

## 4 TEMAS DE FORMACIÓN



### Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas y respuestas de este número de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

#### Pubertad precoz y adelantada

1. Respecto a la pubertad adelantada, señale la opción FALSA:

- Es una variante de la normalidad.
- Los niños/as suelen alcanzar una talla final acorde a la genética.
- En la infancia, siempre tienen un crecimiento y desarrollo igual a los de su misma edad.
- En niñas, acontece entre los ocho y nueve años de edad.
- No se benefician de ningún tratamiento frenador de la pubertad.

Respuesta correcta: c.

En una pubertad adelantada, desde la infancia, los niños suelen tener un crecimiento y desarrollo acelerado respecto a los de edad, siendo los más altos de la clase.

2. Respecto a la pubertad precoz central (PPC), señale la opción CORRECTA:

- Es más frecuente en niñas que en niños.

- La patología endocraneal es la causa más frecuente en niñas.
- Actualmente, la principal causa genética de PPCI Idiopática es la delección en el gen *DLK1*.
- El eje hipotálamo-hipófisis-gónadas está suprimido.
- Las niñas con antecedente de adopción internacional no tienen mayor riesgo de desarrollar una PPC que las de su entorno.

Respuesta correcta: a.

La pubertad precoz central es una enfermedad relativamente rara y con un claro predominio femenino (10-25:1) respecto a los varones.

3. Respecto a la pubertad precoz periférica (PPP), señale la opción FALSA:

- Existe una retroalimentación negativa y supresión del eje sexual.
- Existe una elevación sanguínea de FSH y LH.
- El síndrome de McCune-Albright se caracteriza por la tríada de: pubertad precoz, manchas café con leche y displasia ósea fibrosa.

- En el varón, una de las causas puede ser la testotoxicosis.
- Ingesta o contacto accidental con esteroides sexuales pueden provocar una PPP.

Respuesta correcta: b.

En una pubertad precoz periférica, existe una fuente endógena o exógena de esteroides sexuales que suprimen por retroalimentación negativa al eje hipotálamo-hipófisis-gónada y, por tanto, no existe un aumento de FSH y LH en sangre.

4. En el diagnóstico de una pubertad precoz, es FALSO que:

- La edad ósea es una herramienta complementaria en la que valoraremos si existe adelanto respecto a la edad cronológica.
- Ante una asimetría de testes, es importante realizar urgentemente una ecografía testicular para descartar tumor.
- Los niveles elevados de testosterona en el varón pueden ser indicativos de pubertad precoz.
- En varones, un volumen testicular <4 ml descarta una activación precoz de la pubertad.

- e. En niñas, los cambios en la pigmentación areolar o aumento de la sensibilidad local pueden ayudar para diferenciar telarquia de adipomastia.

*Respuesta correcta: d.*

*Existen causas de pubertad precoz periférica en el varón, como tumores testiculares o la hiperplasia suprarrenal congénita, que no aumentan el volumen testicular. Por el contrario, en la testotoxicosis sí encontramos unos testes  $\geq 4$  ml.*

**5. Respecto al tratamiento de la pubertad precoz, señale la opción FALSA:**

- a. Los análogos de hormona liberadora de gonadotropinas son de elección en la pubertad precoz central.
- b. En la testotoxicosis, puede ser de utilidad un inhibidor de la síntesis de testosterona.
- c. Los análogos de GnRH suelen presentar numerosos efectos secundarios y son fármacos mal tolerados.
- d. La finalización del tratamiento con análogos de GnRH es controvertida y no hay una unanimidad científica.
- e. La triptorelina intramuscular en forma *depot* mensual es el fármaco con mayor experiencia en nuestro país.

*Respuesta correcta: c*

*Los análogos de GnRH presentan efectos secundarios escasos y suelen ser reacciones locales en la zona de inyección del fármaco por su forma de administración.*

**Caso clínico**

**6. ¿Cuál de estas entidades NO debería ser considerada en el diagnóstico diferencial?**

- a. Adrenarquia prematura idiopática.
- b. Tumor del sistema nervioso central.

- c. Tumor ovárico.
- d. Quiste ovárico.
- e. Mutación inactivante en gen *MKRN3*.

*Respuesta correcta: a.*

*La adrenarquia prematura idiopática se caracteriza por la aparición de vello púbico y/o axilar y/o incremento del olor corporal en niñas menores de ocho años.*

**7. De las siguientes, a su juicio, ¿qué prueba considera de MENOR utilidad en el diagnóstico?**

- a. Edad ósea.
- b. Test de LHRH.
- c. RM craneal.
- d. 17- $\beta$ -estradiol.
- e. Ecografía abdominopélvica.

*Respuesta correcta: d.*

*Los niveles sanguíneos de 17- $\beta$ -estradiol tienen una escasa sensibilidad, por lo que unos niveles bajos, sobre todo en formas muy incipientes, no permiten descartar una pubertad precoz.*

**8. Respecto al tratamiento de la paciente, señale la opción INCORRECTA:**

- a. Puede presentar reacciones locales en la zona de inyección.
- b. Debería plantearse su retirada a partir de los 10 años de edad.
- c. Prolongar en exceso el tratamiento, podría limitar las expectativas de talla final.
- d. La triptorelina intramuscular en forma *depot* mensual es el fármaco de elección.
- e. A lo largo del tratamiento, la FSH y LH sanguíneas seguirán aumentadas.

*Respuesta correcta: e.*

*En una pubertad precoz central, los análogos de GnRH estimulan continuamente las células gonadotropas hipofisarias, provocando su desensibilización y disminuyendo la secreción de FSH y LH.*

**Retraso puberal**

**9. En relación al concepto de retraso puberal, señale cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:**

- a. Un varón tiene un retraso puberal, cuando a la edad de 14 años no ha alcanzado un volumen testicular de 4 ml.
- b. Una mujer tiene un retraso puberal, cuando a la edad de 13 años no ha iniciado el desarrollo mamario.
- c. La amenorrea primaria indica la ausencia de menarquia a los 15 años de edad.
- d. Se considera pubertad detenida o no progresiva, cuando existe una falta de progresión de los caracteres sexuales secundarios durante 3 años.
- e. El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo es la causa más frecuente de retraso puberal.

*Respuesta correcta: d.*

*Se considera que una pubertad está detenida o no progresa, cuando el desarrollo puberal no avanza durante un periodo de 2 años.*

**10. Señale cuál de las siguientes es una causa FRECUENTE de retraso puberal:**

- a. Hipogonadismo hipogonadotropo congénito.
- b. Hipogonadismo hipergonadotropo adquirido.
- c. Hipogonadismo hipogonadotropo funcional secundario a una enfermedad crónica.
- d. Síndrome de Kallmann.
- e. Hipogonadismo hipergonadotropo congénito.

*Respuesta correcta: c.*

*Las enfermedades crónicas, sobre todo, aquellas ligadas con una desnutrición, son la segunda causa más frecuente de retraso puberal, por detrás del retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.*

11. Señale cuál de los siguientes hallazgos clínicos es **ORIENTATIVO** de hipogonadismo hipogonadotropo idiopático, ante un varón con retraso puberal:

- Anosmia.
- Antecedente de criptorquidia bilateral.
- Paladar hendido y malformación renal unilateral.
- Talla baja.
- Edad ósea muy retrasada.

*Respuesta correcta: b.*

*La presencia de criptorquidia es del 30-50% en pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo, mucho mayor que en la población normal que es del 1-3%, y es un dato clínico muy orientativo. La anosmia y paladar hendido son propios del síndrome de Kallmann, pero no del hipogonadismo hipogonadotropo idiopático. La edad ósea puede estar retrasada, pero no excesivamente, y la talla suele ser normal, al contrario de lo que ocurre en el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.*

12. En relación al síndrome de Klinefelter, señale la afirmación **VERDADERA**:

- El síndrome de Klinefelter se suele manifestar frecuentemente en la primera infancia con criptorquidia y/o micropene.
- Es una entidad frecuente que suele pasar desapercibida hasta la edad de la adolescencia.
- Presentan típicamente una talla por debajo de la media e inferior a su talla familiar.
- La ginecomastia es muy excepcional.
- Los niveles de LH y FSH están disminuidos.

*Respuesta correcta: b.*

*El síndrome de Klinefelter es una entidad muy frecuente (1/500 - 1/1.000 RN vivos varones) y suele pasar desapercibida en la primera infancia, diagnosticándose en la adolescencia al comprobar un fallo*

*en la progresión del volumen testicular. No es frecuente el hipogonadismo, presentan una talla media o alta y superior a su talla familiar, los niveles de gonadotropinas están aumentados y la ginecomastia puede ser frecuente.*

13. Varón que consulta a los 14,5 años de edad por hipocrecimiento, testes de 3 ml y fracaso escolar con aislamiento social. Una vez descartadas otras causas de retraso puberal, decide iniciar un tratamiento ante el diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, ¿qué **PAUTA** de las siguientes crees más indicada?

- Administrar tratamiento con enantato de testosterona 100 mg/mes im durante 6 meses y realizar seguimiento durante 6 meses para ver si progresa la pubertad.
- Administrar tratamiento con enantato de testosterona 100 mg/mes im durante 12 meses.
- Administrar tratamiento con enantato de testosterona a 50 mg/mes im durante 3-6 meses y realizar seguimiento durante 6 meses, para ver si progresa la pubertad.
- Administrar tratamiento con pulsos de GnRH durante 6 meses y realizar seguimiento durante 6 meses, para ver si progresa la pubertad.
- Administrar tratamiento con hCG, durante 12 meses.

*Respuesta correcta: c.*

*En un retraso constitucional del crecimiento y desarrollo con afectación psicológica, el tratamiento indicado es enantato de testosterona a una dosis de 50 mg/mes im durante 3-6 meses y luego realizar un control clínico durante 6 meses, para ver si existe desarrollo puberal espontáneo. Se prefiere iniciar el tratamiento con una dosis de 50 mg/mes y no con 100 mg/mes. El resto de pautas no están indicadas en el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.*

## Caso clínico

14. En función de los datos aportados, ¿cuál es tu **DIAGNÓSTICO** de sospecha?

- Síndrome de Klinefelter.
- Hipogonadismo hipogonadotropo funcional.
- Hipogonadismo hipogonadotropo adquirido de origen tumoral (macroadenoma hipofisario productor de prolactina) asociado a déficit de hormona de crecimiento.
- Hipogonadismo hipergonadotropo.
- Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.

*Respuesta correcta: c.*

*Se trata de un adenoma hipofisario productor de prolactina (macroprolactinoma) que, por efecto masa, produce un hipogonadismo hipogonadotropo adquirido y un déficit de hormona de crecimiento y, por consiguiente, una detención del desarrollo puberal y del crecimiento. Por otro lado, la hiperprolactinemia produce inhibición de la liberación de GnRH y disminución de la secreción de gonadotropinas y, ello contribuye también, al hipogonadismo hipogonadotropo.*

15. ¿Cuál es el **TRATAMIENTO** indicado para favorecer el desarrollo puberal?

- Inducir el desarrollo puberal con ésteres de testosterona a 50 mg/mes im.
- Tratamiento de su enfermedad de base (macroprolactinoma).
- Inducir el desarrollo puberal con ésteres de testosterona a 150 mg/mes im.
- Administración de gonadotropinas, para aumentar volumen testicular e inducir el desarrollo puberal.
- Administración de pulsos de GnRH, para aumentar el volumen testicular y favorecer la fertilidad.

*Respuesta correcta: b.*

*El tratamiento del hipogonadismo depende de su etiología y, en este caso, no tiene sentido inducir la pubertad con testosterona, gonadotropinas o GnRH, sino tratar el macroprolactinoma y seguir su evolución.*

16. El paciente inició tratamiento de su enfermedad de base con análogos dopaminérgicos (cabergolina) y se le realizó seguimiento neurorradiológico con RMN, comprobándose disminución progresiva del adenoma: ¿cuál es el MÉTODO preferido para realizar un seguimiento de su hipogonadismo y comprobar una evolución satisfactoria?

- Realizar una determinación de los niveles de testosterona.
- Realizar una determinación de los niveles de LH y FSH.
- Controlar clínicamente el crecimiento y medir el volumen testicular (orquidómetro de Prader), para ver si progresa adecuadamente.
- Realizar un test de hCG.
- Realizar una edad ósea.

*Respuesta correcta: c.*

*El método preferido para comprobar si el tratamiento médico con análogos dopaminérgicos (cabergolina) está siendo eficaz y se restaura la secreción normal de gonadotropinas, además del seguimiento radiológico con RMN, es la medición del volumen testicular y ver que progresa adecuadamente, y que se acompaña de un incremento de su velocidad de crecimiento y de la talla. Ello es la mejor muestra de una recuperación de su hipogonadismo y de una buena evolución clínica. Los niveles de testosterona y de gonadotropinas también se incrementarán, pero ello exigiría analíticas seriadas.*

## Talla baja idiopática y variantes normales de talla baja

17. ¿Cuál de las siguientes formas de talla baja/hipocrecimiento estaría incluida en el concepto de talla baja idiopática (TBI) establecido por el Consenso Internacional de expertos en 2007?

- Variante normal de talla baja.
- Hipocrecimiento psicosocial.
- Hipocondroplasia.
- Hipocrecimiento de inicio prenatal.
- Talla baja asociada a la haploinsuficiencia del gen *SHOX*.

*Respuesta correcta: a.*

*En el consenso de expertos de 2007, se definió la TBI, como: una condición en la que la talla de un individuo se encuentra más de 2 SDS (percentil 2,3) por debajo de la media para su edad, sexo y grupo de población, sin evidencia de anomalías sistémicas, endocrinas, nutricionales o cromosómicas. La definición, según establecía el propio consenso, incluía a los niños clásicamente catalogados como variantes normales de talla baja (VNTB) y excluía, específicamente, niños: nacidos pequeños para su edad gestacional (RN-PEG: peso y/o longitud < -2 SDS para su EG y sexo), con fenotipo dismórfico o disarmónico (displasias óseas, síndromes), con trastorno psiquiátrico o emocional grave, así como con cualquier otra causa de TB claramente identificable (celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición, deficiencia o insensibilidad a la GH, hipotiroidismo, Cushing, etc.).*

18. La utilización de la hormona de crecimiento (GH) en la talla baja idiopática (TBI) fue aprobada en EE.UU. por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2003 y exigía que la talla fuera INFERIOR a:

- 2,0 SDS para la edad y sexo.

- 3,0 SDS para la edad y sexo.
- 2,5 SDS para la edad y sexo.
- 2,25 SDS para la edad y sexo.
- 3,5 SDS para la edad y sexo.

*Respuesta correcta: d.*

*Cuando la FDA aprobó en 2003 la indicación de la GH en el tratamiento de la TBI, incluyó unos criterios más restrictivos que la propia definición de TBI: una talla inferior a -2,25 SDS (percentil 1,2) y un ritmo de crecimiento que hiciera improbable alcanzar una talla adulta dentro del rango normal, entendiendo por tal: una talla inferior a 63 pulgadas (160 cm) en varones, y a 59 pulgadas (150 cm) en mujeres.*

19. Las variaciones normales en la talla se cree que son DEBIDAS:

- Factores genéticos, 50%, y ambientales, 50%.
- Factores genéticos, 80%, y ambientales, 20%.
- Factores genéticos, 70%, y ambientales, 30%.
- Factores genéticos, 60%, y ambientales, 40%.
- Factores genéticos, 90%, y ambientales, 10%.

*Respuesta correcta: b.*

*Las variaciones normales en la talla son debidas en un 80% a factores genéticos, hereditarios; mientras que, el 20% restante se deberían a factores ambientales que contribuyen a la diferencia de talla entre las poblaciones y que serían responsables de la evolución secular de la talla a través de generaciones. La evidencia acumulada indica también la importancia de la epigenética como una causa importante de la diversidad fenotípica heredada y adquirida en humanos.*

20. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a los fármacos moduladores de la pubertad en el tratamiento de la talla baja idiopática (TBI) es FALSA?

- La administración de testosterona a dosis bajas, en varones



con talla baja asociada a retraso puberal, puede acelerar el ritmo de crecimiento, así como el inicio espontáneo de la pubertad.

- b. Los inhibidores de la aromatasa (IA) reducen la síntesis de estrógenos y retrasan el cierre de las placas de crecimiento; por lo que, estarían plenamente indicados en el tratamiento habitual de la talla baja.
- c. Los análogos de GnRH (aGnRH) detienen la progresión de la pubertad, pero su administración aislada en pacientes con talla baja y pubertad adelantada no parece mejorar significativamente las expectativas de talla final.
- d. Durante el tratamiento con aGnRH es frecuente que el IMC aumente.
- e. El tratamiento combinado con hormona de crecimiento e IA en varones con talla baja, se considera un tratamiento experimental.

*Respuesta correcta: b.*

*La base de la utilización de los IA en el tratamiento de la TBI es que reducen la síntesis de estrógenos y podría potencialmente retrasar el cierre de las placas de crecimiento e incrementar la talla final. Aunque los estudios iniciales en varones con retraso puberal y TBI, tratados con IA por vía oral (anastrozole o letrozole), mostraron clara mejoría en las predicciones de talla adulta (5-7 cm), los resultados a talla final, aunque muy escasos, no parecen reflejar el potencial beneficio sugerido. Sus potenciales efectos secundarios y la escasa calidad en la evidencia de los estudios con IA en TBI, puesta de manifiesto por una reciente revisión sistemática de Cochrane, no sostienen su utilización habitual; por lo que, se considera que este tratamiento debería restringirse a ensayos bien controlados. El resto de las afirmaciones son correctas.*

**21. Las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica sobre la utilización de la hormona de crecimiento (GH) en el tratamiento de la talla baja idiopática (TBI) plantean todo lo siguiente EXCEPTO:**

- a. La indicación de tratamiento con GH en niños con TBI debería basarse únicamente en la magnitud del hipocrecimiento.
- b. La indicación de tratamiento con GH en niños con TBI debería establecerse “caso a caso” y ponderando repercusiones físicas-psicológicas y riesgos-beneficios.
- c. La dosis inicial debería ser más baja de lo propuesto inicialmente.
- d. Los beneficios obtenidos del tratamiento (SDS de talla e impacto psicológico), deberían ser valorados y reconsiderados al cabo de un año de tratamiento.
- e. Como norma de buena práctica, recomiendan que la evaluación y tratamiento de estos niños la realicen médicos con experiencia.

*Respuesta correcta: a.*

*En 2016, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Americana publicó una nueva guía para la utilización de la GH en TBI. Las recomendaciones de esta guía son poco específicas, pero mucho más conservadoras que sus predecesoras y sugieren que la indicación de rhGH en niños con TBI se realice no solo en función de una talla < -2,25 SDS, sino valorando “caso a caso” y ponderando repercusiones físicas-psicológicas y riesgos-beneficios. También, la nueva guía recomienda una dosis más baja de GH, de 0,035 mg/kg/día y valorar los beneficios obtenidos, en SDS de talla e impacto psicológico, al cabo de un año de tratamiento, optimizando la dosis, pero sin superar los 0,067 mg/kg/día. También y como norma de buena práctica, re-*

*comiendan que la evaluación y tratamiento de estos niños la realicen médicos con experiencia.*

### Caso clínico

**22. ¿Cuál de los siguientes aspectos de la anamnesis y exploración del paciente debería hacernos SOSPECHAR la posibilidad de que exista una base genética de su talla baja:**

- a. El carril de crecimiento paralelo, pero por debajo del P3.
- b. El retraso de 2 años en la edad ósea.
- c. La presencia de malformaciones y de rasgos sindrómicos.
- d. La magnitud del hipocrecimiento (< -2 SDS).
- e. La normalidad de los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3.

*Respuesta correcta: c.*

*De las posibilidades planteadas, solo la presencia de malformaciones y de rasgos sindrómicos es sugerente de una base genética de la etiología del hipocrecimiento. El resto de las opciones podrían estar presentes en variantes normales de talla baja.*

**23. Numerosos datos de la historia del paciente y, especialmente, la estenosis pulmonar, los rasgos fenotípicos y la moderada afectación de la talla, entre otras características son muy sugerentes de un SÍNDROME frecuentemente diagnosticado como talla baja idiopática:**

- a. Síndrome de Prader-Willi.
- b. Síndrome de Silver Rusell.
- c. Síndrome de Noonan/rasopatía.
- d. Síndrome de Aarskog.
- e. Síndrome de Seckel.

*Respuesta correcta: c.*

*La historia clínica, las malformaciones asociadas y la exploración del paciente son absolutamente características de un síndrome de Noonan: antropometría neonatal prácticamente normal con alteración del crecimiento de inicio en el primer*

año de vida, afectación variable de la talla adulta, estenosis valvular pulmonar (50%), criptorquidia (60–80%), pectus carinatum-excavatum (70–90%), trastornos del aprendizaje (amplio rango en el cociente intelectual), aumento de hematomas y sangrado, fenotipo característico... Las otras opciones diagnósticas planteadas son clínicamente muy diferentes, algunas, como los síndromes de Seckel y el Silver-Rusell son hipoprecrecimientos de inicio prenatal, habitualmente retrasos de crecimiento intrauterino severos con rasgos fenotípicos muy diferentes. El síndrome de Prader Willi es un síndrome caracterizado por: obesidad, hipotonía, retraso mental y talla baja. Por último, el síndrome de Aarskog o síndrome facio-dígito-genital es un trastorno muy poco frecuente, caracterizado por: rasgos faciales peculiares, anomalías de las extremidades y de los genitales, y talla baja desproporcionada con acromelia.

24. La mutación MÁS FRECUENTE responsable del síndrome que presenta el paciente se localiza en el gen:

- No es una causa monogénica, sino un defecto de impronta.
- PTPN11*.
- NSD1*.
- FGD1*.
- ATR*.

Respuesta correcta: b.

El síndrome de Noonan no es un defecto de impronta, como podría serlo el síndrome de Prader-Willi, sino un defecto monogénico asociado a talla baja con herencia, en la mayoría de los casos, autosómica dominante. Es relativamente frecuente (1:1.000–2.500 personas) y se han descrito, al menos, 16 genes diferentes implicados en el síndrome de Noonan, pero las mutaciones en el gen *PTPN11* (12q24.13), de herencia autosómica dominante son las más frecuentemente descritas y responsables de alrededor del 50% de

los casos. Mutaciones de herencia autosómica dominante en el gen *NSD1* (5q35.3) son responsables del síndrome de Sotos, caracterizado por: hipercrecimiento de inicio prenatal, con facies peculiar, macrocefalia, talla alta y alteraciones del desarrollo psicomotor. El gen *FGD1* sería, uno de los genes implicados, en la displasia facio-dígito-genital o síndrome de Aarskog (*Xp11.21*). El gen *ATR* (3q23) es uno de los múltiples genes implicados en el síndrome de Seckel (*SCKL1*), un raro síndrome de herencia autosómica recesiva, caracterizado por: retraso de crecimiento intrauterino, talla baja severa, microcefalia, retraso mental y una característica “cara de pájaro”.

## Obesidades en la infancia

25. ¿Cuál ha sido la TENDENCIA epidemiológica del sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil en nuestro medio en los últimos 10 años?

- Incremento rápido.
- Incremento moderado.
- Estabilización.
- Descenso brusco.
- Descenso progresivo.

Respuesta correcta: c.

Los datos seriados nacionales más recientes son los comunicados en la Encuesta Nacional de Salud 2017 (publicados por el Instituto Nacional de Estadística en julio de 2018), que informa de una prevalencia de obesidad (9,13 y 9,33%), y de sobrepeso (16,30 y 16,42%) en niñas y niños de 2 a 17 años, respectivamente, similar a la comunicada en los años 2006 y 2012, reflejándose la tendencia a la estabilización de la prevalencia de obesidad infantil en nuestro medio, de forma similar a lo observado en otros países occidentales.

26. ¿Cuál es la etiología más FRECUENTE de la obesidad infantil?

- Secundaria a patologías endocrinológicas.
- Monogénica por mutaciones en la vía leptina-proopiomelanocortina.
- Poligénica o idiopática.
- Asociada a síndromes polimalformativos.
- Secundaria a alteraciones epigenéticas.

Respuesta correcta: c.

En el momento actual, no es posible establecer un diagnóstico etiológico preciso en la mayor parte de los pacientes que desarrollan obesidad en la edad pediátrica, habiéndose empleado tradicionalmente términos como: “común” o “exógena” para definir a esta entidad. En estos pacientes, los factores “exógenos” actúan sobre una base “endógena”, la información genética propia de cada individuo, por lo que este tipo más común de obesidad debería denominarse “obesidad poligénica”, pues es esta base genética la que determina la susceptibilidad del paciente ante los estímulos ambientales, u “obesidad idiopática” (puesto que el hecho de que no se establezca una causa determinante no indica necesariamente que esta no exista, sino que no somos capaces de identificarla con los medios diagnósticos empleados).

27. ¿En qué LOCALIZACIÓN ejerce la leptina sus acciones fundamentales relacionadas con la saciedad en el Sistema Nervioso Central?

- Pineal.
- Núcleo paraventricular.
- Hipófisis.
- Núcleo arcuato.
- Tálamo.

Respuesta correcta: d.

La red específica de neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) se localiza primordialmente en el núcleo arcuato del hipotálamo, integra la información aferente sobre la energía almacenada periféricamente en el tejido adiposo que ofrece la leptina producida

en aquél y señalizan, mediante los productos derivados de la POMC, constituyendo la vía fundamental de señalización anorexigénica.

28. La causa monogénica más FRECUENTE de obesidad en el ser humano es debida a mutaciones en uno de los siguientes genes:

- MC4R.
- Leptina.
- PCSK1.
- Receptor de leptina.
- POMC.

Respuesta correcta: a.

Las mutaciones en el gen MC4R constituyen la causa más frecuente de obesidad humana monogénica. En comparación con las mutaciones autosómicas recesivas raras en los genes de LEP, LEPR, POMC y PCSK1, la prevalencia mundial de heterocigotos con obesidad causada por mutaciones en MC4R se estima en torno al 2-5%.

29. ¿Cuál de los siguientes síndromes polimalformativos NO suele presentar la obesidad como una de sus características fenotípicas?

- Síndrome de Marfan.
- Síndrome de Prader-Willi.
- Síndrome de Bardet-Biedl.
- Síndrome de Alström.
- Síndrome de Cohen.

Respuesta correcta: a.

Son muchos los síndromes que se transmiten con un patrón de herencia mendeliano, y que cursan con obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos. Dentro de su infrecuencia, presentan una mayor prevalencia los síndromes de: Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström, Carpenter o Cohen, en los que la obesidad constituye uno de los rasgos más destacados. El sín-

drome de Marfan se caracteriza por un fenotipo leptosomático y no por la presencia de obesidad.

### Caso clínico

30. ¿Cuál es la REGIÓN cerebral cuya afectación ha determinado la hiperfagia en este paciente?

- Hipófisis.
- Lóbulo frontal.
- Hipotálamo.
- Cuerpo calloso.
- Hipocampo.

Respuesta correcta: c.

El hipotálamo está constituido por diversos núcleos, conformados por grupos neuronales productores de determinados neuropéptidos. Entre ellos, destaca el núcleo arcuato, que integra la información aferente que proviene de los órganos periféricos y proyecta sobre otros núcleos hipotálamicos (fundamentalmente, el núcleo paraventricular) y otras áreas cerebrales, en una compleja red de interacciones que modulan la conducta alimentaria.

31. Respecto al metabolismo de los hidratos de carbono de en este paciente, ¿cuál es la respuesta CORRECTA?

- Presenta alteración de la glucemia en ayunas.
- Presenta una intolerancia a hidratos de carbono.
- Presenta una diabetes mellitus tipo 2.
- Muestra una resistencia a la acción de la insulina a lo largo de su evolución, que no estaba presente en su primera visita.
- No presenta ninguna alteración a lo largo de su evolución.

Respuesta correcta: d.

La complicación del metabolismo de los hidratos de carbono más precoz y prevalente en la obesidad infantil en nuestro medio, es la resistencia a la captación de glucosa inducida por insulina o resistencia insulínica (RI), siendo extraordinariamente infrecuente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2, glucemia superior a 126 mg/dl en ayunas o superior a 200 mg/dl tras 120 minutos en el test de tolerancia oral a la glucosa, con confirmación en más de una ocasión). Las condiciones consideradas como "estados prediabéticos" por la Asociación Americana de Diabetes incluyen la alteración de glucemia en ayunas (AGA, igual o superior a 100 mg/dl) y la intolerancia a hidratos de carbono (glucemia entre 140 y 199 mg/dl a los 120' en el test de tolerancia oral a la glucosa). Este paciente no presentó ninguna alteración glucémica a lo largo de su seguimiento, pese al desarrollo de una obesidad muy grave, pero sí una intensa resistencia a insulina.

32. ¿Cuál de los siguientes agentes farmacológicos estaría INDICADO para el tratamiento de la obesidad de este paciente en nuestro país?

- Leptina recombinante humana.
- Liraglutida.
- Orlistat.
- Metformina.
- Ninguno de los anteriores.

Respuesta correcta: e.

Actualmente, la Agencia Europea del Medicamento no avala el empleo de ningún fármaco para el tratamiento de la obesidad en pacientes menores de 18 años (a diferencia de la FDA en EE.UU., que acepta a partir de los 12 años el empleo del orlistat o liraglutida, si la obesidad se acompaña de DM2).