pérdida de apetito, fiebre, irritabilidad y tos/goteo nasal no fueron significativamente diferentes en el grupo que recibió Rotarix cuando se comparó con el grupo que recibió placebo. No se observó un aumento en la incidencia o la gravedad de estos acontecimientos tras la administración de la segunda dosis. En un análisis conjunto de diecisiete ensayos clínicos controlados frente a placebo (Europa, Norteamérica, Latinoamérica, Asia, África), incluyendo ensayos en los que Rotarix fue coadministrada con vacunas pediátricas sistemáticas (ver sección 4.5), se consideró que las siguientes reacciones adversas (recogidas 31 días después de la vacunación) estaban posiblemente relacionadas con la vacunación. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo a la siguiente frecuencia: Las frecuencias se notifican como sigue: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ) Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ) Muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, flatulencia
	Muy raras	Invaginación intestinal (ver sección 4.4)
	Frecuencia no conocida*	Hematoquecia
	Frecuencia no conocida*	Gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en niños con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Irritabilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida*	Apnea en lactantes prematuros de $\leq 28$ semanas de gestación (ver sección 4.4)

\*Debido a que estos acontecimientos se notificaron espontáneamente, no es posible estimar su frecuencia de forma fiable. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Invaginación intestinal** Los resultados de los estudios observacionales de seguridad realizados en varios países indican que las vacunas antirrotavirus conllevan un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación. Se han observado hasta 6 casos adicionales por cada 100.000 lactantes en estos países respecto a la incidencia basal de 25 a 101 casos por cada 100.000 lactantes (menores de un año de edad) por año, respectivamente. Se dispone de evidencia limitada de un menor incremento del riesgo tras la segunda dosis. No está claro si, con períodos de seguimiento más prolongados, las vacunas antirrotavirus afectarían a la incidencia global de la invaginación intestinal (ver sección 4.4). **Otras poblaciones especiales. Seguridad en niños prematuros** En un ensayo clínico se administró la formulación liofilizada de Rotarix a 670 niños prematuros de 27 a 36 semanas de edad gestacional y se administró placebo a 339. La primera dosis se administró a las 6 semanas después de nacer. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los niños que recibieron Rotarix frente al 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otros efectos adversos fueron similares en los niños que recibieron Rotarix y en los que recibieron placebo. No se notificó ningún caso de invaginación intestinal. **Seguridad en niños con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)** En un ensayo clínico se administró la formulación liofilizada de Rotarix o placebo a 100 niños con infección por VIH. El perfil de seguridad fue similar entre los niños que recibieron Rotarix y los que recibieron placebo. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es) **4.9 Sobredosis.** Se han notificado algunos casos de sobredosis. En general, el perfil de acontecimientos adversos notificado en esos casos fue similar al observado tras la administración de la dosis recomendada de Rotarix. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas frente a la diarrea por rotavirus, código ATC: J07BH01. **Eficacia protectora de la formulación liofilizada** En los ensayos clínicos, se demostró la eficacia frente a la gastroenteritis producida por los genotipos más comunes de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]. Además, se ha demostrado la eficacia frente a los genotipos poco comunes de rotavirus G8P[4] (gastroenteritis grave) y G12P[6] (cualquier forma de gastroenteritis). Estas cepas circulan actualmente por todo el mundo. Se han realizado ensayos clínicos en Europa, Latinoamérica, África y Asia para evaluar la eficacia protectora de Rotarix frente a cualquier gastroenteritis y frente a gastroenteritis grave por rotavirus. La gravedad de la gastroenteritis se definió de acuerdo a dos criterios diferentes: - La escala de 20 puntos de Vesikari, que evalúa el cuadro clínico de gastroenteritis por rotavirus de forma completa teniendo en cuenta la gravedad y la duración de la diarrea y los vómitos, la intensidad de la fiebre y la deshidratación, así como la necesidad de tratamiento. - La definición de caso clínico según el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La protección clínica se evaluó en la cohorte PP para la eficacia, que incluye a todos los sujetos de la cohorte PP para la seguridad que entraron en el periodo correspondiente de seguimiento de la eficacia. **Eficacia protectora en Europa** Un ensayo clínico realizado en Europa evaluó la administración de Rotarix de acuerdo a diferentes esquemas europeos (2, 3 meses; 2, 4 meses; 3, 4 meses; 3, 5 meses) en 4.000 sujetos. Tras dos dosis de Rotarix, la eficacia protectora de la vacuna observada durante el primer y el segundo año de vida se presenta en la siguiente tabla:

	1 <sup>er</sup> año de vida Rotarix N=2.572 Placebo N=1.302	2 <sup>o</sup> año de vida Rotarix N=2.554 Placebo N=1.294		
<b>Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a gastroenteritis grave por rotavirus [IC 95%]</b>				
Genotipo	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus	Gastroenteritis grave por rotavirus <sup>1</sup>	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus	Gastroenteritis grave por rotavirus <sup>1</sup>
G1P[8]	95,6 [87,9-98,8]	96,4 [85,7-99,6]	82,7 [67,8-91,3]	96,5 [86,2-99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0-94,4]	74,7* [<0,0-99,6]	57,1 [<0,0-82,6]	89,9 [9,4-99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5-99,8]	100 [44,8-100]	79,7 [<0,0-98,1]	83,1* [<0,0-99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5-97,9]	100 [64,9-100]	69,6* [<0,0-95,3]	87,3 [<0,0-99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1-88,5]	94,7 [77,9-99,4]	70,5 [50,7-82,8]	76,8 [50,8-89,7]
Cepas con genotipo P[8]	88,2 [80,8-93,0]	96,5 [90,6-99,1]	75,7 [65,0-83,4]	87,5 [77,8-93,4]
Cepas de rotavirus circulantes	87,1 [79,6-92,1]	95,8 [89,6-98,7]	71,9 [61,2-79,8]	85,6 [75,8-91,9]
<b>Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren atención médica [IC 95%]</b>				
Cepas de rotavirus circulantes	91,8 [84,96-93,3]		76,2 [63,0-85,0]	
<b>Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización [IC 95%]</b>				
Cepas de rotavirus circulantes	100 [81,8-100]		92,2 [65,6-99,1]	

† La gastroenteritis grave se definió como  $\geq 11$  puntos en la escala Vesikari. \* Estadísticamente no significativo ( $p \geq 0,05$ ). Estos datos se deben interpretar con cautela. La eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente junto con la gravedad de la enfermedad, alcanzando el 100% (IC 95%: 84,7-100) para puntuaciones  $\geq 17$  puntos en la escala Vesikari. **Eficacia protectora en América Latina** Un ensayo clínico realizado en Latinoamérica evaluó Rotarix en más de 20.000 sujetos. La gravedad de la gastroenteritis (GE) se definió de acuerdo a los criterios de la OMS. La eficacia protectora de la vacuna frente a gastroenteritis grave por rotavirus (RV) que requirió hospitalización y/o rehidratación en un centro médico y la eficacia genotipo-específica de la vacuna después de dos dosis de Rotarix se presentan en la siguiente tabla:

Genotipo	Gastroenteritis grave por rotavirus <sup>†</sup> (1 <sup>er</sup> año de vida) Rotarix N=9.009 Placebo N=8.858	Gastroenteritis grave por rotavirus <sup>†</sup> (2 <sup>o</sup> año de vida) Rotarix N=7.175 Placebo N=7.062
	Eficacia (%) [IC 95%]	Eficacia (%) [IC 95%]
Todas las GE por RV	84,7 [71,7-92,4]	79,0 [66,4-87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1-98,4]	72,4 [34,5-89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3-99,7]	71,9* [<0,0-97,1]
G4P[8]	50,8#* [<0,0-99,2]	63,1 [0,7-88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7-98,9]	87,7 [72,9-95,3]
Cepas con genotipo P[8]	90,9 [79,2-96,8]	79,5 [67,0-87,9]

† La gastroenteritis grave por rotavirus se definió como un episodio de diarrea con o sin vómitos que requirió hospitalización y/o rehidratación en un centro médico (criterio de la OMS). \* Estadísticamente no significativo ( $p \geq 0,05$ ). Estos datos se deben interpretar con cautela. # El número de casos, sobre los que se basaban los estimados de eficacia frente a G4P[8], era muy pequeño (1 caso en el grupo de Rotarix y 2 casos en el grupo placebo). Un análisis conjunto de los resultados de cinco ensayos de eficacia\*, ha mostrado una eficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1-91,1) frente a gastroenteritis grave por rotavirus (escala de Vesikari  $\geq 11$ ) causada por rotavirus del genotipo G2P[4], durante el primer año de vida. \* En estos ensayos, la eficacia estimada y los intervalos de confianza fueron respectivamente: 100% (IC 95%: -1.858,0-100), 100% (IC 95%: 21,1-100), 45,4% (IC 95%: -81,5-86,6), 74,7 (IC 95%: -386,2-99,6). No se dispone de un valor estimado de la eficacia para el ensayo que falta. **Eficacia protectora en África** Un ensayo clínico realizado en África (Rotarix: N=2.974; placebo: N=1.443) evaluó la administración de Rotarix aproximadamente a las 10 y 14 semanas de edad (2 dosis) o a las 6, 10 y 14 semanas de edad (3 dosis). La eficacia de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus durante el primer año de vida fue del 61,2% (IC 95%: 44,0-73,2). La eficacia protectora de la vacuna (dosis agrupadas) observada frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a la gastroenteritis grave por rotavirus se presenta en la siguiente tabla:

Genotipo	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443	Gastroenteritis grave por rotavirus <sup>†</sup> Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443
	Eficacia (%) [IC 95%]	Eficacia (%) [IC 95%]
G1P[8]	68,3 [53,6-78,5]	56,6 [11,8-78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6-73,0]	83,8 [9,6-98,4]
G3P[8]	43,4* [<0,0-83,7]	51,5* [<0,0-96,5]
G8P[4]	38,7* [<0,0-67,8]	63,6 [5,9-86,5]
G9P[8]	41,8* [<0,0-72,3]	56,9* [<0,0-85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7-70,0]	55,5* [<0,0-82,2]
Cepas con genotipo P[4]	39,3 [7,7-59,9]	70,9 [37,5-87,0]
Cepas con genotipo P[6]	46,6 [9,4-68,4]	55,2* [<0,0-81,3]
Cepas con genotipo P[8]	61,0 [47,3-71,2]	59,1 [32,8-75,3]

† La gastroenteritis grave se definió como  $\geq 11$  puntos en la escala Vesikari. \* Estadísticamente no significativo ( $p \geq 0,05$ ). Estos datos se deben interpretar con cautela. **Eficacia mantenida hasta los 3 años de edad en Asia** En un ensayo clínico realizado en Asia (Hong Kong, Singapur y Taiwán) (cohorte total vacunada: Rotarix: N = 5.359; placebo: N = 5.349) se evaluó la administración de Rotarix según esquemas diferentes (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad). Durante el primer año, desde las dos semanas tras la Dosis 2 hasta el primer año de edad, la notificación de gastroenteritis grave por rotavirus producida por los rotavirus salvajes circulantes fue significativamente menor en el grupo Rotarix en comparación con el grupo placebo (0,0% frente a 0,3%), con una eficacia vacunal del 100% (IC 95%: 72,2-100). La eficacia protectora de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus hasta los dos años de edad después de dos dosis de Rotarix se presenta en la siguiente tabla:

Eficacia hasta los 2 años de edad Rotarix N= 5.263 Placebo N= 5.256	
Eficacia vacunal (%) frente a la gastroenteritis grave por rotavirus [IC 95%]	
Genotipo	Grave <sup>†</sup>
G1P[8]	100 [80,8-100]
G2P[4]	100* [<0,0-100]
G3P[8]	94,5 [64,9-99,9]
G9P[8]	91,7 [43,8-99,8]
Cepas del genotipo P[8]	95,8 [83,8-99,5]
Cepas de rotavirus circulantes	96,1 [85,1-99,5]

Eficacia vacunal (%) frente a la gastroenteritis por rotavirus que requiere hospitalización y/o rehidratación en un centro médico [IC 95%]	
Cepas de rotavirus circulantes	94,2 [82,2-98,8]

† La gastroenteritis grave se definió como  $\geq 11$  puntos en la escala Vesikari. \* Estadísticamente no significativo ( $p \geq 0,05$ ). Estos datos se deben interpretar con cautela. Durante el tercer año de vida no hubo casos de gastroenteritis grave por rotavirus en el grupo Rotarix (N=4.222) frente a 13 casos (0,3%) en el grupo placebo (N=4.185). La eficacia vacunal fue del 100% (IC 95%: 67,5-100). Los casos de gastroenteritis grave por rotavirus fueron producidos por las cepas de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G9P[8]. La incidencia de gastroenteritis grave por rotavirus asociada a los genotipos individuales fue demasiado baja como para determinar la eficacia. La eficacia frente a la gastroenteritis grave por rotavirus que requiere hospitalización fue del 100% (IC 95%: 72,4-100). **Eficacia protectora de la formulación líquida** Puesto que la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación liofilizada de Rotarix, los niveles de eficacia de la vacuna observados en la formulación liofilizada pueden ser extrapolados a los de la formulación líquida. **Respuesta inmunitaria** El mecanismo inmunológico por el cual Rotarix protege frente a gastroenteritis por rotavirus no está totalmente claro. No se ha establecido una relación entre respuesta de anticuerpos a la vacunación frente a los rotavirus y protección frente a gastroenteritis por rotavirus. La siguiente tabla muestra el porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos frente a rotavirus (títulos de anticuerpos IgA < 20 U/ml) (mediante ELISA) con títulos de anticuerpos IgA séricos antirrotavirus  $\geq 20$  U/ml de uno a dos meses después de la segunda dosis de vacuna o placebo tal y como se ha observado en diferentes ensayos con la formulación liofilizada de Rotarix.

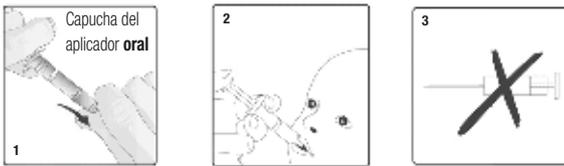
Pauta	Ensayos realizados en	Vacuna		Placebo	
		N	% $\geq 20$ U/ml [IC 95%]	N	% $\geq 20$ U/ml [IC 95%]
2, 3 meses	Francia, Alemania	239	82,8 [77,5-87,4]	127	8,7 [4,4-15,0]
2, 4 meses	España	186	85,5 [79,6-90,2]	89	12,4 [6,3-21,0]
3, 5 meses	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0-97,3]	114	3,5 [1,0-8,7]
3, 4 meses	República Checa	182	84,6 [78,5-89,5]	90	2,2 [0,3-7,8]
2, 3 a 4 meses	Latinoamérica; 11 países	393	77,9% [73,8-81,6]	341	15,1% [11,7-19,0]
10, 14 semanas y 6, 10, 14 semanas (agrupadas)	Sudáfrica, Malawi	221	58,4 [51,6-64,9]	111	22,5 [15,1-31,4]

En tres ensayos comparativos controlados, la respuesta inmunitaria generada por la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la producida por la formulación liofilizada de Rotarix. **Respuesta inmune en niños prematuros** En un ensayo clínico realizado en niños prematuros, nacidos a las 27 semanas o más de gestación, se evaluó la inmunogenicidad de Rotarix en un subgrupo de 147 sujetos y se demostró que Rotarix es inmunogénico en esta población; un mes después de la segunda dosis de la vacuna, el 85,7% (IC 95%: 79,0-90,9) de los sujetos alcanzaron títulos de anticuerpos IgA anti-rotavirus en suero  $\geq 20$ U/ml (por ELISA). **Efectividad** En estudios observacionales, se demostró la efectividad de la vacuna frente a gastroenteritis grave que conlleva hospitalización debida a los genotipos comunes de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8], así como también a los genotipos menos comunes de rotavirus G9P[4] y G9P[6]. Estas cepas están circulando por todo el mundo. **Efectividad tras 2 dosis para prevenir la GERV que conlleva hospitalización.**

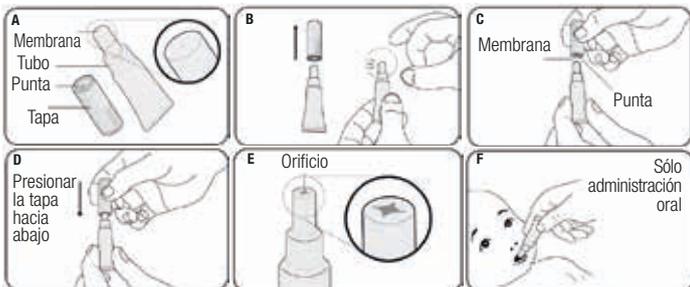
Países Periodo	Rango de edad	N <sup>(1)</sup> (casos/controles)	Cepas	Efectividad % [IC 95%]
<b>Países de renta alta</b>				
Bélgica 2008-2010 <sup>(2)</sup>	< 4 a 3-11 m	160/198	Todas	90 [81-95] 91 [75-97]
	< 4 a 3-11 m	41/53	G1P[8]	95 [78-99]
	< 4 a 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64-94] 83 [11-96] <sup>(3)</sup>
	< 4 a	12/13	G3P[8]	87* [<0-98] <sup>(3)</sup>
Singapur 2008-2010 <sup>(2)</sup>	< 4 a	16/17	G4P[8]	90 [19-99] <sup>(3)</sup>
	< 5 a	136/272 89/89	Todas G1P[8]	84 [32-96] 91 [30-99]
Taiwán 2009-2011	< 3 a	275/1.623 <sup>(4)</sup>	Todas G1P[8]	92 [75-98] 95 [69-100]
EE.UU 2010-2011	< 2 a	85/1.062 <sup>(5)</sup>	Todas G1P[8] G2P[4]	85 [73-92] 88 [68-95] 88 [68-95]
	8-11 m		Todas	89 [48-98]
EE.UU 2009-2011	< 5 a	74/255 <sup>(4)</sup>	G3P[8]	68 [34-85]
<b>Países de renta media</b>				
Bolivia 2010-2011	< 3 a 6-11 m	300/974	Todas	77 [65-84] <sup>(6)</sup> 77 [51-89]
	< 3 a 6-11 m		G9P[8]	85 [69-93] 90 [65-97]
	< 3 a		G3P[8] G2P[4]	93 [70-98] 69 [14-89]
	< 3 a		G9P[6]	87 [19-98]
Brasil 2008-2011	< 2 a	115/1.481	Todas G1P[8] G2P[4]	72 [44-85] <sup>(6)</sup> 89 [78-95] 76 [64-84]

Países Período	Rango de edad	N <sup>(1)</sup> (casos/controles)	Cepas	Efectividad % [IC 95%]
Brasil 2008-2009 <sup>(2)</sup>	< 3 a 3-11 m	249/249 <sup>(5)</sup>	Todas	76 [58-86] 96 [68-99]
	< 3 a 3-11 m	222/222 <sup>(5)</sup>	G2P[4]	75 [57-86] 95 [66-99] <sup>(5)</sup>
El Salvador 2007-2009	< 2 a 6-11 m	251/770 <sup>(5)</sup>	Todas	76 [64-84] <sup>(6)</sup> 83 [68-91]
Guatemala 2012-2013	< 4 a	ND <sup>(7)</sup>	Todas	63 [23-82]
Méjico 2010	< 2 a	9/17 <sup>(5)</sup>	G9P[4]	94 [16-100]
<b>Países de renta baja</b>				
Malawi 2012-2014	< 2 a	81/234 <sup>(5)</sup>	Todas	63 [23-83]

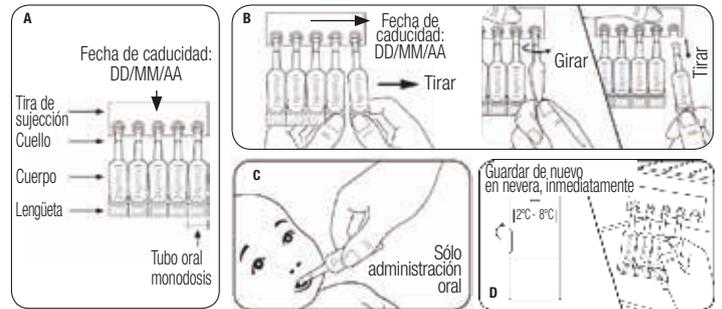
m: meses. a: años. Estadísticamente no significativo ( $P \geq 0,05$ ). Estos datos se deben interpretar con cautela. (1) Número de casos no vacunados y completamente vacunados (2 dosis) y número de controles. (2) Estudios patrocinados por GSK. (3) Datos obtenidos a partir de un análisis *post-hoc*. (4) Efectividad de la vacuna calculada utilizando controles hospitalizados negativos al rotavirus (las estimaciones de Taiwán se calcularon empleando una combinación de controles hospitalizados negativos al rotavirus y de controles hospitalizados sin diarrea). (5) Efectividad de la vacuna calculada utilizando controles del entorno vecinal. (6) En sujetos que no recibieron la pauta de vacunación completa, la efectividad después de una dosis osciló del 51% (IC 95%: 26-67, El Salvador) al 60% (IC 95%: 37-75, Brasil). (7) ND: no disponible. La estimación de la efectividad de la vacuna se basa en 41 casos completamente vacunados y en 175 controles completamente vacunados. **Impacto en la mortalidad**<sup>8</sup> Los estudios de impacto realizados con Rotarix en Panamá, Brasil y Méjico en niños menores de 5 años de edad mostraron una reducción de la mortalidad por diarrea debida a cualquier causa que osciló entre el 17% y el 73% en el plazo de 2 a 4 años después de la introducción de la vacuna. **Impacto en la hospitalización**<sup>9</sup> En un estudio de bases de datos retrospectivo realizado en Bélgica en niños de 5 años de edad y menores, el impacto directo e indirecto de la vacunación con Rotarix en la hospitalización relacionada con rotavirus osciló entre el 64% (IC 95%: 49-76) y el 80% (IC 95%: 77-83) dos años después de la introducción de la vacuna. Estudios similares realizados en Armenia, Australia, Brasil, Canadá, El Salvador y Zambia mostraron una reducción del 45 al 93% entre 2 y 4 años después de la introducción de la vacuna. Además, nueve estudios de impacto realizados en África y América Latina sobre la hospitalización por diarrea debida a cualquier causa mostraron una reducción entre el 14% y el 57% entre 2 y 5 años después de la introducción de la vacuna. <sup>8</sup>NOTA: los estudios de impacto no están encaminados a establecer una relación causal entre la enfermedad y la vacunación sino una relación temporal. Las fluctuaciones naturales de la incidencia de la enfermedad también pueden influir en el efecto observado a lo largo del tiempo. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Sacarosa. Adipato disódico. Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (MEMD). Agua estéril. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez.** - Aplicador oral precargado: 3 años. - Tubo dosificador provisto de una membrana y una tapa: 3 años. - Tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción: 2 años. Una vez abierta, la vacuna debe usarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Aplicador oral precargado 1,5 ml de suspensión oral en un aplicador oral precargado (vidrio tipo I) con un tapón del émbolo (goma butilo) y una capucha protectora (goma butilo), en tamaños de envase de 1, 5, 10 ó 25. Tubo dosificador 1,5 ml de suspensión oral en un tubo dosificador (polietileno) provisto de una membrana y una tapa (polipropileno), en tamaños de envase de 1, 10 ó 50. Tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción 1,5 ml de suspensión oral en un tubo dosificador (polietileno) que se presenta como un tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción, en tamaño de envase de 50 tubos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La vacuna se presenta como un líquido transparente, incoloro, libre de partículas visibles, para administración oral. La vacuna está lista para ser utilizada (no se requiere reconstitución o dilución). La vacuna se administra oralmente sin ser mezclada con otras vacunas o soluciones. La vacuna se debe examinar visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **Instrucciones para la administración de la vacuna en un aplicador oral precargado:**



1. Quitar la capucha protectora del aplicador oral. 2. Esta vacuna es **sólo para administración oral**. El niño debe estar sentado en posición reclinada. Administrar **oralmente** (es decir, dentro de la boca del niño hacia el interior del carrillo) todo el contenido del aplicador oral. 3. **No inyectar.** Desechar el aplicador oral vacío y la capucha en contenedores para residuos biológicos aprobados de acuerdo con las normativas locales. **Instrucciones para la administración de la vacuna en un tubo dosificador:** Leer completamente las instrucciones de uso antes de empezar a administrar la vacuna.



**A. Qué debe hacer antes de administrar Rotarix** • Compruebe la fecha de caducidad. • Compruebe que el tubo no está dañado ni abierto. • Compruebe que el líquido es transparente e incoloro, sin partículas. No use la vacuna si observa algo anormal. • Esta vacuna se administra por vía oral directamente desde el tubo. • Está lista para ser usada (no es necesario mezclarla con nada). **B. Prepare el tubo 1. Quite la tapa.** • Conserve la tapa (necesaria para perforar la membrana). • Sostenga el tubo verticalmente. **2. Golpee suavemente con el dedo la parte superior del tubo, de forma repetida, hasta eliminar todo el líquido.** • Elimine todo el líquido de la sección más fina del tubo mediante un golpe suave con el dedo justo por debajo de la membrana. **3. Coloque la tapa para abrir el tubo.** • Mantenga el tubo sostenido verticalmente. • Sostenga el tubo entre los dedos. • Hay una pequeña punta dentro de la parte superior de la tapa, en el centro. • Gire la tapa boca abajo (180°). **4. Para abrir el tubo.** • No es necesario girar. Presione la tapa hacia abajo para perforar la membrana. • A continuación, levante la tapa. **C. Compruebe que el tubo se ha abierto correctamente 1. Compruebe que la membrana se ha perforado** • Debería haber un orificio en la parte superior del tubo. **2. Qué hacer si la membrana no se ha perforado** • Si la membrana no se ha perforado vuelva a la sección B y repita los pasos 2, 3 y 4. **D. Administre la vacuna** • Una vez abierto el tubo compruebe que el líquido es transparente, que no contiene partículas. No use la vacuna si observa algo anormal. • Administre la vacuna inmediatamente. **1. Coloque al niño para administrarle la vacuna** • Siente al niño ligeramente reclinado hacia atrás. **2. Administre la vacuna** • Introduzca el líquido cuidadosamente en un lado de la boca del niño, hacia el interior del carrillo. • Puede que necesite apretar el tubo varias veces para administrar todo el contenido (no importa si queda una gota en el extremo del tubo). Desechar el tubo vacío y la tapa en contenedores para residuos biológicos aprobados de acuerdo con las normativas locales. **Instrucciones para la administración de la vacuna en un tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción:** Leer completamente las instrucciones de uso antes de empezar a administrar la vacuna. • Esta vacuna se administra por vía oral directamente desde el tubo. • Un tubo oral proporciona una dosis de la vacuna. • Esta vacuna está lista para ser usada (no mezclarla con nada).



**A. Qué debe hacer antes de administrar Rotarix** 1. Compruebe la fecha de caducidad en la tira de sujeción. 2. Compruebe que el líquido en los tubos orales es transparente, incoloro y sin partículas. • **No use ninguno de los tubos orales de la tira de sujeción si nota algo extraño.** 3. Compruebe uno a uno los tubos orales para descartar que no están dañados y que aún están sellados. • **No use el tubo oral afectado si nota algo extraño.** **B. Prepare el tubo oral** 1. Para separar un tubo oral de los demás, comenzando por un extremo: a) Sostenga la lengüeta del extremo de uno de los tubos orales para separarlo de los demás. b) Con la otra mano, sostenga la lengüeta del tubo oral adyacente. c) Tire de la lengüeta y despréndala del tubo oral adyacente. 2. Para abrir el tubo oral desdoblado: d) Mantenga verticalmente el tubo oral desdoblado. e) Sostenga la lengüeta del tubo oral desdoblado con una mano y la tira de sujeción con la otra. • **No sostenga el cuerpo del tubo puesto que se puede derramar parte de la vacuna.** f) Gire el tubo oral desdoblado. g) Despréndalo de la tira de sujeción. **C. Administre la vacuna por vía oral inmediatamente después de la apertura** 1. Para colocar al niño para administrarle la vacuna: • Siente al niño ligeramente reclinado hacia atrás. 2. Para administrar la vacuna oralmente: • Introduzca el líquido cuidadosamente en un lado de la boca del niño, hacia el interior del carrillo. • Puede que necesite apretar el tubo oral varias veces para administrar todo el contenido (no importa si queda una gota en el tubo oral). **D. Conserve inmediatamente las dosis restantes en la nevera.** Los tubos orales no utilizados, unidos todavía a la tira de sujeción, se deben volver a guardar en la nevera inmediatamente después de haber usado un tubo oral. Esto es para que los tubos orales no utilizados se puedan utilizar para la próxima vacunación. Desechar el tubo oral usado en contenedores para residuos biológicos aprobados de acuerdo con las normativas locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Aplicador oral precargado EU/1/05/330/005 EU/1/05/330/006 EU/1/05/330/007 EU/1/05/330/008 Tubo dosificador EU/1/05/330/009 EU/1/05/330/010 EU/1/05/330/011 Tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción EU/1/05/330/012 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/febrero/2006 Fecha de la última renovación: 14/enero/2016 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 26/07/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 90,06 € P.V.P. I.V.A. 93,66 €

La vacuna antirrotavirus no forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible en la página web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el enlace <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2018.pdf>, ni de los calendarios vacunales de las distintas Comunidades Autónomas. No existen grupos de riesgo para Rotarix.<sup>1</sup>

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente a rotavirus 2006. Acceso noviembre 2018. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/ROTAVIRUS.pdf>

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Genotonorm Miniquick 0,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Genotonorm Miniquick 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Genotonorm Miniquick 0,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Genotonorm Miniquick 0,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Genotonorm Miniquick 1,0 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Genotonorm Miniquick 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Genotonorm Miniquick 1,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Genotonorm Miniquick 1,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Genotonorm Miniquick 1,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Genotonorm Miniquick 2,0 mg polvo y disolvente para solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Genotonorm Miniquick 0,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 0,2 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 0,8 mg/ml. Genotonorm Miniquick 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 0,4 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 1,6 mg/ml. Genotonorm Miniquick 0,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 0,6 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 2,4 mg/ml. Genotonorm Miniquick 0,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 0,8 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 3,2 mg/ml. Genotonorm Miniquick 1,0 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1,0 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 4 mg/ml. Genotonorm Miniquick 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1,2 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 4,8 mg/ml. Genotonorm Miniquick 1,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1,4 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 5,6 mg/ml. Genotonorm Miniquick 1,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1,6 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 6,4 mg/ml. Genotonorm Miniquick 1,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1,8 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 7,2 mg/ml. Genotonorm Miniquick 2,0 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 2,0 mg por 0,25 ml de somatropina\* después de la reconstitución, que corresponde a una concentración de 8 mg/ml. \*Obtenida de células de *Escherichia coli* por tecnología de DNA recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y disolvente para solución inyectable. Vial de doble cámara con un polvo blanco en el compartimento anterior y una solución transparente en el posterior. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** *Miños.* Trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento (deficiencia de hormona de crecimiento) y trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica. Trastorno del crecimiento (talla actual <-2,5 de la desviación estándar (SDS) y talla parental ajustada <-1 SDS) en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 SDS, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento (HV) < 0 SDS durante el último año) a los 4 años o posteriormente. Síndrome de Prader-Willi (SPW), para mejorar el crecimiento y la composición corporal. El diagnóstico del SPW debe ser confirmado mediante un test genético adecuado. *Adultos.* Genotonorm está indicado en terapia sustitutiva en adultos con un déficit marcado de hormona de crecimiento. *Inicio en la edad adulta.* Pacientes que tienen un déficit grave de hormona de crecimiento asociado a múltiples carencias hormonales como resultado de una patología hipotalámica o hipofisaria conocida, y que tienen al menos otro déficit hormonal hipofisario conocido, no siendo el de prolactina. A estos pacientes se les deberá realizar un test de estimulación dinámica apropiado para diagnosticar o descartar un déficit de hormona de crecimiento. *Inicio en la edad infantil.* Pacientes que tuvieron un déficit de hormona de crecimiento durante la infancia como resultado de factores congénitos, genéticos, adquiridos o idiopáticos. A los pacientes con déficit de hormona de crecimiento de inicio en la infancia, se les debe re-evaluar la capacidad secretora de hormona de crecimiento tras finalización del crecimiento longitudinal. En pacientes con una elevada probabilidad de déficit persistente de hormona de crecimiento, por ejemplo, una causa congénita o un déficit de hormona de crecimiento secundario a una enfermedad o lesión hipofisaria/hipotalámica, se considera indicio suficiente de déficit grave de hormona de crecimiento, un factor de crecimiento I semejante a insulina (IGF-I) <-2 SDS tras la interrupción del tratamiento con hormona de crecimiento durante al menos 4 semanas. El resto de pacientes necesitarán la valoración del IGF-I y un test de estimulación de hormona de crecimiento.

**4.2 Posología y forma de administración.** La dosificación y el programa de administración deben ser individualizados. La inyección debe administrarse por vía subcutánea y el lugar de inyección debe alternarse para evitar lipofatía. *Trastornos del crecimiento debido a secreción insuficiente de hormona de crecimiento en niños.* Generalmente se recomienda una dosis de 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal y día o 0,7- 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y día. Se han utilizado dosis superiores. Si el déficit de hormona de crecimiento iniciado en la edad infantil persiste en la adolescencia, se debe continuar el tratamiento hasta que se haya alcanzado el desarrollo somático completo (por ejemplo: composición corporal, masa ósea). Uno de los objetivos terapéuticos durante el periodo de transición es alcanzar una concentración normal de masa ósea, definida con un T score > -1 (es decir, estandarizada la media de la concentración de masa ósea en el adulto, calculada mediante absorciometría de rayos X de energía dual y teniendo en consideración el sexo y la etnia). Para más detalles sobre la dosificación, ver el apartado inferior relativo a pacientes adultos. *Niños con síndrome de Prader-Willi, para mejorar el crecimiento y la composición corporal.* En general, se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso corporal y día o 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y día. No se debe exceder de una dosis diaria de 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en niños con una velocidad de crecimiento inferior a 1 cm por año y próximos al cierre de la epifisis. *Trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner.* Se recomienda una dosis de 0,045- 0,050 mg/kg de peso corporal y día o 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y día. *Trastorno del crecimiento en insuficiencia renal crónica.* Se recomienda una dosis de 0,045- 0,050 mg/kg de peso corporal y día (1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Una corrección de la dosis puede ser necesaria después de 6 meses de tratamiento. *Trastorno del crecimiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional.* Normalmente se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso y día (1 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y día) hasta alcanzar la talla final (ver sección 5.1). El tratamiento debe interrumpirse después del primer año de tratamiento si la SDS de velocidad de crecimiento está por debajo de -1. El tratamiento debe interrumpirse si la velocidad de crecimiento es <2 cm/año y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es >14 años (niños) o >16 años (niños), correspondiente al cierre de las placas de crecimiento epifisario. *Deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes adultos:* La dosis recomendada para reanudar el tratamiento en aquellos pacientes que continúan con hormona de crecimiento tras un déficit de GH en la infancia, es de 0,2-0,5 mg por día. La dosis se debe ir incrementando o disminuyendo gradualmente de acuerdo a las necesidades individuales del paciente, determinadas de acuerdo a la concentración del IGF-I. En pacientes con déficit de hormona de crecimiento de inicio en la edad adulta, se deberá comenzar con una dosis baja, 0,15-0,3 mg al día. La dosis deberá ser aumentada gradualmente según las necesidades individuales del paciente, determinadas de acuerdo a la concentración del IGF-I. En ambos casos, el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar concentraciones de IGF-I dentro de 2 SDS de la media corregida por la edad. Los pacientes con concentración normal de IGF-I al comienzo del tratamiento deben recibir hormona de crecimiento hasta alcanzar un nivel de IGF-I dentro del rango superior normal, sin exceder las 2 SDS. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden ser también utilizados como guía para el ajuste de la dosis. Es sabido que hay pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento que no llegan a normalizar los niveles de IGF-I a pesar de tener una buena respuesta clínica, y por tanto, no requieren ajuste de dosis. La dosis de mantenimiento no debe exceder de 1,0 mg al día. Las mujeres pueden necesitar dosis más elevadas que los hombres, mostrando los hombres un aumento de la sensibilidad al IGF-I con el tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas que estén recibiendo terapia de sustitución estrogénica oral, estén hiper-dosificadas, mientras que los hombres estén sobredosificados. Por tanto, la precisión de dosificación de hormona de crecimiento debe ser controlada cada 6 meses. Dado que la producción de hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, se reducen los requerimientos de dosis. En pacientes de edad superior a 60 años, la terapia se debe iniciar con una dosis de 0,1-0,2 mg al día y debe aumentarse de forma lenta de acuerdo a las necesidades individuales del paciente. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz. En estos pacientes las dosis de mantenimiento rara vez exceden los 0,5 mg al día. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se empleará somatropina si se observa cualquier signo de actividad tumoral. Los tumores intracraeales deben estar inactivos y el tratamiento oncológico deberá haberse completado antes de iniciar el tratamiento con GH. Deberá interrumpirse el tratamiento si se observan signos de actividad tumoral. Genotonorm no se administrará para fomentar el crecimiento en los niños con epifisis ya cerradas. Los pacientes con enfermedades agudas graves que sufran complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, fallo respiratorio agudo o condiciones sistémicas, no deben ser tratados con Genotonorm (para pacientes en tratamiento con terapia sustitutiva, ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El diagnóstico y el tratamiento con Genotonorm deben ser iniciados y monitorizados por médicos convenientemente cualificados y con experiencia en el diagnóstico y seguimiento de pacientes en la indicación terapéutica correspondiente. No deberá superarse la dosis máxima diaria recomendada (ver sección 4.2). **Sensibilidad a insulina.** Somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina. En el diagnóstico y el seguimiento de pacientes en la indicación terapéutica correspondiente. No deberá superarse la dosis máxima diaria recomendada (ver sección 4.2).

Posología recomendada en pacientes pediátricos		
Indicación	mg/kg peso corporal Dosis diaria	mg/m <sup>2</sup> superficie corporal Dosis diaria
Deficiencia de Hormona de Crecimiento en niños	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Síndrome de Prader-Willi en niños	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuficiencia renal crónica	0,045 - 0,050	1,4
Niños nacidos pequeños para su edad gestacional	0,035	1,0

pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste una vez que el tratamiento con somatropina ha sido instaurado. Durante el tratamiento con somatropina, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo adicionales. **Función tiroidea.** La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 que puede causar una reducción de las concentraciones en suero de T4 y un incremento de las concentraciones T3 séricas. Mientras que los niveles de hormona tiroidea periférica se han mantenido en los rangos de referencia en la mayoría de sujetos sanos, teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo en sujetos con hipotiroidismo subclínico. En consecuencia, se debe llevar a cabo una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. El potencial efecto del tratamiento con hormona de crecimiento sobre la función tiroidea se debe monitorizar cuidadosamente en pacientes con hipoparatiroidismo o con terapia sustitutiva estándar. **Insuficiencia suprarrenal.** La introducción del tratamiento con somatropina puede provocar la inhibición de la 11βHSD-1 y reducción de las concentraciones de cortisol sérico. En pacientes tratados con somatropina, puede quedar enmascarada una insuficiencia suprarrenal de origen central (secundaria), previamente no diagnosticada que precise terapia de sustitución con glucocorticoides. Asimismo, los pacientes tratados con terapia sustitutiva con glucocorticoides por insuficiencia suprarrenal previamente diagnosticada, pueden precisar un incremento de sus dosis de estrés o de mantenimiento, tras el inicio del tratamiento con somatropina (ver sección 4.5). **Uso con terapia de estrógenos vía oral.** Si una mujer en tratamiento con somatropina inicia tratamiento con estrógenos orales, es posible que necesite aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para su edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos secundarios (ver sección 4.5). En los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedades malignas, se recomienda prestar atención a los signos de recaída de la tumoración. En el caso de las personas que han padecido un cáncer durante la infancia, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en los pacientes que recibieron tratamiento con somatropina tras la primera neoplasia. Las más frecuentes de estas segundas neoplasias fueron los tumores intracraeales, especialmente los meningiomas, en los pacientes sometidos a radiación de la cabeza para la primera neoplasia. En los pacientes con trastornos endocrinos, incluida la deficiencia de hormona de crecimiento, es más frecuente observar una epifisiolisis de cadera que en la población general. Por eso, hay que realizar una exploración clínica de las cojeras infantiles durante el tratamiento con somatropina. **Hipertensión intracraeal benigna.** En caso de cefalea grave o recidivante, problemas visuales, náuseas y/o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo de ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, debe considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraeal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraeal ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar atentamente la aparición de síntomas de hipertensión intracraeal. **Leucemia.** Se ha notificado leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales habían sido tratados con somatropina. Sin embargo, no existe evidencia de que haya un aumento en la incidencia de leucemia en pacientes receptores de hormona de crecimiento sin factores de predisposición. **Anticuerpos.** Al igual que el resto de medicamentos que contienen somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos frente a Genotonorm. Genotonorm ha aumentado la formación de anticuerpos en aproximadamente un 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no tiene efecto sobre la velocidad de crecimiento. Se debe llevar a cabo un análisis de anticuerpos a somatropina en cualquier paciente con ausencia de respuesta no justificada. **Pacientes de edad avanzada.** La experiencia en pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes ancianos son más sensibles a la acción de Genotonorm, y por lo tanto, pueden ser más propensos a desarrollar reacciones adversas. **Enfermedades agudas graves.** Los efectos de Genotonorm sobre la recuperación de pacientes adultos críticos se han evaluado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos con complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La mortalidad fue superior en los pacientes tratados diariamente con 5,3 u 8 mg de Genotonorm, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 42% vs. 19%. En base a esta información, este tipo de pacientes no deben ser tratados con Genotonorm. Dado que no existe información disponible sobre la seguridad del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento en pacientes críticos, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deben considerarse sobre la base de los riesgos potenciales. En todos los pacientes que desarrollen algún otro tipo de enfermedad aguda en fase crítica o similar, el posible beneficio del tratamiento con Genotonorm deberá ser sopesado en relación con el riesgo potencial que implica. **Pancreatitis.** Aunque rara, debe contemplarse la posibilidad de pancreatitis en los pacientes tratados con somatropina, especialmente en los niños que presentan dolor abdominal. **Síndrome de Prader-Willi.** En pacientes con síndrome de Prader-Willi, el tratamiento deberá ser siempre combinado con una dieta baja en calorías. Se han notificado casos de fallecimiento asociados al uso de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad mórbida (pacientes con un exceso de peso/altura del 200%), antecedentes de insuficiencia respiratoria o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. El riesgo podría estar aumentado en pacientes con uno o más de esos factores. Antes de iniciar el tratamiento con somatropina en pacientes con síndrome de Prader-Willi, debe evaluarse si existe obstrucción de las vías respiratorias altas, apnea del sueño o infecciones respiratorias. Si durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias altas se encuentran hallazgos patológicos, se debe remitir al niño a un especialista para el tratamiento y la resolución de los trastornos respiratorios (oído, nariz y garganta) antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de la instauración del tratamiento con hormona de crecimiento, se debe evaluar si el paciente padece apnea del sueño utilizando métodos reconocidos tales como polisomnografía u oximetría durante la noche, y si hay sospecha de ello, debe monitorizarse. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias altas (incluyendo el comienzo o aumento de los ronquidos), se deberá interrumpir el tratamiento y se debe realizar una nueva valoración por el especialista. Todos los pacientes con síndrome de Prader-Willi en los que se sospeche apnea del sueño, deben ser monitorizados. Debe monitorizarse a los pacientes para vigilar los signos de infección respiratoria ya que deben ser diagnosticados tan pronto como sea posible y tratados de forma intensiva. En todos los pacientes con síndrome de Prader-Willi, también se debe realizar un control eficaz del peso antes y durante el tratamiento con hormona de crecimiento. La escoliosis es frecuente en pacientes con síndrome de Prader-Willi. La escoliosis puede acentuarse durante períodos de crecimiento rápido en cualquier niño. Se deben monitorizar los signos de escoliosis durante el tratamiento con hormona de crecimiento. La experiencia en tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con síndrome de Prader-Willi es limitada. **Nacidos pequeños para su edad gestacional.** Antes de comenzar el tratamiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), se deben descartar otros problemas médicos o tratamientos que pudieran ser causa del trastorno de crecimiento. En niños PEG se recomienda comprobar la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas, antes de iniciar el tratamiento y posteriormente realizar controles anuales. En pacientes con riesgo añadido de diabetes mellitus (p. ej., antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans), se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). En caso de diabetes ya establecida, no se debe administrar la hormona de crecimiento. En niños PEG se recomienda comprobar los niveles de IGF-1 antes de comenzar el tratamiento, repitiendo los análisis dos veces al año. Si en controles repetidos, los niveles de IGF-1 estuvieran por encima de +2 SDS, en comparación con los valores de referencia respecto a edad y estado de pubertad, se puede tener en cuenta la relación IGF-1/IGFBP-3 para considerar el ajuste de dosis. La experiencia de inicio de tratamiento en pacientes PEG cercano al inicio de la pubertad es limitada. Por tanto, no se recomienda comenzar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con Síndrome de Silver-Russell es limitada. Parte de la ganancia de talla obtenida con el tratamiento con hormona de crecimiento en niños PEG se puede perder si el tratamiento se interrumpe antes de alcanzar la talla final. **Insuficiencia**

renal crónica. El inicio del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica requiere que la función renal esté por debajo del 50% de lo normal. Para verificar los trastornos de crecimiento, el crecimiento debería evaluarse durante un año antes de iniciar el tratamiento. Durante este período, se deberá haber establecido tratamiento conservador para la insuficiencia renal crónica (que incluye control de la acidosis, del hiperparatiroidismo y del estado nutricional) y mantenerlo durante la terapia. El tratamiento debe interrumpirse en caso de trasplante renal. Hasta la fecha, no hay datos disponibles sobre la altura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con Genotorm. **Uso en deportistas.** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. En los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotropa (ACTH) debe reajustarse cuidadosamente el tratamiento de sustitución con glucocorticoides, con el fin de evitar cualquier efecto inhibitor sobre el crecimiento. Por tanto, los pacientes tratados con glucocorticoides deben tener su crecimiento cuidadosamente monitorizado con el fin de valorar el potencial impacto del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento. La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal de origen central previamente no descubierta o hacer que las dosis bajas de sustitución de glucocorticoides no sean eficaces (ver sección 4.4). Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, sugieren que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos conocidos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.e., esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de forma especial, dando lugar a niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. La relevancia clínica de este hallazgo se desconoce. Ver también sección 4.4 para información relacionada con diabetes mellitus y trastornos tiroideos. En mujeres en tratamiento de sustitución con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento (ver sección 4.4). **4.6 Embarazo y lactancia.** *Embarazo.* Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). No se dispone de estudios clínicos de exposición en embarazos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar medicamentos que contienen somatropina durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. *Lactancia.* No se han llevado a cabo estudios clínicos con medicamentos que contienen somatropina en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si la somatropina se excreta en la leche materna, aunque la absorción de la proteína intacta en el tracto gastrointestinal del lactante es poco probable. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administran medicamentos que contienen somatropina a mujeres en periodo de lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Genotorm no influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por una disminución del volumen extracelular. Cuando se instaura el tratamiento con somatropina este déficit se corrige rápidamente. En los pacientes adultos, los efectos secundarios relacionados con la retención de líquidos, tales como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia, son frecuentes. En general, estos efectos secundarios son de leves a moderados, surgen durante los primeros meses de tratamiento y desaparecen de forma espontánea o con reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad del paciente, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el momento del inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. En los niños, estos efectos adversos son poco frecuentes. Genotorm produce un aumento en la formación de anticuerpos en aproximadamente un 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no se han asociado cambios clínicos con su formación, ver sección 4.4. *Tabla de reacciones adversas.* En las tablas 1 a 6 se muestran las reacciones adversas ordenadas bajo los encabezados de clasificación de órganos del sistema y frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) para cada una de las enfermedades que se indican.

Ensayos clínicos en niños con deficiencia de hormona de crecimiento						
Tabla 1						
Tratamiento a largo plazo de niños con trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento						
Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Leucemia <sup>†</sup>			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso						Parestesia* Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección <sup>§</sup>					Edema periférico*
Exploraciones complementarias						Cortisol disminuido en sangre <sup>‡</sup>

\* En general, estas reacciones adversas son de leves a moderadas, aparecen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estas reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada y la edad de los pacientes, y es posible que esté inversamente relacionada con la edad de los pacientes en el momento de aparición de la deficiencia de hormona de crecimiento.

§ Se han notificado reacciones transitorias en la zona de inyección en niños.

‡ Se desconoce la importancia clínica.

† Notificada en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, si bien la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner						
Tabla 2						
Tratamiento a largo plazo de niños con trastorno del crecimiento por síndrome de Turner						
Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)						Leucemia <sup>†</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso						Parestesia* Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						Edema periférico* Reacción en la zona de inyección <sup>§</sup>
Exploraciones complementarias						Cortisol disminuido en sangre <sup>‡</sup>

\* En general, estas reacciones adversas son de leves a moderadas, aparecen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estas reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada y la edad de los pacientes, y es posible que esté inversamente relacionada con la edad de los pacientes en el momento de aparición de la deficiencia de hormona de crecimiento.

§ Se han notificado reacciones transitorias en la zona de inyección en niños.

‡ Se desconoce la importancia clínica.

† Notificada en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, si bien la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica						
Tabla 3						
Tratamiento a largo plazo de niños con trastorno del crecimiento por insuficiencia renal crónica						
Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)						Leucemia <sup>†</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso						Parestesia* Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo						Artralgia*, Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en la zona de inyección <sup>§</sup>				Edema periférico*
Exploraciones complementarias						Cortisol disminuido en sangre <sup>‡</sup>

\* En general, estas reacciones adversas son de leves a moderadas, aparecen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estas reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada y la edad de los pacientes, y es posible que esté inversamente relacionada con la edad de los pacientes en el momento de aparición de la deficiencia de hormona de crecimiento.

§ Se han notificado reacciones transitorias en la zona de inyección en niños.

‡ Se desconoce la importancia clínica.

† Notificada en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, si bien la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños PEG						
Tabla 4						
Tratamiento a largo plazo de niños con trastorno del crecimiento por haber nacido pequeños para su edad gestacional						
Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)						Leucemia <sup>†</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso						Parestesia* Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en la zona de inyección <sup>§</sup>				Edema periférico*
Exploraciones complementarias						Cortisol disminuido en sangre <sup>‡</sup>

\* En general, estas reacciones adversas son de leves a moderadas, aparecen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estas reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada y la edad de los pacientes, y es posible que esté inversamente relacionada con la edad de los pacientes en el momento de aparición de la deficiencia de hormona de crecimiento.

§ Se han notificado reacciones transitorias en la zona de inyección en niños.

‡ Se desconoce la importancia clínica.

† Notificada en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, si bien la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en el SPW						
Tabla 5						
Tratamiento a largo plazo y mejora de la composición corporal de niños con trastorno del crecimiento por síndrome de Prader-Willi						
Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)						Leucemia <sup>†</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia* Hipertensión intracraneal benigna				
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo			Artralgia*, Mialgia*			Rigidez musculoesquelética*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema periférico*				Reacción en la zona de inyección <sup>§</sup>
Exploraciones complementarias						Cortisol disminuido en sangre <sup>‡</sup>

\* En general, estas reacciones adversas son de leves a moderadas, aparecen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estas reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada y la edad de los pacientes, y es posible que esté inversamente relacionada con la edad de los pacientes en el momento de aparición de la deficiencia de hormona de crecimiento.

§ Se han notificado reacciones transitorias en la zona de inyección en niños.

‡ Se desconoce la importancia clínica.

† Notificada en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, si bien la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento						
Tabla 6						
Tratamiento a largo plazo y mejora de la composición corporal de niños con trastorno del crecimiento por síndrome de Prader-Willi						
Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia* Síndrome del túnel carpiano				Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez musculoesquelética*				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico*					Reacción en la zona de inyección <sup>§</sup>
Exploraciones complementarias						Cortisol disminuido en sangre <sup>‡</sup>

\* En general, estas reacciones adversas son de leves a moderadas, aparecen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estas reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada y la edad de los pacientes, y es posible que esté inversamente relacionada con la edad de los pacientes en el momento de aparición de la deficiencia de hormona de crecimiento.

§ Se han notificado reacciones transitorias en la zona de inyección en niños.

‡ Se desconoce la importancia clínica.

Reducción de los niveles de cortisol en suero. Se ha notificado que somatropina reduce los niveles de cortisol en suero, posiblemente por afectar a las proteínas transportadoras o por aumento del aclaramiento hepático. La importancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia sustitutiva con corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar el tratamiento con Genotonorm. Síndrome de Prader-Willi Se han notificado casos raros de muerte súbita en pacientes con síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina en la experiencia post-comercialización, aunque no se ha demostrado que exista relación causal. Leucemia. Se han notificado casos (raros o muy raros) de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales recibieron tratamiento con somatropina y se incluyeron en la experiencia post-comercialización. Sin embargo, no existen indicios de un aumento del riesgo de leucemia sin factores predisponentes, como la radiación cerebral o de la cabeza. Epifisiólisis femoral superior y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. Se han notificado casos de epifisiólisis femoral superior y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona de crecimiento. La epifisiólisis femoral superior se produce con mayor frecuencia en caso de trastornos endocrinos y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso de baja estatura. No obstante, se desconoce si estas dos afecciones aparecen o no con mayor frecuencia durante el tratamiento con somatropina. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de su diagnóstico en niños con malestar o dolor en la cadera o la rodilla. Otras reacciones adversas al fármaco. Otras reacciones adversas al fármaco pueden considerarse efectos de clase de la somatropina, tales como la posibilidad de hiperglucemia causada por la disminución de la sensibilidad a la insulina, la disminución de la concentración de tiroxina libre y la hipertensión intracraneal benigna. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** **Síntomas:** La sobredosis aguda podría causar, inicialmente, hipoglucemia y posteriormente hiperglucemia. La sobredosis a largo plazo produce los signos y síntomas conocidos del exceso de la hormona de crecimiento humana. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos Código ATC: H01A C01. La somatropina es una potente hormona metabólica de importancia para el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. En niños con hormona de crecimiento endógena inadecuada, la somatropina estimula el crecimiento lineal y aumenta la tasa de crecimiento. En adultos, así como en niños, la somatropina mantiene una composición corporal normal incrementando la retención de nitrógeno y estimulando el crecimiento del músculo esquelético, así como movilizándolo de la grasa corporal. El tejido adiposo visceral responde de forma especial a la somatropina. Además del incremento de la lipólisis, la somatropina disminuye la absorción de triglicéridos en los depósitos adiposos del cuerpo. Las concentraciones séricas de IGF-I y de IGFBP3 (proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico) son incrementadas por la somatropina. Además, se han demostrado las siguientes acciones: • Metabolismo lipídico: La somatropina actúa sobre los receptores hepáticos de colesterol LDL y afecta al perfil de lípidos plasmáticos y lipoproteínas. En general, la administración de somatropina a pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento causa una reducción en los niveles séricos de colesterol LDL y apolipoproteína B. También puede observarse una reducción de colesterol total plasmático. • Metabolismo de los hidratos de carbono: La somatropina aumenta la insulina pero normalmente no varía la glucosa en sangre en ayunas. Los niños con hipopituitarismo pueden experimentar hipoglucemia en ayunas. La somatropina puede invertir esta situación. • Metabolismo hidroelectrolítico: La deficiencia de hormona de crecimiento se asocia a una disminución del volumen plasmático y extracelular. Ambos aumentan rápidamente después del tratamiento con somatropina. La somatropina causa retención de sodio, potasio y fósforo. • Metabolismo óseo: La somatropina

estimula la producción de masa ósea esquelética. La administración de somatropina a largo plazo a pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento con osteopenia produce un aumento del contenido mineral óseo y de la densidad ósea en las partes del cuerpo que soportan peso. • Capacidad física: La fuerza muscular y la capacidad de ejercicio físico mejoran después del tratamiento a largo plazo con somatropina. La somatropina también incrementa el gasto cardíaco pero el mecanismo no ha quedado todavía aclarado. Una disminución en la resistencia vascular periférica puede contribuir a este efecto. En ensayos clínicos realizados en niños con talla baja, nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), se han utilizado dosis de 0,033 y 0,067 mg/kg de peso/día para el tratamiento hasta alcanzar la talla final. En 56 pacientes que recibieron tratamiento continuo y alcanzaron una talla cercana a la final, el cambio medio de talla respecto a la talla al comienzo del tratamiento fue +1,90 SDS (0,033 mg/kg peso por día) y +2,19 SDS (0,067 mg/kg de peso por día). Los datos bibliográficos de niños PEG sin tratamiento que no muestran una recuperación temprana en el crecimiento sugieren un crecimiento tardío de 0,5 SDS. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Absorción. La biodisponibilidad de Genotonorm administrado subcutáneamente es de aproximadamente un 80% tanto en sujetos sanos como en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento. Una dosis subcutánea de 0,035 mg/kg de Genotonorm origina unos valores plasmáticos de C<sub>max</sub> y t<sub>max</sub> en el rango de 13-35 ng/ml y 3-6 horas respectivamente. **Eliminación.** La semivida final de Genotonorm después de administración intravenosa en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento es de alrededor de 0,4 horas. Sin embargo, después de administración subcutánea, se alcanzan semividas de 2-3 horas. La diferencia observada es probablemente debida a la absorción más lenta en el lugar de la inyección subcutánea. **Grupos de población.** La biodisponibilidad absoluta de Genotonorm parece ser similar tanto en hombres como en mujeres tras administración subcutánea. La información sobre la farmacocinética de Genotonorm en la población geriátrica y pediátrica, en razas diferentes y en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca falta o es incompleta. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** No se han observado efectos clínicamente relevantes en estudios relacionados con toxicidad general, tolerancia local y toxicidad reproductiva. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* sobre mutaciones genéticas e inducción de aberraciones cromosómicas han sido negativos. Se ha observado un aumento de la fragilidad cromosómica en un estudio *in vitro* en los linfocitos de pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con somatropina y posteriormente a la adición de bleomicina, fármaco radio mimético. La significación clínica de este hallazgo no está clara. En otro estudio no se encontró un incremento de anomalías cromosómicas en los linfocitos de pacientes sometidos a terapia con somatropina a largo plazo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1**

**Lista de excipientes Polvo (cámara anterior).** Glicina (E640). Dihidrógeno fosfato de sodio anhidro (E339) Hidrógeno fosfato de sodio anhidro (E339) Manitol (E421). **Disolvente (cámara posterior).** Agua para preparaciones inyectables Manitol (E421). **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no puede ser mezclado con otros medicamentos. **6.3 Período de validez.** 3 años. Después de la reconstitución: Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2°C-8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, las condiciones y tiempos de uso serán responsabilidad del usuario y no deberían sobrepasar las 24 horas a 2°C-8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asepticas controladas y validadas. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Antes de la reconstitución: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. El producto, antes de ser abierto, puede conservarse sin refrigerar durante un periodo máximo de 6 meses a temperatura no superior a 25°C. Debe anotarse en el embalaje exterior la fecha en la que el producto se saca de la nevera y la nueva fecha de caducidad. Esta nueva fecha de caducidad nunca debe exceder la fecha que inicialmente se indica en el embalaje exterior. Si no se ha utilizado el medicamento antes de la nueva fecha de caducidad, debe desecharse. **Después de su reconstitución:** No congelar. Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Polvo y 0,25 ml de disolvente en vial de vidrio de doble cámara (vidrio tipo I), separado por un émbolo de goma (bromobutilo), presentado como jeringa de un solo uso. El vial está sellado en ambos extremos con discos de goma (bromobutilo) y se suministra en un dispositivo de plástico con un émbolo y un asidero. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Reconstituir el polvo únicamente con el disolvente suministrado. La solución se prepara enroscando el dispositivo de inyección de forma que el disolvente se mezcle con el polvo en el vial de doble cámara. No agitar energicamente porque podría producirse una desnaturalización del principio activo. La aguja para inyección deberá ser enroscada antes de la reconstitución. La solución reconstituida es incolora o ligeramente opalescente. La solución reconstituida para inyección debe ser inspeccionada antes de su uso y sólo deberán utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Las instrucciones detalladas para la preparación y administración del producto Genotonorm reconstituido se indican en la sección 3 "inyección de Genotonorm" del prospecto y en las Instrucciones de Uso. Genotonorm Miniquick es para un solo uso. La

Tamaños de envase	
7 x 0,2 mg, 28 (4 x 7 x 0,2 mg)	4 x 1,2 mg, 7 x 1,2 mg, 28 (4 x 7 x 1,2 mg)
7 x 0,4 mg, 28 (4 x 7 x 0,4 mg)	4 x 1,4 mg, 7 x 1,4 mg, 28 (4 x 7 x 1,4 mg)
7 x 0,6 mg, 28 (4 x 7 x 0,6 mg)	4 x 1,6 mg, 7 x 1,6 mg, 28 (4 x 7 x 1,6 mg)
7 x 0,8 mg, 28 (4 x 7 x 0,8 mg)	4 x 1,8 mg, 7 x 1,8 mg, 28 (4 x 7 x 1,8 mg)
7 x 1,0 mg, 28 (4 x 7 x 1,0 mg)	4 x 2,0 mg, 7 x 2,0 mg, 28 (4 x 7 x 2,0 mg)

eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** PFIZER, S.L. Avda. de Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Genotonorm Miniquick 0,2 mg: 61.813. Genotonorm Miniquick 0,4 mg: 61.814. Genotonorm Miniquick 0,6 mg: 61.815. Genotonorm Miniquick 0,8 mg: 61.816. Genotonorm Miniquick 1,0 mg: 61.817. Genotonorm Miniquick 1,2 mg: 61.818. Genotonorm Miniquick 1,4 mg: 61.819. Genotonorm Miniquick 1,6 mg: 61.820. Genotonorm Miniquick 1,8 mg: 61.821. Genotonorm Miniquick 2,0 mg: 61.822. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 6 de abril de 1998 Renovación de la autorización: 21 abril de 2010. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Junio 2018. **PRESENTACIONES Y PRECIO.** Genotonorm Miniquick 0,2 mg, 7 viales: PVL: 24,50€, PVP 36,78€, PVP (IVA) 38,25€. Genotonorm Miniquick 0,4 mg, 7 viales: PVL: 49,00€, PVP 73,55€, PVP (IVA) 76,49€; 28 (4x7) viales: PVL: 196,00€, PVP 241,91€, PVP (IVA) 251,59€. Genotonorm Miniquick 0,6 mg, 7 viales: PVL: 73,50€, PVP 110,33€, PVP (IVA) 114,74€; 28 (4x7) viales: PVL: 294,00€, PVP 344,91€, PVP (IVA) 358,71€. Genotonorm Miniquick 0,8 mg, 7 viales: PVL: 98,00€, PVP 143,91€, PVP (IVA) 149,67€; 28 (4x7) viales: PVL: 392,00€, PVP 442,91€, PVP (IVA) 460,63€. Genotonorm Miniquick 1 mg, 7 viales: PVL: 122,50€, PVP: 168,41€, PVP (IVA) 175,15€; 28 (4x7) viales: PVL: 490,00€, PVP: 540,91€, PVP (IVA) 562,65€. Genotonorm Miniquick 1,2 mg, 7 viales: PVL: 147,00€, PVP 192,91€, PVP IVA 200,63€; 28 (4x7) viales: PVL: 588,00€, PVP 643,91€, PVP IVA 669,67€. Genotonorm Miniquick 1,4 mg, 7 viales: PVL: 171,50€, PVP 217,41€, PVP (IVA) 226,11€; 28 (4x7) viales: PVL: 686,00€, PVP 741,91€, PVP (IVA) 771,59€. Genotonorm Miniquick 1,6 mg, 7 viales: PVL: 196,00€, PVP 241,91 PVP (IVA) 251,59€; 28 (4x7) viales: PVL: 784,00€, PVP 839,91 PVP (IVA) 873,51€. Genotonorm Miniquick 1,8 mg, 7 viales: PVL: 220,50€, PVP 271,41€, PVP (IVA) 282,27; 28 (4x7) viales: PVL: 882,00€, PVP 937,91€, PVP (IVA) 975,43€. Genotonorm Miniquick 2 mg, 7 viales: PVL: 245,00 €, PVP 295,91€, PVP (IVA) 307,75€; 28 (4x7) viales: PVL: 980,00€, PVP 1035,91€, PVP (IVA) 1077,35€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. **CONDICIONES DE LAS PRESTACIONES FARMACÉUTICAS.** Formato de 7 viales: Financiado por el Sistema Nacional de Salud sin aportación. Formato de 28 (4x7) viales: No financiado por el Sistema Nacional de Salud. **Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico- Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web [www.pfizer.es](http://www.pfizer.es)**



# **Genotonorm**

*somatropina recombinante*

*MiniQuick*®

**Sin excipientes** contraindicados en niños  
menores de 3 años<sup>1,2</sup>

**Genotonorm** indicado en niños con **Síndrome de Prader-Willi**<sup>1,2</sup>



Trabajando juntos por un mundo más sano

1. Ficha técnica de Genotonorm MiniQuick.
2. Ficha técnica de Genotonorm GoQuick.



**Rotarix** sólo 2 dosis  
ORAL  
vacuna antirrotavirus, viva



# Un tiempo precioso para los más pequeños

Las vacunas frente a rotavirus se deben administrar en etapas tempranas de la vida y antes de la exposición a la primera infección natural sintomática que suele ser la más grave.<sup>1</sup>



La única vacuna humana frente a rotavirus con una pauta de **2 dosis** que puede completarse a las **10 semanas** de vida aprobada por la EMA.<sup>2,3</sup>

Efectividad global tras 2 dosis de Rotarix frente a los ingresos por gastroenteritis por rotavirus: **90%**.<sup>4,5\*</sup>

~ **80 países** incluyen Rotarix en su programa nacional de vacunación.<sup>6#</sup>  
En España no está incluida en el calendario de vacunación.<sup>7</sup>



**Rotarix está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus. El uso de Rotarix debería estar basado en las recomendaciones oficiales.<sup>5</sup>**

**Información de seguridad:** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas de forma frecuente fueron diarrea e irritabilidad, como poco frecuentes se notificaron dolor abdominal, flatulencia y dermatitis y como muy rara la invaginación intestinal. Las siguientes reacciones adversas se notificaron espontáneamente y no fue posible estimar su frecuencia de forma fiable: hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en niños con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y apnea en lactantes prematuros de  $\leq$  28 semanas de gestación. A modo de precaución, los profesionales sanitarios deben hacer un seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal grave, vómitos persistentes, heces con sangre, sensación de repleción abdominal y/o fiebre alta). Se debe advertir a los padres/tutores que notifiquen inmediatamente estos síntomas al profesional sanitario. Consultar Ficha Técnica de Rotarix para información adicional sobre las contraindicaciones, precauciones y reacciones adversas.<sup>5</sup>

La vacuna antirrotavirus no forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible en la página web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el enlace <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2018.pdf>, ni de los calendarios vacunales de las distintas Comunidades Autónomas. No existen grupos de riesgo para Rotarix.<sup>7</sup> Ver Ficha Técnica en el interior de la revista.

\* 90% (IC del 95%: 81-95), comparando con las 10 temporadas de rotavirus anteriores.<sup>4</sup> # Programas actuales y previstos hasta noviembre de 2018.

Referencias: 1. Steele AD, Madhi SA, Cunliffe NA, et al. Incidence of rotavirus gastroenteritis by age in African, Asian and European children: Relevance for timing of rotavirus vaccination. Hum Vaccin Immunother 2016; 12(9): 2406-12. 2. Deen J, Lopez AL, Kanugo S, et al. Improving rotavirus vaccine coverage: Can newer-generation and locally produced vaccines help? Hum Vaccin & Immunother, 2018;14(2): 495-499. 3. European Medicines Agency. Rotarix. Authorisation details. Acceso noviembre 2018. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000639/human\\_med\\_001043.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000639/human_med_001043.jsp) 4. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. BMJ 2012. 345: e4752. 5. Ficha técnica Rotarix 07/2018 GSK. 6. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW hub. (select RV, RV introduction, Vaccine Product [current/planned]). Acceso noviembre 2018. Disponible en: [www.view-hub.org/viz/](http://www.view-hub.org/viz/) 7. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente a rotavirus 2006. Acceso noviembre 2018. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/ROTAVIRUS.pdf>

Las marcas son propiedad del, o están licenciadas al, grupo de compañías GSK © 2018 Grupo de compañías GSK o licenciante.



Centro de Información GSK  
900 202 700 / 902 202 700  
es-ci@gsk.com

Pueden notificarse las sospechas de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia de GSK, telf.: 902 202 700/ 900 202 700, fax: 91 8075940, email: [unidad.farmacovigilancia@gsk.com](mailto:unidad.farmacovigilancia@gsk.com)