

SÍNDROME DE PRADER WILLI (SPW)



Autores

***Dra. Assumpta Caixàs Pedragós**

MD. Ph. D. Servicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición.
Profesora asociada de Endocrinología de la UAB

***Dra. Raquel Corripio Collado**

MD. Ph. D. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de
Pediatria. Profesora asociada de Pediatria de la UAB

***Sra. Yolanda Couto Rosende**

Nutricionista. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pe-
diátrica. Servicio de Pediatria

***Dra. Elisabeth Gabau Vila**

MD. Unidad de Genética Clínica. Servicio de Pediatria

***Dra. Montserrat Garcia Puig**

MD. Unidad de Neurología pediátrica. Servicio de Pediatria

***Dra. Olga Giménez Palop**

MD. Ph. D. Unidad de Diabetes. Endocrinología y Nutrición

***Dra. M.ª Pilar Guallarte Alias**

MD. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
Servicio de Pediatria

***Dra. Miriam Guitart Feliubadaló**

MD. Laboratorio de Genética. UDIAT, Centre Diagnòstic.

***Dra. Helena Larramona Carrera**

MD. Unidad de Neumología y Alergología Pediátrica. Servicio
de Pediatria

***Dr. Jacobo Pérez Sánchez**

MD. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pedia-
tria.

* Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sa-
badell. Institut Universitari Parc Taulí - UAB. Universitat Autò-
noma de Barcelona, Campus d'Excel·lència Internacional.
08193 Bellaterra, España

Sra. Susanna Esteba-Castillo

Neuropsicóloga. Servicio Especializado en Salud Mental y
Discapacidad Intelectual (SESM-DI). Parc. Hospitalari Martí
i Julià. Institut Assistència Sanitària (IAS). Girona

Dr. Ramon Novell Alsina

Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Inte-
lectual (SESM-DI). Parc. Hospitalari Martí i Julià. Institut As-
sistència Sanitària (IAS). Girona

Dra. Carme Brun-Gasca

Doctora en Psicología. Psicóloga clínica. Logopeda. Profesora
titular de la Facultad de Psicología de la Universidad Autò-
noma de Barcelona

Índice

SÍNDROME DE PRA

A: Síndrome de Prader Willi	5
1. ¿Qué es el SPW?	6
2. ¿Por qué es útil el diagnóstico precoz? Consejo genético.	7, 8
3. ¿Cuáles son las características clínicas de los niños con SPW? ..	9-12
4. ¿Cómo se hace el diagnóstico genético?	13-16
5. ¿Cuáles son los problemas nutricionales de los niños con SPW en los primeros años de vida?	17-19
6. ¿Cuáles son las normas dietéticas en un niño con SPW en las diferentes etapas del desarrollo?	20-24
7. ¿Qué causa la hiperfagia en el SPW? Son útiles los fármacos para reducirlo?	25-29
8. ¿Como tratamos de evitar el sobrepeso en la edad adulta? ..	30-34
9. ¿Puede aparecer diabetes en el SPW?	35-38
10. ¿Se debe tratar el hipogonadismo?	39-43
11. ¿Tiene el niño con SPW mayor riesgo de problemas respiratorios? ¿Es necesario hacer estudio de sueño en los pacientes con SPW?	44-46
12. ¿Como se manejan los problemas de sueño en el SPW	47-50
13. ¿Que trastornos del comportamiento pueden aparecer en el SPW?	51-55
14. ¿Cómo evoluciona el fenotipo conductual en el SPW? ¿Cómo se manejan los trastornos conductuales?	56-61
15. ¿Qué papel juega la escuela en el SPW?	62-65

DER WILLI (SPW)

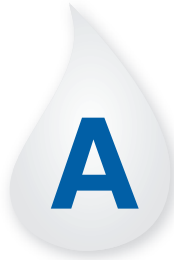
- 16. ¿Qué aspectos psicopatológicos pueden presentar típicamente los paciente con SPW?66-73
- 17. ¿Qué dificultades del habla y del lenguaje pueden presentar?74-76

B: Hormona del crecimiento (GH) en el Síndrome de Prader Willi (SPW)79

- 18. ¿Existe déficit de GH en los pacientes con SPW?80, 81
- 19. ¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento con GH en el SPW, cuál es la posología? ¿Que efectos tiene la GH en la talla en el SPW?82-84
- 20. ¿Que efectos tiene la GH en la composición corporal en el SPW?85-87
- 21. ¿Qué efectos tiene la GH en el metabolismo en el SPW y cuáles son los riesgos potenciales del tratamiento con GH? ...88-90
- 22. ¿Cómo influye el tratamiento con GH en los problemas respiratorios?91-93
- 23. ¿Cuál es la evolución de la escoliosis en el SPW? ¿Como influye la GH?94-97
- 24. ¿Cuál es la valoración necesaria previa a iniciar GH y la monitorización del tratamiento?98-100
- 25. ¿Está indicado el tratamiento con GH en la edad adulta? ...101-104

Bibliografía106-110

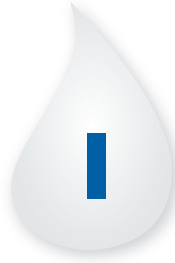
SÍNDROME DE PRA



ADER WILLI (SPW)



Síndrome de Prader Willi



¿Qué es el SPW?

Dra. Gabau Vila

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética de discapacidad intelectual asociada a múltiples manifestaciones en otros sistemas del organismo. La causa reside en la ausencia física o funcional de genes localizados en el alelo paterno de la región cromosómica 15q11-q13.

El SPW presenta un fenotipo característico que incluye hipotonía severa en el periodo neonatal y dificultades para la alimentación, posteriormente el niño/a desarrolla una hiperfagia que conduce a una obesidad grave si no se controla, talla baja e hipogonadismo. Las dificultades de aprendizaje y los trastornos de la conducta son frecuentes.



2

¿Por qué es útil el diagnóstico precoz? Consejo genético

Dra. Gabau Vila

En los últimos años hemos observado un avance muy significativo en el manejo de los pacientes afectos de SPW en la edad pediátrica, especialmente con el uso de la hormona de crecimiento y con las estrategias para prevenir la aparición de la obesidad. Los programas individualizados de atención precoz y escolar, así como las estrategias en el manejo de la conducta han dado resultados muy positivos.

Consejo genético.

Es importante determinar el mecanismo genético responsable del SPW para ofrecer un adecuado consejo genético, ya que en todos los casos es posible realizar diagnóstico prenatal.

- Deleción paterna de la región 15q11-q13. Esta alteración cromosómica se observa en el 70-75% de los pacientes SPW. El riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%.
- Disomía uniparental materna. Se observa en el 20-25% de los pacientes. Implica la herencia de dos cromosomas 15 de la



2

¿Por qué es útil el diagnóstico precoz? Consejo genético

Dra. Gabau Vila

madre y ninguno del padre. El riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%.

- Defecto de impronta. Se observa en el 1-5% de los pacientes. Implica la herencia de un cromosoma 15 paterno con impronta materna. Hay casos esporádicos y familiares, siendo el riesgo de recurrencia muy variable, menor al 1% hasta el 50% respectivamente. La mayoría de los defectos de impronta corresponden a casos esporádicos.
- Reorganización cromosómica de la región 15q11-q13 (<1%). Se han reportado reorganizaciones cromosómicas que afectan la región 15q11-q13. En la mayoría de casos son de novo siendo el riesgo de recurrencia <1%. En los casos en que uno de los progenitores sea portador de una reorganización parental equilibrada, el riesgo de recurrencia se estima del 5-50%, en función de la reorganización.



3

¿Cuáles son las características clínicas de los niños con SPW?

Dra. Gabau Vila

El primer signo clínico es la hipotonía, en el período prenatal hay disminución de los movimientos fetales, en muchas ocasiones hay una posición anómala del feto (presentación de nalgas), por ello hay un aumento de partos por cesáreas.

En los primeros meses, el lactante se mueve poco, duerme mucho, el llanto es débil y presenta dificultades para aumentar de peso por una succión débil. La hipotonía es de origen central. Aunque mejora, va a persistir toda la vida de forma leve a moderada.

La obesidad comienza entre 1 - 4 años, al final de la edad infantil aparece la hiperfagia. La hiperfagia es de origen hipotalámico y hay una falta de la sensación de saciedad, conduciendo a una conducta relacionada con la búsqueda de comida. Las complicaciones de la obesidad son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad.

La talla baja se debe al déficit en hormona de crecimiento y a la falta de brote puberal.



3

¿Cuáles son las características clínicas de los niños con SPW?

Dra. Gabau Vila

El hipogonadismo es hipogonadotrópico y se manifiesta con hipoplasia genital, desarrollo puberal incompleto e infertilidad. El signo físico más evidente en el período neonatal es la criptorquidia, uni o bilateral, en el 80-90% de los varones.

En la mayoría de los pacientes el retraso cognitivo se sitúa en el rango leve (CI: 60-70), en todos primero se observa un retraso motor, consiguiendo la mayoría la sedestación a los 12 meses y la marcha libre a los 24 meses, también es frecuente el retraso de lenguaje al que contribuye los problemas fonatorios.

Hay un patrón de conducta característico (fenotipo conductual) a partir de la infancia en forma de rabietas, rigidez, manipuladores, conductas compulsivas. El trastorno de espectro autista se observa en 25% de los casos, también Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno mental en el adulto joven (5-10%).



3

¿Cuáles son las características clínicas de los niños con SPW?

Dra. Gabau Vila

Otras características:

Alteraciones de la respiración.

La escoliosis, va a ser el problema ortopédico más importante.

Ojos, frecuente el estrabismo (>50%).

Dientes y saliva espesa.

Disminución de la sensibilidad al dolor.

Alteraciones de la termorregulación.

Incapacidad para el vómito.

El hurgarse las heridas, es un trastorno de conducta.

Correlación Genotipo-Fenotipo.

Las características clínicas varían en severidad y en frecuencia de presentación, según el mecanismo genético subyacente. Una caracterís-



3

¿Cuáles son las características clínicas de los niños con SPW?

Dra. Gabau Vila

Una característica propia de la deleción es la hipopigmentación de la piel, cabello y ojos, que es debida a la pérdida de una de las copias del gen *OCA2/P* asociada al albinismo óculocutáneo.

Las personas con disomía uniparental materna presentan menos características faciales, tienen mayor CI y los problemas de conducta son más leves que los pacientes con deleción. No obstante los trastornos mentales y el trastorno de espectro autista son más frecuentes.



4

¿Cómo se hace el diagnóstico genético?

Dra. Guitart Feliubadaló

El gen SNRPN de la región 15q11-q13 se halla metilado (grupo metilo unido al ADN) y esta característica se utiliza para diferenciar el alelo materno que se encuentra metilado del alelo paterno no metilado. El método más sensible para el diagnóstico del SPW es el estudio del patrón de metilación de éste gen SNRPN.

- **Análisis de metilación.**

Hay dos métodos, el primero, consiste en realizar la técnica de MS-PCR (reacción en cadena de la polimerasa específica de la metilación) que se basa en la detección de la metilación mediante un tratamiento con bisulfito que modifica la molécula de ADN convirtiendo las citosinas por uracilos del alelo paterno no metilado. Esta modificación permite diferenciar el alelo paterno del alelo materno. Tras una amplificación del ADN por PCR puede visualizarse una única banda de origen materno in-

4

¿Cómo se hace el diagnóstico genético?

Dra. Guitart Feliubadaló

dicando que está ausente el alelo paterno; este resultado confirma el diagnóstico de SPW en más del 99% de los casos.

La segunda técnica es la MS-MLPA (metilación específica-amplificación de múltiples sondas dependientes de la ligación), que permite la detección simultánea de la metilación y de la delección en distintos sitios de la región 15q11-q13. Para la técnica de MS-MLPA se utiliza un kit comercial de MRC-Holland. Este kit permite diagnosticar las dos delecciones más frecuentes, la tipo I de mayor longitud y la tipo II. Además puede revelar delecciones más pequeñas y mucho más infrecuentes que incluyen al gen SNORD116, gen crítico para el SPW. Es posible también identificar delecciones que afectan sólo a la región del centro de impronta PWS-SRO, diagnosticando los casos de SPW causados por defecto de impronta por delección.



4

¿Cómo se hace el diagnóstico genético?

Dra. Guitart Feliubadaló

Con un diagnóstico de SPW realizado mediante el estudio de metilación y ante la ausencia de delección se deber proseguir el estudio de análisis de microsatélites para diferenciar entre disomía uniparental materna y defecto de impronta causado por un error epigenético esporádico.

- **Análisis de microsatélites.**

Se utilizan distintos microsatélites (marcadores polimórficos del ADN) internos de la región 15q11-q13 y externos a la misma. Esta técnica permite diferenciar si ambos cromosomas 15 provienen del mismo origen parental (dos cromosomas maternos) en este caso el SPW es causado por una disomía uniparental, o en el caso de que ambos cromosomas tengan un origen biparental (un cromosoma materno y el otro paterno) el SPW se debe a un defecto de impronta epigenético.



4

¿Cómo se hace el diagnóstico genético?

Dra. Guitart Feliubadaló

- Diagnóstico prenatal.

Una vez se haya establecido la causa molecular se puede realizar un estudio prenatal. El análisis de metilación del gen SNRPN es la técnica más recomendada ya que la impronta genómica está presente desde la fecundación. El estudio en muestras de ADN extraídas de vellosidad corial o de líquido amniótico da resultados eficientes y seguros.



5

¿Cuáles son los problemas nutricionales de los niños con SPW en los primeros años de vida?

Dra. Guallarte Alias

Comúnmente, se asocia al niño con SPW con aquel que tiene un apetito difícil de controlar y un peso mayor de lo recomendado. Por ello, suele sorprender el diagnóstico a los padres de un lactante que está teniendo problemas para alimentarse, escaso apetito y deficiente ganancia ponderal. Es lo que con frecuencia les ocurre durante el primer año de vida, más aún durante los seis primeros meses.

Sabemos que los pacientes con SPW pasan por 2 fases en cuanto a su conducta alimentaria. Tras el nacimiento, la característica hipotonía del niño hace que tenga poca fuerza en la succión y además se fatigue con rapidez. Este problema puede solventarse con tetinas especiales, ayuda manual exprimiéndolas y/o incremento de la densidad calórica del alimento administrado. No es infrecuente que puedan precisar la ayuda de una sonda nasogástrica para introducir el alimento hasta que inicie alimentación con cuchara y tenga más fuerza; son habitualmente bien toleradas. No suele ser necesario más allá de los 4-6 meses, por lo que no se recomienda el uso de botón gástrico



5

¿Cuáles son los problemas nutricionales de los niños con SPW en los primeros años de vida?

Dra. Guallarte Alias

como primera opción. Es importante el diagnóstico precoz y el control por un médico-nutricionista que permita tomar la decisión más adecuada y asesorar a la familia.

A partir del año, o más a menudo a partir de los 18 meses, inicia la segunda fase que podemos a su vez dividir en varios periodos. Observamos a un niño que, a pesar de no tener gran apetito ni un gran incremento en la ingesta, asciende 2 o más percentiles de peso (si el niño no ha iniciado tratamiento con hormona de crecimiento, se recomienda utilizar las gráficas específicas para SPW a partir de los dos años). Más adelante el apetito va aumentando y es a partir de los 3 años cuando los niños con SPW suelen iniciar alteraciones de conducta en torno a la alimentación: disminución saciedad, irritabilidad, en ocasiones agresividad solicitando comida.

Como recomendaciones generales: durante el primer año de vida, no debe haber una restricción calórica ni de nutrientes: el lactante debe



5

¿Cuáles son los problemas nutricionales de los niños con SPW en los primeros años de vida?

Dra. Guallarte Alias

recibir una alimentación completa, equilibrada y rica en aquellos nutrientes especialmente implicados en su desarrollo neurológico como en el siguiente apartado se explica. La familia debe ser instruida en la composición de los alimentos y aconsejada por una dietista para elegir la alimentación más adecuada en relación a diversos factores: dificultades en ingesta, edad, índice de masa corporal (valoramos la relación de peso y talla como indicador de nutrición por defecto o por exceso), existencia de otras patologías (que aún no estando relacionadas con el SPW puedan interferir) y el hecho de haber iniciado o no tratamiento con hormona de crecimiento. A partir de los 2-3 años de edad suele ser necesario suplementar con calcio (+/- vitaminas) en función de la dieta requerida en cada caso. Un aliado fundamental de los consejos dietéticos es el ejercicio físico, así como las pautas de conducta aconsejadas por el terapeuta a la familia, amigos, escuela y otras personas implicadas en la educación del niño.



6

¿Cuáles son las normas dietéticas en un niño con SPW en las diferentes etapas del desarrollo?

Sra. Yolanda Couto Rosende

El aporte calórico de la dieta de un niño con SPW siempre va a depender de la evolución del peso y la talla, por ello estos deben ser controlados periódicamente.

Durante el primer año de vida la introducción de la alimentación complementaria debe ser igual que la de un niño sano. Habitualmente, durante este periodo, debe ser normocalórica y a veces fraccionada con alimentos con poco volumen y alta densidad nutricional, si existe dificultad en la ingesta. Es importante no eliminar ni restringir las grasas (huevo, aceites vegetales y pescado azul) para asegurar el buen desarrollo cerebral.

A partir de los dos años se debe controlar el aporte calórico de su alimentación según su evolución pondero-estatural, proporcionando una buena densidad nutricional (vitaminas, minerales, proteínas de alto valor biológico y ácidos grasos esenciales). Debe aconsejarse una dieta equilibrada controlada en energía. Sus características son:

- Los **cereales** (arroz, pan, pasta, maíz), las **legumbres** (alubias, len-



6

¿Cuáles son las normas dietéticas en un niño con SPW en las diferentes etapas del desarrollo?

Sra. Yolanda Couto Rosende

tejas, garbanzos, guisantes, habas) y las **patatas** no deben eliminarse de la alimentación ya que nos aportan hidratos de carbono complejos importantes para la actividad diaria. Sí se debe controlar su cantidad en función del aporte calórico deseado. Las legumbres deben tomarse 1-2 veces por semana y si son combinadas con cereales pueden sustituir al grupo de la carne.

- **Verduras y hortalizas:** este grupo nos aporta muy poca energía y son alimentos muy ricos en vitaminas, fibra y minerales. Deben ser consumidas diariamente y de forma libre ya que complementan a los otros grupos que están limitados dando volumen al plato. Se aconseja su consumo de forma cocida o cruda (ensaladas). Se debe asegurar una ingesta cruda al día (ensaladas).
- **Frutas:** son alimentos ricos en vitaminas, minerales y fibra como las verduras, pero también son más ricos en azúcares por lo que debemos controlar su consumo: lo reduciremos a dos pie-



6

¿Cuáles son las normas dietéticas en un niño con SPW en las diferentes etapas del desarrollo?

Sra. Yolanda Couto Rosende

zas al día, una de ellas rica en vitamina C (fresas, naranja, mandarina, kiwi). Es recomendable consumirlas enteras ya que así no eliminamos la fibra. Hacer un consumo variado asegura un aporte nutricional completo. Las frutas desecadas (ciruelas, pasas, orejones) deben ser evitadas por su elevado aporte calórico.

- **Lácteos:** dentro de éste grupo encontramos la leche, queso y yogures. Aportan proteínas de alto valor biológico y calcio. Las calorías que aportan varían en función de su contenido en grasas, por ello recomendaremos leche semidesnatada o desnatada (a partir de los dos años) que puede ser enriquecida con calcio, yogures desnatados naturales o de sabores, quesos frescos (tipo Burgos). Evitar los postres lácteos (flan, natillas) porque contienen azúcar y nata. Se aconseja de 2 a 4 raciones en función de la edad del niño.
- **Carne, huevos y pescados:** este grupo aporta proteínas de alto valor biológico, hierro, cinc y vitamina B₁₂.



6

¿Cuáles son las normas dietéticas en un niño con SPW en las diferentes etapas del desarrollo?

Sra. Yolanda Couto Rosende

- **Carne:** se aconseja 3-4 raciones a la semana. Escoger las que aporten menos grasa (pavo, pollo, conejo), retirar la grasa visible y la piel disminuyendo así su contenido calórico. También se aconsejan las partes más magras del cerdo (solomillo, lomo). La carne roja (buey, ternera, caballo) se recomienda 1 vez a la semana por su contenido en hierro.
- **Huevos:** se aconseja 3 - 4 huevos por semana.
- **Pescados:** se aconsejan 3-4 raciones a la semana. Escoger principalmente el pescado blanco (merluza, panga, mero, pescadilla, lenguado) por su bajo contenido en calorías. Los pescados azules (arenque, atún, salmón, palometa, sardina, caballa) aunque tengan mayor contenido en grasa no deben ser eliminados de la dieta, ya que nos aportan ácidos grasos esenciales. Se recomiendan 1 vez a la semana.
- **Embutidos:** escoger los menos grasos: jamón serrano (sin la grasa), embutido de pechuga de pollo y pavo.



6

¿Cuáles son las normas dietéticas en un niño con SPW en las diferentes etapas del desarrollo?

Sra. Yolanda Couto Rosende

- **Grasas:** deben ser consumidas con moderación debido a su alto valor energético pero también ofrecen ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles. Se debe priorizar el consumo de grasas vegetales, sobretodo de aceite de oliva virgen, pero siempre controlar su cantidad ya que cada cucharada sopera aporta 100 kcal. En este grupo también se incluyen los frutos oleaginosos (nueces, avellanas, pipas) por su alto contenido en grasas.
- **Superfluos:** son aquellos alimentos que aportan muchas calorías y poca densidad nutricional (azúcar, mermelada, miel, chocolate, membrillo, caramelos, chuches, bollería, zumos envasados, refrescos, snacks, helados). Su consumo debe ser esporádico, sólo en ocasiones especiales. Pueden ser substituidos por otros alimentos menos calóricos: galletas María tostadas, refrescos sin azúcar, caramelos sin azúcar, gelatinas sin azúcar.

Estas normas generales deben ser aplicadas en función de la evolución del niño con SPW.



7

¿Qué causa la hiperfagia en el SPW? ¿Son útiles los fármacos para reducirlo?

Dra. Caixàs Pedragós

La hiperfagia o hambre exagerada es un rasgo característico del SPW y de hecho no es más que un aspecto de una amplia constelación de comportamientos ante la comida: preocupación excesiva por la comida, buscarla continuamente, robarla, esconderla, comer sustancias no habituales (grasa utilizada para cocinar, alimentos en mal estado, alimentos de la basura, sustancias con olores o sabores a comida (champú de albaricoque, etc), comportamientos ilegales para obtener comida y alteración del comportamiento con rabietas si se les niega. Su instauración no es inmediata después de nacer si no que empieza a partir de los 2 años más o menos y les puede llevar a una obesidad progresiva, con todas sus comorbilidades añadidas.

La causa de la hiperfagia no es del todo conocida. Se cree que existe una alteración a nivel hipotalámico, en el núcleo arcuato, que es el centro del hambre y la saciedad con un balance de hormonas y péptidos más hacia la producción de hambre y la ausencia de señal de saciedad. En este núcleo existen dos tipos bien diferenciados de grupos



7

¿Qué causa la hiperfagia en el SPW? ¿Son útiles los fármacos para reducirlo?

Dra. Caixàs Pedragós

neuronales: las neuronas productoras de neuropéptido Y (NPY) y agouti related peptide (AGRP), que estimulan la ingesta y las neuronas productoras de proopiomelancortina (POMC) y cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART), que inhiben la ingesta. Estas neuronas se modulan por señales periféricas procedentes del tracto gastrointestinal como ghrelina, colecistocinina y el PYY y también por señales que informan sobre la adiposidad como leptina e insulina. En concreto ghrelina actúa a través de la estimulación de las neuronas productoras de NPY y leptina e insulina inhiben las neuronas productoras de NPY/AGRP a la vez que estimulan las productoras de POMC/CART2.

En estudios post mortem en el SPW, no se ha podido comprobar ninguna alteración en las neuronas NPY/AGRP y POMC/CART. En cambio, se ha podido observar una reducción del número total de neuronas (38%) y, concretamente, de las que producen oxitocina



7

¿Qué causa la hiperfagia en el SPW? ¿Son útiles los fármacos para reducirlo?

Dra. Caixàs Pedragós

(42%), en el núcleo paraventricular, mientras que el número de neuronas que fabrican vasopresina se mantiene constante. Otro estudio ha demostrado una producción normal de péptido orexígeno MCH (melanin concentrating hormone) por parte del hipotálamo. En el SPW se han descrito valores plasmáticos elevados de GABA en comparación con sujetos control de la misma edad y peso corporal. Los genes que codifican para las subunidades beta-3, alfa-5 y gamma-3 del receptor GABA-A se localizan en el brazo largo del cromosoma 15, que está delecionado o no expresado en la mayoría de pacientes con SPW. Sería lógico pensar que estos pacientes podrían tener una alteración en los receptores GABA-A hipotalámicos que produjera una elevación de los niveles plasmáticos de GABA, relacionada con la falta de saciedad, pero no se ha podido demostrar. A nivel periférico, existen dos tipos de señales de control del apetito: las que informan al sistema nervioso central acerca de cuál es la adiposidad del organismo como leptina e insulina y las de saciedad como PYY, polipéptido pan-



7

¿Qué causa la hiperfagia en el SPW? ¿Son útiles los fármacos para reducirlo?

Dra. Caixàs Pedragós

creático (PP), colecistocinina, oxintomodulina y glucagón-like peptide I (GLP-I) secretados tras la ingesta, que comportan el cese de la misma. Por último, ghrelina, es una señal de hambre, dado que niveles altos constituyen una señal para iniciar la ingesta y su descenso tras la misma contribuye a su cese. El SPW es el único modelo de obesidad que cursa con valores elevados de ghrelina que disminuyen menos del que cabría esperar tras la ingesta. No obstante si se inhibe esta hormona, los pacientes siguen teniendo hambre, lo que hace pensar que el mecanismo no es único y es mucho más complejo. Otras hormonas como leptina e insulina tampoco parecen candidatas a la explicación de la ausencia de saciedad. La relativa hipoinsulinemia podría contribuir aunque sólo levemente. El PP es un péptido anorexígeno que se produce mayoritariamente en el páncreas endocrino, pero también se encuentra en el páncreas exocrino, colon y recto. En individuos con SPW, los valores basales de PP están disminuidos, así como la respuesta posprandial, por lo que esta alteración podría contribuir a ex-



7

¿Qué causa la hiperfagia en el SPW? ¿Son útiles los fármacos para reducirlo?

Dra. Caixàs Pedragós

plicar la hiperfagia de éste síndrome. Éste péptido ya está disminuido incluso en niños con SPW de menos de cinco años. El péptido YY se secreta en todo el tracto gastrointestinal tras la ingesta, particularmente en la porción final. En el SPW, éste péptido está disminuido en ayunas y su pico postprandial está disminuido. Los niveles de GLP-I están normales. No existen estudios que hayan evaluado los niveles de oxintomodulina. Existen pocos estudios que evalúen CCK y con resultados contradictorios. Adiponectina no parece tener relación con el hambre o la saciedad en este síndrome. En la actualidad, no existe ningún fármaco específico para el tratamiento de la hiperfagia en el SPW. A veces, dado su carácter obsesivo con la comida, los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pueden ser útiles (ej: fluoxetina). El topiramato también ha demostrado cierta utilidad sobretodo para estos rasgos de obsesión. El manejo debe ser más conductual y de control del entorno para evitar el acceso fácil a la comida.



8

¿Cómo tratamos de evitar el sobrepeso en la edad adulta?

Dra. Caixàs Pedragós

Tal y como ya se ha comentado en la pregunta 7, la hiperfagia o hambre exagerada es un rasgo característico del SPW. De hecho es un aspecto más de su conducta obsesiva, de etiología no filiada, multifactorial y que les conduce a un aumento de peso progresivo con las posibles comorbilidades asociadas que puede conllevar la obesidad.

También se ha comentado que no se dispone de ningún fármaco específico para tratar la obesidad. Algunos psicofármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el topiramato pueden ser ayuda. El tratamiento fundamentalmente debe ser conductual. Procurar en la medida de lo posible que no esté mucho tiempo solo, siempre supervisado y que la comida no esté a su alcance. A continuación se sugieren algunas estrategias relacionadas con la alimentación que pueden ser útiles para controlar la ingesta excesiva:

I. Explorar e identificar las posibles fuentes de alimentos a las que puede acceder:

- Alacenas, neveras, familiares, vecinos, amigos, quioscos o tiendas.



8

¿Cómo tratamos de evitar el sobrepeso en la edad adulta?

Dra. Caixàs Pedragós

2. Limitar el acceso a la comida tanto en el domicilio como fuera de él.
Puede ser útil:

- Llevar un registro de los alimentos que existen en casa y hacérselo saber.
- Cerrar (con llave) el acceso a la cocina y despensa.
- No llevar a la persona a comprar comestibles con vosotros.
- No dejar dinero a su alcance (controlar la calderilla en los bolsos y bolsillos).
- Pedir la cooperación de familiares, vecinos, maestros y amigos, hablándoles del problema que tienen y del control alimentario que requieren.
- Aconsejar a los familiares que sus regalos e incentivos no sean golosinas, alimentos o dinero, lo cual les permitiría el acceso a los alimentos. Por ejemplo, utilizar cromos, puzzles u otros entretenimientos.

3. Controlar el acto de la comida:

- No sugerir al afectado muchas opciones de menú, quizás sea mejor presentar un menú único para toda la familia.



8

¿Cómo tratamos de evitar el sobrepeso en la edad adulta?

Dra. Caixàs Pedragós

- Estructurar unos horarios de comida fijos y evitar la ingestión de comidas fuera de ellos.
- Evitar comer caprichos (“picoteos”) en su presencia.
- Pesar las raciones de forma habitual.
- Cocinar cantidades adecuadas para evitar “sobras”.
- Evitar simultanear las comidas con otras distracciones como ver la televisión.
- Guardar los alimentos y condimentos una vez utilizados en la preparación de una comida.
- Servir la comida de toda la familia en la cocina y sacar al mismo tiempo los platos de toda la familia, puede ser útil el uso del “carrito o camarera”.
- No servir aperitivos ni entrantes en la mesa antes de la comida.
- Recoger la mesa nada más acabéis la comida.
- Bajar los desperdicios al contenedor comunitario de forma inmediata al acabar la comida.



8

¿Cómo tratamos de evitar el sobrepeso en la edad adulta?

Dra. Caixàs Pedragós

4. En la mesa:

- Hacer beber uno o dos vasos de agua antes de iniciar las comidas.
- Comenzar la comida por la fruta.
- Acompañar todas las comidas de ensalada.
- La bebida más adecuada es el agua, y en caso de utilizar zumos, diluirlos con agua para disminuir su contenido energético.
- Utilizar platos y vasos más pequeños, para dar la sensación de ración mayor.
- Cortar la comida en trozos pequeños.
- Utilizar pan integral y si puede ser tostado.
- Sacar el pan sin cortar y con un cuchillo exclusivo para hacer rebanadas según se necesiten.
- Si al afectado le gusta repetir, servir en un primer tiempo la mitad de la ración.
- Insistir en una correcta masticación de los alimentos.



8

¿Cómo tratamos de evitar el sobrepeso en la edad adulta?

Dra. Caixàs Pedragós

5. En cuanto al control del peso:

- Nunca es tarde para realizar un adecuado control, enseñad a vuestro hijo a comer lo que necesita.
- Si el problema del peso es importante, aprovechad periodos vacacionales para realizar controles estrictos de la dieta y/o “curas de adelgazamiento”. Además, la dieta habitual debe ser, como en el resto de la familia, estándar, 50% hidratos de carbono, 30% grasas y 20% proteínas. No abusar de los fritos, comer pescado con frecuencia y evitar carnes grasas. La cantidad debe ser aproximadamente 500 kcal inferior a las necesidades energéticas para perder peso. De vez en cuando se puede permitir algún extra, para alguna celebración concreta (cumpleaños, navidad, vacaciones etc.), nunca como premio por su buena conducta o a cambio de realizar alguna cosa a la que se resiste: bebidas light, golosinas sin azúcar, ir a comer una hamburguesa, tomarse un helado light.



¿Puede aparecer diabetes en el SPW?

Dra. Caixàs Pedragós

En aproximadamente un 25% de los pacientes con SPW aparecerá diabetes tipo 2 y la media de aparición suele ser alrededor de los 20 años de edad. La incidencia real de intolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus no es bien conocida. Al contrario de lo que ocurre en el S. de Turner y S. de Down, el SPW no se asocia a una mayor incidencia de DM tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente). Los anticuerpos anticélulas de islotes pancreáticos y otros marcadores autoinmunes son negativos.

El mecanismo patogénico involucrado en la aparición de intolerancia a glucosa y DM tipo 2 probablemente es multifactorial. La obesidad juega un papel muy importante en su aparición. Pacientes con SPW sin obesidad asociada no suelen presentar diabetes mellitus. El patrón de distribución de la grasa también es importante, se acumula en abdomen, caderas y muslos y la masa muscular está disminuida desde la infancia. Estudios con resonancia magnética demuestran que los pacientes con SPW presentan poca grasa visceral en relación a la gran masa grasa periférica. Se ha descrito también una disminución de



9

¿Puede aparecer diabetes en el SPW?

Dra. Caixàs Pedragós

los receptores de insulina. También presentan relativamente menos insulinemia y menos resistencia a la insulina que sus homólogos obesos sin SPW y se cree que es debido a esta disminución relativa de la grasa visceral. Para el despistaje de la diabetes se debe realizar una determinación de glucosa en sangre venosa en ayunas, en la analítica de rutina que se vaya haciendo anualmente. La HbA1c también puede ser útil. No es necesaria la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa si los dos parámetros anteriores son normales.

El tratamiento de la diabetes debe seguir las indicaciones de las guías recomendadas por las sociedades internacionales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 con obesidad. Se debe prescribir una dieta hipocalórica, controlada por hidratos de carbono, con una proporción estándar de ellos (aprox. 50% de las kcal totales), repartida en 5 o 6 ingestas, no por la diabetes en sí, si no por la obesidad, para evitar largos períodos sin ingesta que evoquen a una ingesta mayor y desmesurada. Se iniciará metformina, como fármaco sensibilizador a la insulina, a dosis progresivas hasta un máximo de 3 comprimidos al día



¿Puede aparecer diabetes en el SPW?

Dra. Caixàs Pedragós

antes de cada comida. Si la metformina no es suficiente se intentará un segundo fármaco que sea neutro para el peso o que ayude a disminuirlo. En este sentido se podría utilizar un análogo de GLPI de administración subcutánea (exenatide o liraglutide), de los cuales hay descritos casos en la literatura con ambos tratamientos con buen resultado no sólo para el control glucémico sino también para la disminución de peso. Estos análogos, además producen cierta saciedad, como se demuestra en otro estudio, que puede ser también de utilidad en este tipo de pacientes.

Otro fármaco útil para añadir a metformina, como segundo fármaco, sería un inhibidor DPPIV, que es un fármaco oral neutro para el peso, y aunque no haga disminuir de peso, al menos, no lo aumenta.

Si estas 2 terapias (metformina + análogo GLPI o inhibidor DPPIV) no son suficientes para el buen control, el tercer fármaco a añadir podría ser una monodosis de análogo de insulina (insulina ultralenta, tipo Lantus o Levemir), por la noche. Habitualmente la insulina hace aumentar de peso.



¿Puede aparecer diabetes en el SPW?

Dra. Caixàs Pedragós

La opción más barata sería añadir una sulfonilurea a la metformina (como segundo fármaco) o a la metformina + inhibidor DPPIV (como tercer fármaco), pero este tratamiento implica también aumento de peso y si las glicemias más alteradas son las basales, es mucho más efectiva la monodosis de insulina.

Los pacientes deberán hacerse autocontroles de glucemia capilar sólo si están bajo tratamiento con insulina. Ante sospecha de hipoglucemia (con sulfonilurea), también debería hacerse autoanálisis.

El buen control de la diabetes reduce el riesgo de la aparición de complicaciones crónicas renales, retinianas y vasculares. En pacientes con SPW y diabetes mellitus se debe realizar anualmente una exploración clínica encaminada a detectar la aparición de estas posibles complicaciones (cociente albumina/creatinina en orina, fondo de ojo, exploración de los pulsos distales de EEII y carótídeos, sensibilidad vibratoria, monofilamento y reflejos osteotendinosos en EEII).



10

¿Se debe tratar el hipogonadismo?

Dra. Giménez Palop

En ambos sexos, el hipogonadismo está presente y se manifiesta como hipoplasia genital, desarrollo puberal incompleto e infertilidad en la mayoría. La hipoplasia genital es evidente en el nacimiento y a lo largo de la vida. En los hombres, el pene puede ser pequeño, y más típicamente el escroto es hipoplásico, poco arrugado y pobremente pigmentado. Criptorquidia unilateral o bilateral está presente en el 80-90% de los hombres. En las mujeres, la hipoplasia genital con frecuencia pasa inadvertida, sin embargo, el clítoris y los labios, en especial los labios menores son generalmente pequeños desde el nacimiento.

El hipogonadismo causa un desarrollo puberal incompleto y retardado y en ocasiones con desorden puberal. Las mujeres pueden tener amenorrea primaria u oligomenorrea. Ser infértiles es la norma en ambos sexos aunque se han descritos casos de mujeres fértiles. En el último estudio reciente de hipogonadismo, que incluyó 84 individuos



10

¿Se debe tratar el hipogonadismo?

Dra. Giménez Palop

con SPW (mitad hombres y mitad mujeres) de edades entre 2-35 años se observaron las siguientes frecuencias, en hombres: criptorquidea 100%, testes pequeños 76%, hipoplasia escrotal 69%; en mujeres: hipoplasia de clítoris o labios menores 76%, amenorrea primaria 56%, menarquia espontánea (mayoritariamente “spotting”) 44% generalmente por encima de los 15 años; en ambos sexos: pubarquia prematura 14%, pubertad precoz 3,6%.

Aunque el hipogonadismo en SPW se ha creído que es de origen hipotalámico, estudios recientes han sugerido que es debido a una combinación de un hipogonadismo secundario con uno primario. Esta conclusión se basa en la ausencia de un hipogonadotropinismo y una inhibina B anormalmente baja en ambos sexos.

Los principales argumentos para dar esteroides sexuales en adultos con SPW son los conocidos beneficios para su salud; conservación de la masa muscular, y posibles beneficios mentales, emocionales y de



10

¿Se debe tratar el hipogonadismo?

Dra. Giménez Palop

bienestar físico. Los niveles de estrógenos en las mujeres con SPW pueden no ser tan bajos como los de la postmenopausia, quizás relacionado con la aromatización periférica de los andrógenos por el tejido adiposo. Los niveles de testosterona en los hombres con frecuencia son subnormales, aunque al tener la SHBG más baja por la obesidad los niveles de testosterona libre pueden no ser tan bajos como la total.

Los pacientes con SPW tienen una densidad mineral ósea (DMO) disminuida y están a riesgo de tener osteoporosis, relacionado con las deficiencias hormonales: GH, esteroides sexuales y la baja actividad física y un aumento de los marcadores de resorción ósea. La reducida DMO está asociada con un elevado riesgo de fracturas de los huesos largos y de los cortos de las manos y de los pies, algunos pacientes tienen fracturas múltiples. Estos hechos apoyan la necesidad de tratamiento hormonal, en especial con esteroides sexuales, durante la adolescencia.



10

¿Se debe tratar el hipogonadismo?

Dra. Giménez Palop

El tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en la pubertad provoca un mayor desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Sin embargo, no existen estudios sistemáticos de tratamiento con hormonas sexuales en adolescentes o adultos con SPW. Si es deseado por los padres y el paciente, el tratamiento del hipogonadismo generalmente se inicia a los 11-12 años en las chicas y a los 12-13 años en los chicos. Las chicas se pueden tratar con dosis bajas de estrógenos, aumentando la dosis durante 2 años hasta la menarquia, entonces se cambia a un anticonceptivo con estrógeno y progesterona en comprimido o parche. La decisión de tratar el hipogonadismo en las chicas con SPW, depende en gran manera de lo que la familia quiera y típicamente depende del grado de madurez e independencia y del grado de comportamientos obsesivo-compulsivos de cada paciente.

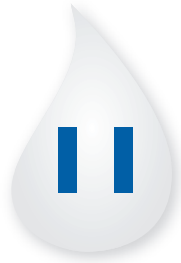
Los chicos adolescentes con SPW se pueden tratar o bien con dosis bajas de testosterona transdérmica (gel o parche) con aumento pro-



¿Se debe tratar el hipogonadismo?

Dra. Giménez Palop

gresivo de dosis cada 3-6 meses para conseguir una testosterona dentro de los límites normales para su edad o tratarlos con hCG (gonadotropina coriónica). El tratamiento con hCG provoca un aumento de producción de su testosterona endógena, además aumenta el volumen testicular y la masa magra sin provocar los característicos cambios de carácter y agresividad que suele ocurrir con el tratamiento con testosterona.



¿Tiene el niño con SPW mayor riesgo de problemas respiratorios? ¿Es necesario hacer estudio de sueño en los pacientes con SPW?

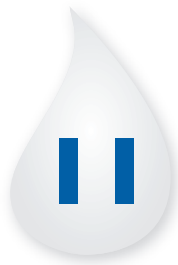
Dra. Larramona Carrera

Los niños/adultos con SPW tienen mayor riesgo de presentar problemas respiratorios durante el sueño, así como otros trastornos del sueño.

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) que pueden presentar son: 1) apneas/hipopneas obstructivas del sueño; 2) apneas centrales; 3) hipoventilación.

Otros trastornos del sueño que pueden presentar son anomalías en la estructura del sueño que afectan a la calidad del sueño: 1) retraso en el inicio del sueño (latencia alargada); 2) despertares frecuentes; 3) vigilia (despierto) prolongada una vez iniciado el sueño 4) inicio del sueño en REM.

Aunque no todos los individuos con SPW presentan trastornos respiratorios del sueño, las manifestaciones nocturnas (ronquido, dificultad respiratoria) son todavía más sutiles que en la población infantil general y sus consecuencias (bajo rendimiento escolar, retraso psi-



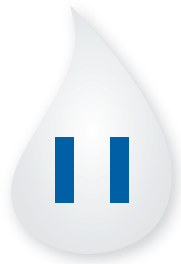
¿Tiene el niño con SPW mayor riesgo de problemas respiratorios? ¿Es necesario hacer estudio de sueño en los pacientes con SPW?

Dra. Larramona Carrera

comotor, hiperactividad, falta de atención, irritabilidad, somnolencia en adolescentes/adultos) pueden considerarse como parte del SPW. El diagnóstico y tratamiento de los TRS nos indicarán su contribución; así, una mejoría en el aprendizaje, actividad y somnolencia es uno de los objetivos a valorar en el seguimiento del tratamiento de los TRS.

Diferentes factores contribuyen en la presencia de TRS: 1) anatómicos: hipertrofia adenoamigdal, vía aérea superior estrecha, maxilares estrechos, paladar ojival, obesidad, 2) neuromusculares: hipotonía, cifoescoliosis-patrón restrictivo pulmonar 3) respuesta anormal (lenta y retrasada) a estímulos como la hipoxia (falta de oxígeno) e hiper-capnia (elevación del CO_2), 4) trastorno central del control respiratorio.

El diagnóstico de los TRS debe confirmarse con un estudio de sueño, idealmente una polisomnografía. Consiste en realizar un registro de señales de si el individuo duerme y cómo respira durante el sueño. Se



¿Tiene el niño con SPW mayor riesgo de problemas respiratorios? ¿Es necesario hacer estudio de sueño en los pacientes con SPW?

Dra. Larramona Carrera

obtiene a través de sensores en la cabeza (electroencefalograma) y sensores cardio-respiratorios (termistor, cánula, bandas toracoabdominales, pulsioximetría y micrófono). Aunque uno puede pensar que con todos esos cables y sensores el niño acompañado siempre de su padre/madre no dormirá en el laboratorio del sueño, nuestra experiencia es que la mayoría duermen adecuadamente con obtención de estudios de sueño de buena calidad, particularmente los niños con SPW. Los estudios de sueño realizados en niños con SPW se deben evaluar y tratar por especialistas con experiencia en TRS en niños (neumólogos pediatras) si es posible.

Es recomendable realizar un estudio de sueño cuando hay sospecha clínica de TRS, y antes de iniciar el tratamiento con GH (a cualquier edad), así como tras 6 semanas -6 meses de iniciado el tratamiento y al año, o cuando haya un incremento de peso importante o aparezcan de nuevo síntomas sugestivos de TRS.



12

¿Cómo se manejan los problemas de sueño en el SPW?

Dra. Larramona Carrera

Una vez diagnosticado el TRS mediante un estudio de sueño, el tratamiento dependerá del tipo de trastorno y los factores que contribuyen en su presencia.

- **Síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS).** Se producen pausas respiratorias prolongadas durante el sueño por obstrucción o colapso de la vía aérea superior que condicionan una caída en la oxigenación o un despertar. Se deben evaluar factores anatómicos como hipertrofia adenoamigdal, paladar estrecho/ojival, obesidad. Por ello, es recomendable la valoración por el otorrinolaringólogo, ortodontista/odontólogo y nutricionista, quienes pueden recomendar respectivamente, adenoamigdalectomía, ortodoncia y un mayor esfuerzo para reducir el peso. La adenoamigdalectomía, aunque no resuelve completamente todos los casos, acostumbra a mejorarlo; se aconseja que el anestesista conozca las particularidades de los niños con SPW. Si el SAOS persiste (factores asociados



12

¿Cómo se manejan los problemas de sueño en el SPW?

Dra. Larramona Carrera

a persistencia: SAOS severo, obesidad y niños mayores de edad) o en espera de la intervención, se recomienda iniciar tratamiento con CPAP (presión continua de la vía aérea superior). Este tratamiento consiste en administrar una presión de aire a través de una máquina o generador de flujo conectado a un tubo y mascarilla que mantiene la vía aérea superior abierta evitando que se colapse y aparezcan las apneas cuando duerme. Es necesario que el niño se adapte a la mascarilla y presión de aire, por lo que se requiere mucha paciencia, perseverancia y no desanimarse. El CPAP se recomienda utilizar el máximo número de noches posibles, al menos más de 4 horas/sueño con el objetivo de que no estén presentes las consecuencias del SAOS en niños (trastornos de atención, aprendizaje, irritabilidad, somnolencia en adolescentes). En adultos, el SAOS se asocia a hipertensión, problemas cardio-

12

¿Cómo se manejan los problemas de sueño en el SPW?

Dra. Larramona Carrera

vasculares, y es una causa importante de problemas respiratorios a largo plazo si es severo y no se trata.

- **Síndrome de apneas centrales.** Se producen pausas respiratorias prolongadas sin esfuerzo respiratorio debido a que no se envían órdenes para respirar. Cuando estas apneas son prolongadas (más de 20 segundos) o se acompañan de caídas en la oxigenación, despertares o aumentos / bajadas de la frecuencia cardíaca es cuando las valoramos. Una apnea central corta o sin consecuencias se considera dentro de la normalidad y no se contabiliza. Por tanto si detectamos apneas centrales sólo tendremos en cuenta las que son anormales. El tratamiento también será el BIPAP ya que es capaz de administrar un flujo de aire a una frecuencia respiratoria determinada previamente en el caso de que el individuo deje de respirar.



12

¿Cómo se manejan los problemas de sueño en el SPW?

Dra. Larramona Carrera

- **Síndrome de hipoventilación.** Consiste en una respiración superficial nocturna de manera que no hay una ventilación adecuada con problemas de oxigenación y acumulación del CO_2 (gas que se elimina en la respiración producto de la obtención de energía). Generalmente, la hipoventilación se observa en individuos obesos, siendo más frecuente en la adolescencia/adultos. Se puede tratar mediante CPAP en algunos casos, o BIPAP, que administra dos presiones de aire, una más elevada en la inspiración (“llena” los pulmones) y otra en la espiración (mantiene vía aérea superior abierta y evita volver a respirar el CO_2 espirado).



13

¿Qué trastornos del comportamiento pueden aparecer en el SPW?

Sra. Esteba Castillo

¿Qué entendemos por alteraciones de conducta?

Comprenden una serie de comportamientos anormales desde el punto de vista socio-cultural de una intensidad, frecuencia y duración tales que conllevan una alta probabilidad de poner en grave compromiso la integridad del individuo o los demás, o que conlleva una limitación clara de sus actividades y una restricción importante de su participación en la comunidad.

Podemos agrupar los trastornos de conducta en dos grandes categorías, según se asocien o no a una amenaza para sí mismo y para los demás. Las conductas disociales conllevan una alta probabilidad de poner en peligro la integridad física del sujeto o la de los individuos de su entorno (p. ej. autoagresividad, heteroagresividad, acoso o conducta sexual anormal). Las conductas no disociales son causantes de la restricción en la actividad y participación del individuo en la comunidad (ejemplos de conducta no disocial irían desde el extremo de



3

¿Qué trastornos del comportamiento pueden aparecer en el SPW?

Sra. Esteba Castillo

la pasividad, estereotipias de balanceo, falta de cumplimiento, aislamiento, hasta conductas más perturbadoras como la hiperactividad, gritos incontrolados, fugas de colegio del taller o del domicilio o demanda constante de atención).

¿Porqué aparecen las alteraciones de la conducta?

Las alteraciones de la conducta son la expresión inespecífica de factores neurobiológicos, psicológicos y socio-ambientales. Los problemas conductuales en las personas con SPW deben entenderse a través de un proceso integrativo y multimodal.

¿Qué entendemos por fenotipo conductual?

El fenotipo conductual es un patrón característico de observaciones motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que de forma consistente se asocia a un trastorno biológico. Dichas manifestaciones no son el resultado de la “discapacidad intelectual” entendida en términos de “retraso mental” sino que van más allá. Por tanto, no es la propia discapacidad la causante de los trastornos de conducta.



13

¿Qué trastornos del comportamiento pueden aparecer en el SPW?

Sra. Esteba Castillo

El perfil neuropsicológico, es decir, el funcionamiento de determinadas áreas cognitivas que presentan las personas con SPW, está íntimamente relacionado con la aparición de las alteraciones conductuales. Los distintos estudios realizados tanto en edad infantil como en adultos, coinciden en el compromiso que estas personas presentan a nivel cognitivo, entre otras, en la capacidad de flexibilidad mental. La flexibilidad mental es la habilidad para moverse libremente de una situación a otra en función de las demandas del entorno pero manteniendo en mente un tema en común. El defecto en esta área y la inhabilidad para afrontar el cambio va a dar como resultado conductas perseverativas, repetitivas y estereotipadas muy difíciles de limitar. Esta dificultad cognitiva puede ir aumentando conforme avanza su edad. El fenotipo conductual no sólo va a depender del mecanismo genético que origina el síndrome (así por ejemplo las personas con deleciones largas suelen presentar más problemas conductuales), sino que también va a mostrarse variable con la edad. Los criterios de



13

¿Qué trastornos del comportamiento pueden aparecer en el SPW?

Sra. Esteba Castillo

consenso diagnóstico distinguen dos fases fenotípicas que caracterizan la conducta de las personas con SPW. Así, mientras las descripciones del niño con SPW hasta 3-4 años giran entorno a los problemas motores, de alimentación y a las dificultades cognitivas, a partir de la edad escolar y hasta la época adulta, la descripción se centra mucho más en las alteraciones conductuales o en los problemas psiquiátricos. Es importante que tanto los padres como los profesionales conozcan que hay una edad en la que predomina la conducta como aspecto principal a tratar. Entre un 70-90% de personas con SPW manifestarán las primeras alteraciones conductuales a partir de los 4-5 años. Estas manifestaciones neuroconductuales pueden minimizarse pero no extinguirse ni “curarse” y su severidad será variable. Un mal entendimiento o un mal manejo de estas conductas puede tener consecuencias nefastas tanto para la persona como para su entorno.



13

¿Qué trastornos del comportamiento pueden aparecer en el SPW?

Sra. Esteba Castillo

Los niveles de estrés y de ansiedad relacionados con los trastornos de conducta en los cuidadores principales, es mucho más elevado en los padres y madres con hijos con SPW si se compara con otras causas de discapacidad intelectual.



14

¿Cómo evoluciona el fenotipo conductual en el SPW? **¿Cómo se manejan los trastornos conductuales?**

Sra. Esteba Castillo

Conductualmente la evolución se caracteriza por unos primeros años (hasta edad pre-escolar) en que muestran una conducta afable, colaboradora, mostrándose risueños y contentos en su entorno aunque con cierta letargia -relacionada con la hipotonía-.

A partir de los 5 años aproximadamente (edad en la que empieza el desarrollo madurativo de la flexibilidad mental, entre otras funciones cognitivas) hasta la pre-adolescencia, esa conducta afectuosa y moldeable pasa a ser más rígida e inflexible. Esta rigidez junto con el incremento de pensamientos perseverantes suele precipitar la pérdida de control emocional (pasando de lloros a chillidos y viceversa) hasta poder manifestar conductas agresivas (bien sea contra ellos mismos o contra otros). Las dificultades de integración social empiezan a hacerse evidentes.

Una vez llegada la adolescencia se les describe conductualmente como caprichosos, manipuladores, tercos, obstinados, pudiendo apa-



14

¿Cómo evoluciona el fenotipo conductual en el SPW? ¿Cómo se manejan los trastornos conductuales?

Sra. Esteba Castillo

recer (o incrementándose) las conductas de hurto -generalmente relacionadas con la comida o con dinero para poder comprarla-. La presencia de pensamientos y verbalizaciones perseverativas se incrementan y junto con ello, las dificultades para marcar los límites cada vez se hacen más evidentes. Estas verbalizaciones repetitivas suelen ser conductas poco toleradas por el entorno (son molestas para la persona que las escucha, suelen aparecer cuando se les ha negado algo y mantienen durante horas un tema que debería estar zanjado y que puede acabar en explosión conductual).

Es importante destacar que en esta franja de edad y especialmente en personas con niveles leves de discapacidad intelectual -la mayoría de ellos continúan sus estudios en entornos normalizados- va a darse un aumento de los niveles de desadaptación en el contexto de una interacción social pobre. Esto actúa como factor de vulnerabilidad a la aparición de los trastornos de conducta.



14

¿Cómo evoluciona el fenotipo conductual en el SPW? **¿Cómo se manejan los trastornos conductuales?**

Sra. Esteba Castillo

En los adultos, las alteraciones conductuales persisten y con ello los altos niveles de frustración por desadaptación social junto con sentimientos de inutilidad. En la literatura, en un intento de organizar las distintas manifestaciones conductuales, se agrupa la conducta de los adultos en tres categorías: las personas que presenta más rasgos de trastorno disocial y opositorista (aquellos que presentan robos, discusiones, explosiones de carácter), aquellos en los que priman más los trastornos de ansiedad (problemas emocionales de inseguridad, ansiedad, somatizaciones) y por último los adultos con trastornos facticios (los que mienten, manipulan y fabulan). Sin embargo, es muy difícil dicha categorización, y un porcentaje muy elevado de ellos presenta conductas de cada categoría.

La tasa de mortalidad de las personas con SPW es relativamente mayor a lo largo de todos los rangos de edad si se compara con otras etiologías de discapacidad intelectual. Consecuentemente el número de personas con SPW adultas de edad avanzada es muy bajo y muy

14

¿Cómo evoluciona el fenotipo conductual en el SPW? ¿Cómo se manejan los trastornos conductuales?

Sra. Esteba Castillo

pocos los estudios sobre el fenotipo conductual a esa edad. Sin embargo, el objetivo de las investigaciones actuales en esa franja de edad, es determinar si existe algún tipo de deterioro cognitivo (demencia).

¿Cómo se manifiesta el ciclo del trastorno conductual?

El estallido conductual de las personas con SPW recibe el nombre de “tantrum” (su traducción al español sería berrinche, pero dado que la semiología es mucho más amplia, se prefiere utilizar el término “tantrum”). El ciclo conductual del tantrum suele iniciarse con pequeños signos (morderse el labio, cerrar fuertemente los ojos) seguido de un cambio en la expresión facial más marcado que da lugar a los gritos, chillidos e insultos. En la mayoría de casos, continúa el ciclo con destrucción de objetos y autoagresiones y/o heteroagresiones. El final del tantrum lo marcan los lloros y sollozos.

La duración de los episodios es variable, entre diez minutos y 5 horas (por el componente perseverativo). También hemos observado tan-



14

¿Cómo evoluciona el fenotipo conductual en el SPW? ¿Cómo se manejan los trastornos conductuales?

Sra. Esteba Castillo

trums - y no descritos en la literatura-, en los que priman las conductas no disociales. Por ejemplo, una conducta frecuente es la de tirarse al suelo y permanecer rígidos e inamovibles durante 4-5 horas. Para ello suelen escoger entornos muy adecuados donde saben que van a suponer un reclamo atencional. El manejo de la explosión conductual es relativamente fácil en niños, pero se complica en adolescentes y adultos. Se deben tomar todas las medidas necesarias para su seguridad y la de los otros, siendo necesario un cambio de entorno (generalmente sólo suele ser posible en niños). Es importante que durante el ciclo conductual no se le hable, no se le argumente, no se le responda a sus preguntas ni se le obedezca a sus demandas ni que tampoco se recojan los objetos que ha podido tirar o dañar. Es muy importante no dar ningún tipo de retroalimentación y entender y aceptar que ellos van a tener siempre la última palabra.

La intervención sobre la conducta va a depender de la habilidad de los cuidadores para facilitarle un entorno lo bastante estructurado para



14

¿Cómo evoluciona el fenotipo conductual en el SPW? ¿Cómo se manejan los trastornos conductuales?

Sra. Esteba Castillo

que actúe como controlador de la impulsividad, y en la habilidad para dejar su mente estructurada de tal forma que las dificultades cognitivas no se conviertan en un obstáculo. Para ello va a ser importante ayudar no sólo a la persona, sino también a la familia, educadores o profesionales a hacer frente a las situaciones precipitadoras-desencadenantes (como negarle comida, un cambio de rutina o ver a alguien utilizando sus cosas), mejorando en la mayoría de casos cualquier intervención posterior. Dichos desencadenantes, que pueden ser inmediatos o lejanos en el tiempo, son los que pueden “precipitar” o “empeorar” los trastornos conductuales.

Las últimas investigaciones sugieren que una intervención basada en la enseñanza de estrategias a los cuidadores para no permitir que el niño con SPW establezca rutinas, podría minimizar las explosiones conductuales durante la adolescencia y la etapa adulta.



15

¿Qué papel juega la escuela en el SPW?

Dra. Garcia Puig

La mayoría de pacientes con el SPW presentarán una discapacidad intelectual, trastornos del aprendizaje y de conducta, necesitando una intervención específica. Es imprescindible que los profesionales de los centros educativos conozcan esta enfermedad y sus principales características para poder dar una respuesta educativa adecuada en este tipo de pacientes y ayudarles a desarrollar todo su potencial.

El grado de déficit cognitivo es variable (media de CI de 65, con un rango de 20 a 90), siendo típicamente de leve a moderado. Según la capacidad cognitiva, los niños con SPW requerirán adaptación curricular o una escuela de educación especial. Así mismo presentan un trastorno de conducta que interfiere en su adaptación y ritmo escolar. El manejo del trastorno conductual debe incluirse de forma integral al plan individualizado de la educación del paciente con SPW. Las personas con SPW necesitan unas pautas claras, con límites bien marcados y una persona de referencia. Los cambios, las contradicciones en las instrucciones o numerosos interlocutores hacen que se sienta



15

¿Qué papel juega la escuela en el SPW?

Dra. Garcia Puig

confuso y desorientado. Es importante mantener una comunicación con la familia y que exista una coherencia entre los profesionales.

Los aspectos más destacables a tener en cuenta en la escolaridad del niño con SPW son:

I. Características neurocognitivas.

Las personas con SPW tienen buenas habilidades a nivel visoespacial que es importante potenciar. Debido a que el lenguaje expresivo puede aparecer tarde es importante potenciar los gestos naturales y todas las intenciones comunicativas con tal de que no pierdan el interés. Hay una tendencia a distraerse y a la pasividad, hay que estimularles y hacerles participar activamente. Se debe establecer un plan de estudios de interés y corta duración, potenciando los estímulos relevantes. Es importante trabajar la memoria a corto plazo. Así mismo los pacientes con SPW presentan dificultades en el procesamiento secuencial, escaso desarrollo de estrategias de resolución de problemas y problemas de abstracción que deben trabajarse a nivel escolar.



15

¿Qué papel juega la escuela en el SPW?

Dra. Garcia Puig

2. Trastorno de conducta y comportamiento.

El control del comportamiento en estos niños debe estar orientado hacia la prevención, evitar discusiones e intentar anticiparse, en la medida de lo posible.

- **Débil control de las emociones:** cualquier situación de estrés puede llevar a comportamientos como rabietas, confrontación y agresiones verbales. Se debe poner en práctica diferentes pautas: fomentar la comunicación y el reconocimiento, poner especial atención y felicitarlo cuando mantenga el control, no intentar razonar en los momentos que está fuera de control, limitar las discusiones, evitar la sobreestimulación, establecer estrategias a poner en práctica cuando pierda el control de sus emociones.
- **Rigidez del proceso:** las personas con SPW tienen una fuerte necesidad de rutinas y consistencia en el ambiente educativo. Es importante proporcionarles un ambiente ordenado, con normas fijas y rutinas. Prever los cambios y permitir su discusión.



15

¿Qué papel juega la escuela en el SPW?

Dra. Garcia Puig

- **Perseverancia o pensamiento obsesivo:** el niño con SPW tiene tendencia a quedarse “enganchado” en un tema o pensamiento, este comportamiento puede contribuir a dificultades en el cambio de actividades. Se intentará establecer tareas cortas y motivadoras, no dar mucha información de forma anticipada y poner unos límites claros.

3. **Habilidades sociales e interacción con el entorno.**

Los niños con SPW presentan dificultades para empatizar con los demás y para expresar sus emociones por lo que las interacciones personales pueden ser complejas. Es importante informar a los otros alumnos sobre el SPW, estimulando el comportamiento y la comprensión adecuados a su edad. Se debe trabajar el área social, las habilidades interpersonales y potenciar la resolución de conflictos.



16

¿Qué aspectos psicopatológicos pueden presentar típicamente los pacientes con SPW?

Dr. Novell Alsina

Durante años, la posibilidad de que las personas con discapacidad intelectual (DI), presentaran un trastorno psiquiátrico (TM) ha sido despreciada, al considerarse una consecuencia inevitable de la misma. La coexistencia de ambos trastornos se conoce como diagnóstico dual. La mayoría de personas con el síndrome de Prader-Willi (SPW) con diagnóstico dual no son diagnosticadas ni atendidas en Servicios de Salud Mental, ya que estos servicios no tienen ni los recursos ni la preparación adecuada.

El tipo de enfermedades mentales que presentan las personas con SPW son las mismas que observamos en la población general, sin embargo, las circunstancias propias del sujeto y el nivel de funcionamiento cognitivo puede alterar la manifestación de los síntomas. Así, se tiende a sobreestimar los trastornos psicóticos, atribuyéndose a esta categoría todos aquellos comportamientos “aberrantes” cuya causa desconocemos, y a despreciar los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad y de la personalidad entre otros.



16

¿Qué aspectos psicopatológicos pueden presentar típicamente los pacientes con SPW?

Dr. Novell Alsina

Clásicamente se ha relacionado el SPW con un amplio grupo de alteraciones conductuales y emocionales. Así, es conocida la mayor prevalencia de trastornos de tipo psicótico y de tipo afectivo (depresión y ansiedad), especialmente las personas jóvenes y aquellos cuyo origen es la disomía uniparental materna. En nuestra opinión y analizando los datos del estudio actualmente en marcha sobre la conectividad funcional cerebral en las redes de motivación para la comida en pacientes adultos con síndrome de Prader-Willi, el trastorno mental más prevalente en las personas con SPW es el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). Así, un 70% presenta características de TOC de predominio compulsivo, seguido de los trastornos del sueño (70%), del trastorno psicótico (20%), trastorno de ansiedad generalizada (20%) y las fobias (10%).

Trastorno Obsesivo Compulsivo y Conductas Repetitivas.

La mayoría de las personas con SPW están “obsesionadas” por la comida en mayor o menor intensidad, si bien también muestran un am-



16

¿Qué aspectos psicopatológicos pueden presentar típicamente los pacientes con SPW?

Dr. Novell Alsina

plio abanico de obsesiones y compulsiones no relacionadas con la comida, entre las que se encuentran: acumular objetos (papeles, lápices), ordenar y clasificar objetos por tamaños, colores o hasta que consideran que están “en su sitio”; necesitan decir o nombrar cosas (por ejemplo preguntas repetitivas); preocuparse por la simetría y exactitud; hacer y deshacer acciones una y otra vez (atarse y desatarse zapatos). Contrariamente a lo observado en personas sin discapacidad intelectual, raramente son causantes de malestar o de ser “resistidas” por mecanismos de autocontrol. A pesar de ello, y visto el elevado nivel de irritabilidad que comporta la no realización de las mismas, creemos que pueden ser consideradas formas atípicas de un de Trastorno Obsesivo Compulsivo y, por tanto, beneficiarse de un tratamiento cognitivo-conductual y farmacológico con Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) entre otros.

Trastornos del estado de ánimo.

Los trastornos del estado de ánimo en personas con SPW de alto



16

¿Qué aspectos psicopatológicos pueden presentar típicamente los pacientes con SPW?

Dr. Novell Alsina

funcionamiento, como en la mayoría, suelen ser la consecuencia del impacto de los acontecimientos a lo largo de la vida. En la adolescencia, ya sea por la baja estatura, la obesidad y el retraso de la pubertad no es infrecuente que el joven SPW tenga una imagen negativa de sí mismo, con pensamientos de infravaloración y baja autoestima. Por otro lado, el estrés resultado de la presión sobre el control de la ingesta, con pérdida de libertad y supervisión permanente, afectará al estado de ánimo. De nuevo, no podemos esperar que los síntomas depresivos se manifiesten en el sujeto SPW de la misma manera que observaríamos en la población general. Incluso en los de alto funcionamiento observaremos más equivalentes conductuales como inhibición, desinterés, irritabilidad, etc, que síntomas típicos como tristeza o llanto.

Trastorno bipolar.

La incidencia de todas las variantes de este trastorno parece ser mayor de lo esperado y puede indicar una cierta predisposición al trastorno



16

¿Qué aspectos psicopatológicos pueden presentar típicamente los pacientes con SPW?

Dr. Novell Alsina

bipolar entre las personas con SPW. Los individuos con la condición disomía pueden ser más vulnerables al trastorno bipolar I, y la incidencia puede aumentar con la edad. Suele aparecer de forma precoz, incluso antes de los 10 años de vida. Los síntomas van desde una franca enfermedad bipolar con depresión psicótica (tristeza con ideas delirantes) o episodios de manía, a cambios de humor relativamente frecuentes y rápidos sin manifestaciones psicóticas.

Como en la mayoría de las personas con discapacidad intelectual, los cambios de humor suelen ser rápidos, por lo general más de cuatro episodios de tristeza o de euforia al año. Algunas personas muestran ciclos ultrarrápidos, con variaciones diurnas de ánimo. Los niños más pequeños y los adultos de bajo funcionamiento pueden presentar comportamiento disruptivo intenso y humor irritable como equivalentes conductuales del trastorno.

Trastornos de ansiedad.

Los Trastornos de Ansiedad Generalizada, la ansiedad por separación



16

¿Qué aspectos psicopatológicos pueden presentar típicamente los pacientes con SPW?

Dr. Novell Alsina

y la ansiedad social pueden aparecer en personas SPW, así como las fobias, especialmente fobias simples. La respuesta al tratamiento psicoterapéutico y farmacológico suele ser positiva. Sin embargo, recomendamos evitar el uso de las benzodiazepinas por su acción depresora sobre mecanismos respiratorios centrales.

Trastorno por Déficit de Atención con o sin Hiperactividad.

La falta de atención, distracción e impulsividad pueden surgir durante la infancia en personas SPW, si bien pueden no ser identificados al ser enmascarados por la baja actividad motora relacionada con la hipotonía y la obesidad mórbida. La principal causa de déficit de atención en el niño o en el adolescente obeso con SPW son los problemas respiratorios durante el sueño nocturno, especialmente la hipoxia por hipoventilación con o sin apnea obstructiva del sueño. Por tanto, el tratamiento en este caso debe ir dirigido a mejorar el proceso respiratorio y no utilizar psicoestimulantes.



16

¿Qué aspectos psicopatológicos pueden presentar típicamente los pacientes con SPW?

Dr. Novell Alsina

En el primer caso, el TDA con o sin hiperactividad suele responder favorablemente a los tratamientos habituales mediante estrategias de modificación conductual, de tipo educativo y el uso de fármacos psicoestimulantes.

Psicosis.

Si bien se ha descrito una mayor incidencia de psicosis en SPW, especialmente en la última etapa de la adolescencia, en la mayoría de los casos parecen ser más una manifestación de un trastorno del estado de ánimo cíclico subyacente. El inicio puede ocurrir en la infancia y puede ser precipitado por un importante acontecimiento estresante en individuos con mayor susceptibilidad genética para padecer el trastorno. Igual que en el caso de los trastornos del estado de ánimo, en los sujetos con mayor afectación intelectual será casi imposible identificar los síntomas típicos como los delirios o las alucinaciones, observándose con mayor probabilidad signos de características



16

¿Qué aspectos psicopatológicos pueden presentar típicamente los pacientes con SPW?

Dr. Novell Alsina

“negativas”, como alogia, abulia, apatía, déficit atencional y aplanamiento del afecto.

Trastornos del Espectro Autista.

Para el clínico sin experiencia, las personas con SPW parecen cumplir los criterios para trastornos generalizados del desarrollo, debido a los intereses restringidos, los problemas de comunicación social y la rigidez cognitiva. La hipotonía puede causar torpeza motora.

Aunque pueden tener alteraciones formales del lenguaje, un pensamiento perseverante e incluso estereotipias, poseen interés social, con deseos de "encajar" entre los adultos y capacidad para empatizar; habilidades todas ellas necesarias para la “manipulación” y el uso de la “mentira” como fines para conseguir comida.



17

¿Qué dificultades del habla y del lenguaje pueden presentar?

Dra. Carme Brun

En la mayoría de niños con síndrome de Prader-Willi (SPW) el lenguaje oral aparece con retraso respecto a la población general. En algunos casos las primeras palabras pueden aparecer incluso más allá de los 4-5 años. Muchos estudios sobre la adquisición del lenguaje y el habla en niños con SPW señalan las dificultades articulatorias (de pronunciación y movimientos bucales) y de voz (hipernasalidad y voz aguda principalmente) como los principales problemas asociados a este síndrome. La hipotonía y las malformaciones anatómicas de los órganos relacionados con la producción oral (cavidad oral estrecha, paladar ojival, hipotonía de lengua y labios) se asocian a menudo a estos problemas. No hay que olvidar, sin embargo, que otros aspectos como la propia adquisición de estructuras complejas de lenguaje, la comprensión, la adquisición de nuevo vocabulario también están afectados en estos niños y que esto suele estar más relacionado con la alteración cognitiva.



17

¿Qué dificultades del habla y del lenguaje pueden presentar?

Dra. Carme Brun

En general, los niños con SPW tienen un lenguaje comprensivo muy superior al expresivo, esto genera gran frustración y aumenta las dificultades de relación con sus compañeros y los problemas de conducta. Es recomendable, durante esta etapa, que los niños aprendan a utilizar gestos naturales para expresarse, ya que, incluso en el caso que estén iniciando el lenguaje oral, éste puede ser muy ininteligible debido a los problemas de articulación. El uso de estos gestos no sólo no retrasa la aparición del lenguaje oral sino que lo potencia y mejora su comprensión. Pasada la etapa de adquisición, la estructuración de frases suele ser poco compleja y el habla poco fluente (con interrupciones, repeticiones de palabras, frases incompletas) y a menudo perseverativa aunque por su gran capacidad argumentativa puede dar la impresión de un lenguaje más elaborado.

Para muchos niños con SPW la ayuda de un logopeda, especialmente en las primeras etapas, es muy beneficiosa. Ésta es útil incluso antes de



17

¿Qué dificultades del habla y del lenguaje pueden presentar?

Dra. Carme Brun


que aparezca el lenguaje oral, ya que puede favorecer su inicio y minimizar los problemas de conducta asociados a las dificultades de comunicación.

HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH) EN



B

EL SÍNDROME DE PRADER WILLI (SPW)



**Hormona del
crecimiento (GH)
en el Síndrome de
Prader Willi (SPW)**



18

¿Existe déficit de GH en los pacientes con SPW?

Dra. Corripio Collado

Sí. Los pacientes con SPW presentan déficit de hormona de crecimiento (GH) en más del 90% de los casos. En los años 70 Theodoridis y Parra sugirieron la presencia de déficit de GH en estos pacientes sin que pareciera existir correlación con el genotipo. Los aspectos que apoyan la presencia de déficit de GH en ellos son:

- La presencia de talla baja; a diferencia de los pacientes obesos en los que la talla suele ser alta.
- En más de 15 estudios que incorporaron los datos de más de 300 pacientes los test de estimulación de GH mostraron respuestas patológicas, al igual que puede suceder en los niños con obesidad. Sin embargo, el test de GHRH-piridostigmina fue normal en obesos y patológico en SPW.
- Al igual que los niños con déficit aislado de GH el desarrollo muscular es pobre con un porcentaje de masa magra medio del 55% versus el normal que es del 80%.



18

¿Existe déficit de GH en los pacientes con SPW?

Dra. Corripio Collado

- Niveles bajos de insulín-growth factor I (IGF-I) que pueden verse contrarrestados por el exceso adiposo dando lugar a unos niveles no tan disminuidos como en el niño con déficit de GH.
- La presencia de acromicria (manos y pies pequeños).
- Secreción disminuida de insulina.
- Velocidad de crecimiento tras iniciar el tratamiento con GH similar a los pacientes deficitarios.

A diferencia de los pacientes con déficit de GH la edad ósea puede no estar retrasada por la adrenarquia y exceso de adiposidad, factores ambos que la aceleran.



19

¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento con GH en el SPW, cuál es la posología? ¿Qué efectos tiene la GH en la talla en el SPW?

Dr. Pérez Sánchez

En junio del año 2000 la FDA (organismo responsable de la regulación de medicamentos en Estados Unidos) aprueba el uso de hormona de crecimiento en el tratamiento de niños con talla baja y SPW. Ese mismo año la EMEA (organismo homólogo europeo) aprueba el uso de dicha hormona para la mejoría del crecimiento y la composición corporal de estos niños. Anteriormente se había utilizado hormona de crecimiento en niños con SPW y talla baja, en los que se demostraba un déficit de GH mediante los test de estimulación, pero a partir de este momento se puede administrar GH independientemente de los resultados de las pruebas de diagnóstico de déficit de secreción de GH. Así, en nuestro país se debe ofrecer este tratamiento a todo niño con SPW para mejorar su talla y su composición corporal, sin necesidad de realizar pruebas fuera de la rutina habitual.

En el año 2003 se añaden excepciones al tratamiento del SPW a raíz de la publicación de unos casos de fatalidad en relación con el tratamiento con GH. Así se contraindica en obesidades severas (exceso

19

¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento con GH en el SPW, cuál es la posología? ¿Qué efectos tiene la GH en la talla en el SPW?

Dr. Pérez Sánchez

de peso/altura $>200\%$) o problemas respiratorios como apneas del sueño u obstrucción de la vía aérea superior.

La dosis aceptada es de $1\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ (equivalente a $0,034\text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$) basado en el cálculo del peso ideal para la talla y no del peso actual.

Los recién nacidos afectos de SPW suelen presentar un peso y longitud normales, aunque algunos estudios reportan un retardo moderado de peso o longitud al nacer ($-1,37$ a $-0,46$ desviaciones estándar (DS). Según diferentes estudios se ha constatado que el percentil 50 de los niños con SPW se sitúa por debajo del percentil 5 de la población sana a los 12-14 años. La talla final varía, según el estudio, entre 152-161,2 cm para varones y 146-150,2 para mujeres respectivamente. Por lo tanto estamos ante una frecuente afectación de talla final en los niños afectos del SPW. Hay unos pocos estudios que demuestran que el tratamiento con hormona de crecimiento mejora la talla final adulta hasta situarla en $-0,3$ a -1 DS respecto la talla de la población general. Sin embargo, hay más estudios que muestran un



19

¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento con GH en el SPW, cuál es la posología? ¿Qué efectos tiene la GH en la talla en el SPW?

Dr. Pérez Sánchez

aumento de la velocidad de crecimiento y de talla a corto plazo, sobre todo durante los primeros dos o tres años de tratamiento. En edad prepuberal, la velocidad de crecimiento puede verse aumentada de -1,4 a 8,5 DS, manteniéndose los tres primeros años por encima de 2 DS. Como en todo tratamiento con hormona de crecimiento, la mejora de la velocidad de crecimiento siempre es mayor en el primer año de tratamiento y va disminuyendo progresivamente los años sucesivos.

20

¿Qué efectos tiene la GH en la composición corporal en el SPW?

Dra. Corripio Collado

La composición corporal en los pacientes con SPW es parecida a la de los pacientes con déficit de GH: presentan aumento de la masa grasa corporal, incluso en presencia de normopeso, tal y como se puede objetivar con la medición de pliegues corporales.

Así, diferentes estudios muestran un porcentaje de masa grasa en pacientes con SPW del 42-51% mientras que en población general varía del 11% en el varón al 15% en mujer menor de 15 años de edad y 24% en mujeres mayores de 15 años de edad.

Además presentan disminución en la masa magra (lean body mass = LBM) (masa magra = agua + células) constituyendo el 60% del peso corporal versus el 80% en población general. La baja masa muscular junto a una baja actividad física conlleva a un bajo gasto energético, siendo el gasto basal un 60% menor al de la población general. El Ratio masa grasa/masa magra por tanto está aumentado en el SPW. El contenido de masa magra (LBM) disminuye con la edad en el paciente con SPW. El tratamiento con GH produce los siguientes efectos:

20

¿Qué efectos tiene la GH en la composición corporal en el SPW?

Dra. Corripio Collado

- El primer año provoca disminución de la masa grasa en un 8-10% y aumento de la masa magra LBM (4-5 kg). Este efecto parece dosis dependiente, siendo la dosis habitual de 1 mg/m²/d.
- Disminución del peso o de la relación peso-talla.
- Aumento de la masa muscular con un aumento de la ratio masa magra/masa grasa. Sin embargo no se obtiene la normalización de masa magra a largo plazo,
- Además los padres reportan una mejoría en la capacidad de actividades que requieren fuerza muscular tal como: correr, ir en bicicleta o subir escaleras.
- Aumenta el gasto energético un 25%.

En estudios de seguimiento a largo plazo (7 años) se ha constatado que parece existir una estabilización de la masa grasa, permaneciendo el índice de masa corporal menor al inicial. Sin embargo la masa magra no se normaliza. Dado que la hormona de crecimiento sola no logra dicha normalización, parecen existir otros factores contribuyentes a tener en cuenta como:

20

¿Qué efectos tiene la GH en la composición corporal en el SPW?

Dra. Corripio Collado

- Ingesta de nutrientes (a pesar del tratamiento con GH el paciente con SPW requerirá reducirla en un 25% respecto a la población general).
- Actividad física.
- Adipocinas: ASP (proteína estimuladora de acetilación que favorece el depósito de triglicéridos): dicha proteína se halla elevada y no disminuye durante el tratamiento con GH.
- El inicio del tratamiento con GH en períodos tardíos de la vida podría realizar su efecto sobre un mayor número de adipocitos maduros que serían menos susceptibles a los efectos de la GH que los preadipocitos.

En cualquier caso la mejoría en la composición corporal es la principal razón para el uso de GH en los pacientes con SPW.

21

Qué efectos tiene la GH en el metabolismo en el SPW y cuáles son los riesgos potenciales del tratamiento con GH?

Dr. Pérez Sánchez

El tratamiento con hormona de crecimiento ha mostrado una mejoría en el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono. A las dosis recomendadas se ha visto una mejoría en el colesterol total y sus fracciones sin empeorar los resultados del test de tolerancia a la glucosa en aquellos pacientes en los que era previamente normal o ligeramente alterado.

Los riesgos potenciales del tratamiento con GH son los mismos que en el tratamiento de cualquier otra patología con esta medicación como el déficit clásico de GH o el síndrome de Turner. Lo más habitual son los cambios menores en el lugar de la inyección, como hematomas, sangrados mínimos o aparición de nódulos en la piel. Éstos se solventan con una mejora de la técnica de inyección. Otros como cefalea o edema de pies y piernas son poco frecuentes. Entre los efectos adversos menos frecuentes hay algunos que nos interesan más en este grupo de niños:

- Aumento de los niveles de insulina. En un estudio de Lindgren se muestra un aumento de los niveles de insulina en niños con

21

Qué efectos tiene la GH en el metabolismo en el SPW y cuáles son los riesgos potenciales del tratamiento con GH?

Dr. Pérez Sánchez

- SPW al iniciar el tratamiento con GH. Cabe decir que en estos niños, los niveles de insulina previos al tratamiento eran más bajos que en los controles obesos. Pero se trata de un efecto no despreciable considerando la mayor incidencia de diabetes mellitus que presentan estos niños en la edad adulta. Pese a que los valores de glucosa no se incrementan, se aconseja un estricto control del metabolismo de los hidratos de carbono en los pacientes que reciben GH. También en el seguimiento de los pacientes publicados por Carrel hay una ligera elevación de la insulinemia basal sin afectar significativamente a los resultados del test de tolerancia oral a la glucosa. Lammer reporta en un grupo de niños con SPW una mayor incidencia de intolerancia oral a la glucosa e hiperglucemia en ayunas sin llegar a diabetes, en obesos que se acercan a edades puberales.
- Los niños con SPW suelen tener una función tiroidea normal, pero en algunos casos se puede encontrar un leve hipotiroidismo. En el estudio de Festen se encontró una disminución

21

Qué efectos tiene la GH en el metabolismo en el SPW y cuáles son los riesgos potenciales del tratamiento con GH?

Dr. Pérez Sánchez

de los niveles de tiroxina libre en niños tratados con GH sin afectar a los niveles de TSH y sin que supusiera un hipotiroidismo que requiriera tratamiento substitutivo.

- Disfunción respiratoria (se trata en un capítulo específico).
- Progresión de la escoliosis (se trata en un capítulo específico).



22

¿Cómo influye el tratamiento con GH en los problemas respiratorios?

Dra. Larramona Carrera

Al comenzar a tratar a niños con SPW con GH hubo varios casos publicados de muerte súbita o inesperada. Por ello, se realizaron varios estudios para analizar si estas muertes eran atribuibles al tratamiento con GH. Actualmente, no existe evidencia de que el tratamiento con GH esté implicado en los casos de muerte inesperada. Recientemente, una hipótesis que se está investigando es la existencia en algunos niños con SPW de una insuficiencia adrenal con baja respuesta de cortisol en situaciones de estrés. De todos modos, una actitud prudente, es realizar estudios de sueño que identifiquen si existe o no un TRS y tratarlo antes de iniciar/ durante el tratamiento con GH. Independiente de los TRS, hay que recordar que los individuos con SPW tienen mayor riesgo que otros síndromes de muerte inesperada, y que ésta se ha documentado tanto en niños tratados como en no tratados con GH, algunas asociadas a atragantamiento, aspiraciones, ruptura gástrica por hiperfagia, infecciones respiratorias leves, además de las apneas del sueño.

22

¿Cómo influye el tratamiento con GH en los problemas respiratorios?

Dra. Larramona Carrera

Por otra parte, se debe reconocer que el tratamiento con GH produce mejoría en el tono muscular y la actividad muscular que pueden resultar beneficiosos en los TRS.

Otro esfuerzo importante llevado a cabo con el objetivo de mejorar nuestros conocimientos en los niños con SPW y la GH, es su efecto en los TRS. Se ha observado que el tratamiento con GH en algunos casos empeora los TRS (especialmente al inicio del tratamiento, incrementaría el tamaño adenoamigdalares según algunas teorías), en otros niños se observa mejoría del TRS y en otros casos no se observan cambios. Así, desde un punto de vista práctico:

- Se recomienda realizar un estudio de sueño antes de iniciar tratamiento con GH, a las 6 semanas -6 meses de iniciado el tratamiento y al año, independiente de la edad.
- Si se identifica un TRS antes de iniciar GH, además de evaluar factores causales y tratar el TRS (valoración por otorrinolaringología, tratamiento con CPAP, mayor esfuerzo en control del

22

¿Cómo influye el tratamiento con GH en los problemas respiratorios?

Dra. Larramona Carrera

peso), se considera retrasar o iniciar a una dosis baja de GH con estrecha vigilancia de un posible empeoramiento.

- Si un niño con SPW ya está en tratamiento con GH, no es necesario suspender el tratamiento para realizar el estudio de sueño excepto que haya iniciado un claro empeoramiento de los problemas respiratorios.
- Si el estudio de sueño identifica que el niño en tratamiento con GH ha empeorado de su TRS (algunos casos), se recomienda evaluación y tratamiento del TRS (valoración por otorrinolaringología, tratamiento con CPAP, mayor esfuerzo en control del peso). El suspender temporalmente el tratamiento con GH o reducir la dosis hasta que mejore el TRS, siempre debe decidirse en función de criterios de riesgo / beneficio por parte del neumólogo pediatra, endocrinólogo pediatra y los padres.

23

¿Cuál es la evolución de la escoliosis en el SPW? ¿Cómo influye la GH?

Dra. Corripio Collado

El paciente con SPW puede presentar escoliosis por diferentes motivos. Se define la escoliosis como una curva espinal medida con el ángulo de Cobb superior a 10° , medido en una radiografía en bipedestación postero-anterior. La prevalencia de escoliosis en el SPW varía del 30-80% dependiendo de la edad (siendo en la población general de un 2-3%). Así, hasta un 80% de los pacientes mayores de 10 años de edad con SPW presentaran una escoliosis de más de 10° y en el 15-20% de ellos será significativa.

Los niños con SPW presentan dos tipos de escoliosis: escoliosis tipo curva C-larga, observada con frecuencia en niños con alteraciones neuromusculares causantes de hipotonía y por otro lado pueden presentar escoliosis idiopática, similar a la del adolescente. Los niños pequeños muestran predominantemente la primera, asociado a la escasa masa magra truncal e hipotonía concomitante.

La aceleración del crecimiento, ya sea espontáneo o durante el tra-



23

¿Cuál es la evolución de la escoliosis en el SPW? ¿Cómo influye la GH?

Dra. Corripio Collado

tamiento con GH, se ha asociado a la aparición de escoliosis y a la progresión en la curva escoliótica. En concreto en los pacientes con SPW se hipotetizó que el rápido crecimiento que se produce durante el tratamiento con GH podía agravarla. De hecho, en los inicios de tratamiento con GH en pacientes con SPW, la presencia de escoliosis se consideraba una contraindicación del mismo. Sin embargo, los estudios realizados para analizar dicha hipótesis no han obtenido diferencias de presentación ni evolución en los pacientes tratados versus a los no tratados y, por tanto, la escoliosis no debería ser considerada como una contraindicación para el tratamiento. En concreto, el grupo holandés, liderado por la doctora A. Hokken-Koelega realizó un estudio multicéntrico, randomizado, ciego para el ortopeda evaluador y controlado de 2 años de seguimiento, para evaluar el efecto del tratamiento con GH en la aparición de la escoliosis y la progresión de la curva en niños con SPW. Objetivaron que, tras ajustar para factores de confusión, aquellos pacientes con valores mayores de IGF-I

23

¿Cuál es la evolución de la escoliosis en el SPW? ¿Cómo influye la GH?

Dra. Corripio Collado

SDS asociaron menos severidad en su escoliosis. El aumento de la masa magra truncal asociado al tratamiento con GH contrarrestaría el efecto de la aceleración en el crecimiento sobre la escoliosis. Los autores concluyen que ni siquiera la escoliosis grave contraindica el tratamiento con GH en niños con SPW. Si la GH tuviese efectos adversos sobre la escoliosis en relación al estímulo del crecimiento, sería esperable que se pudiesen constatar los cambios en el primer año de tratamiento, que es cuando el crecimiento recuperador es más evidente. Por ello un seguimiento a dos años parece suficiente para evaluar dicho efecto.

El grupo americano liderado por el Dr. Carrell comparte los resultados anteriores. En su cohorte la prevalencia de escoliosis media (ángulo de Cobb $<20^\circ$) fue del 70% tanto en casos como en controles.

El inicio y la progresión de la escoliosis parece ser independiente del tratamiento con GH.



23

¿Cuál es la evolución de la escoliosis en el SPW? ¿Cómo influye la GH?

Dra. Corripio Collado

En conclusión: es preciso monitorizar con radiología anualmente al paciente afecto de SPW, independientemente de si está en tratamiento o no con GH. La escoliosis no debería considerarse una contraindicación de GH en el SPW.

24

¿Cuál es la valoración necesaria previa a iniciar GH y la monitorización del tratamiento?

Dr. Pérez Sánchez

Valoraciones previas al tratamiento:

Antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento es importante en cuanto a la historia clínica y exploración física:

- Control de peso y talla por lo menos durante 6 meses antes del tratamiento.
- Cálculo de la ingesta calórica y un control por un especialista en nutrición que aconseje una dieta equilibrada controlada en energía en función del peso.
- Antropometría: peso, talla, pliegues (tricipital y subescapular), circunferencia del brazo, perímetro de cintura, cadera y cefálico, valoración del estado de maduración puberal.
- Valoración de la existencia de escoliosis.

En cuanto a exploraciones complementarias:

- Analítica: hemograma y bioquímica completa, hemoglobina glicosilada, colesterol y sus fracciones (HDL y LDL), tiroxina, tirotropina e IGF1. Test de tolerancia oral a la glucosa en caso necesario.

24

¿Cuál es la valoración necesaria previa a iniciar GH y la monitorización del tratamiento?

Dr. Pérez Sánchez

- Exploraciones radiológicas: radiografía de tórax y edad ósea.
- Valoración de problemas respiratorios mediante un estudio de sueño como se ha comentado en capítulos previos.
- Opcional: estudio de la composición corporal mediante DEXA y/o impedanciometría.

No hay que hacer estudios de secreción integrada ni tests de estimulación de GH.

Seguimiento y controles:

Una vez iniciado el tratamiento hay que estar alerta ante la aparición de signos de obstrucción de las vías aéreas superiores. El ronquido o aumento del mismo nos ha de hacer sospecharla y debemos ampliar el estudio tal y como se ha comentado previamente. Hay que vigilar las infecciones respiratorias.

En cuanto al seguimiento, se ha de hacer cada 6 meses, con una revisión a los 3 meses de iniciar el tratamiento. Éste incluye:

- Exploración general: peso, talla, pliegues cutáneos (Tricipital y

24

¿Cuál es la valoración necesaria previa a iniciar GH y la monitorización del tratamiento?

Dr. Pérez Sánchez

- Subescapular), circunferencia del brazo, relación cintura/cadera y perímetro cefálico.
- Valoración clínica de la escoliosis.
 - Interrogar sobre signos de obstrucción de vía aérea superior.
 - Exámenes de laboratorio: analítica general de rutina y análisis básico de orina, hemoglobina glicada, glucemia basal e insulinoemia, colesterol total, HDL, LDH y triglicéridos e IGF1.
 - Estudio del sueño entre las 6 semanas y 6 meses de haber iniciado el tratamiento con GH, o ante la sospecha de obstrucción de la vía aérea superior.
 - Valoración de la composición corporal (DEXA) y/o impedanciometría (optativo).



25

¿Está indicado el tratamiento con GH en la edad adulta?

Dra. Giménez Palop

Los adultos con SPW pueden tener un déficit de hormona de crecimiento en grado variable, los diferentes estudios difieren en cuanto a la prevalencia. Un estudio encontró que los adultos con SPW debidos a una disomía materna tenían una secreción de GH inferior a aquellos con delección, aunque estos resultados no han podido ser replicados. Hasta la fecha se han publicado varios estudios en los que se ha tratado con GH a adultos con SPW, en la mayoría con reducido número de casos y por poco tiempo (menos de 6 meses). Existen 8 estudios prospectivos publicados en los que se muestran resultados en adultos (más de 18 años) con SPW durante más de 12 meses (entre 12-72 meses), con un total de 114 sujetos que completaron los estudios.

En un metanálisis realizado con los 8 estudios mencionados anteriormente, el 60% de los pacientes estudiados presentaron déficit de GH y se concluye que:

25

¿Está indicado el tratamiento con GH en la edad adulta?

Dra. Giménez Palop

- Se produce una reducción significativa de la grasa corporal (tanto visceral como subcutánea) y un aumento de la masa magra.
- Un incremento discreto de la glucemia en ayunas y en algún caso, con intolerancia oral a la glucosa, el desarrollo de una diabetes.
- Ningún cambio en el perfil lipídico ni en la densidad mineral ósea (al menos hasta 2 años de tratamiento), ni en la función pulmonar (al menos tras 12 meses de tratamiento).
- Un aumento en la capacidad para hacer ejercicio. Mejoría en tests que miden capacidades cognitivas y motoras. Mejoría en la calidad de vida.
- El efecto secundario más frecuente a parte de la alteración de la glucosa ya descrita fue la aparición de edemas, pero en ningún caso se tuvo que retirar la GH.
- La dosis media de GH utilizada fue de entre 0,53 y 0,96 mg/día



25

¿Está indicado el tratamiento con GH en la edad adulta?

Dra. Giménez Palop

en los estudios a 12 meses y de 0,35 a 0,61 mg/día en los estudios de mayor duración.

Existe controversia acerca de si la GH en pacientes adultos puede empeorar un síndrome de apnea obstructiva del sueño preexistente y de si puede ser responsable de algunas muertes súbitas. En el estudio de Hoybye y cols., dos pacientes fallecieron por insuficiencia cardíaca de larga evolución, uno de ellos en tratamiento con GH y el otro no (sujeto control). Respecto a los trastornos respiratorios sólo se ha publicado un estudio de relativa corta duración, en el que se estudia a 15 niños y 10 adultos con SPW 6 semanas después de haber iniciado la GH. Entre los adultos hubo un descenso del índice apnea/hipoapnea, aunque rozando la significación estadística. Probablemente, al igual que en los niños, se debería hacer una evaluación de la existencia o no de hipertrofia amigdalar antes de iniciar la GH y monitorizar mediante polisomnografía si existe un aumento del índice de apneas/hipoapneas, además de dosificar la GH en función del

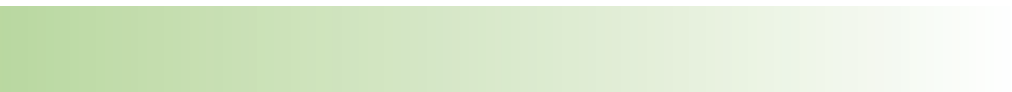


25

¿Está indicado el tratamiento con GH en la edad adulta?

Dra. Giménez Palop

IGF-I. Sin embargo se requieren más estudios para poder confirmar si existe un riesgo aumentado de desarrollo de trastornos respiratorios nocturnos en estos pacientes tratados con GH.





Bibliografía

1. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S et al. 1997. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 68: 433-440.
2. Cassidy, Suzanne B and McCandless, Shawn E. 2005. Prader-Willi syndrome. *Management of Genetics Syndromes*. Edited by Suzanne B. Cassidy, MD, Judith E. Allanson, MD, second edition. Wiley.
3. Cassidy SB, Driscoll DJ. 2009. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 17: 3-13.
4. Dykens EM, Roof E. 2008. Behavior in Prader-Willi syndrome: relationship to genetic subtypes and age. *J Child Psychol Psychiatry* 49: 1001-1008.
5. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. 2005. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* 67: 47-52.
6. Whittington J, Holland A. 2010. Neurobehavioral phenotype in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C: 438-447.
7. Del diagnóstico clínico al diagnóstico genético de los síndromes de Prader-Willi y Angelman. C Camprubi, E Gabau, J Artigas, MD Coll, M Guitart. *Rev Neurol* 2006;42 (Supl1):S61-S67.
8. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndrome. SC Ramsden, J Clayton-Smith, R Birch, K Buiting. *BMC Medical Genetics* 2010;11:70.
9. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. K Buiting. *Am J Med Genet* 2010;154C:365-376.
10. Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome. AL Duker BC, Ballif EV, Bawle RE, Person S, Mahadevan S, Alliman R, Thompson R, Traylor BA, Bejjani LG, Shaffer JA, Rosenfeld AN, Lamb T, Sahoo. *Eur J Hum Genet* 2010;18,1196-1201.
11. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi Syndrome. AP Goldstone et al. *J Clin Endocrinol Metab*, Nov 2008;93(11):4183-97.
12. Clinical report. Health supervision for children with Prader-Willi Syndrome. Shawn E. McCandless et al. *Pediatrics*, Jan 2011;127(1): 195-204.
13. Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. Merlin G. Butler et al. *American Journal of Medical Genetics* 2007;143 A: 449-459.
14. El síndrome de Prader-Willi: Guía para familias i profesionales" 1ª edición, 1999 Edita: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales Secretaría General de Asuntos Sociales. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO) Madrid. ISBN: 84-88986-97-1. URL disponible en: <http://www.jcyl.es/web/jcyl/binarios/181/429/S%C3%ADn->

drome%20de%20Prader-Willi.%20Guía%20para%20familias%20y%20profesionales.pdf?blobheader=application%2Fpdf%3Bcharset%3DUTF8&blobheadername2=JCYL_ServiciosSociales&blobheadervalue1=attachment%3Bfilename%3DS%C3%ADndromedePraderWilli.Guiaparafamiliasyprofesionales.pdf&blobheadervalue2=JCYL_ServiciosSociales&blobnocache=true.

15. Food Guide Pyramid. USDA. Fecha de acceso Septiembre 2011. URL disponible en: <http://www.pwsausa.org/syndrome/foodpyramid.htm>.
16. The ABCs of Nutrition: Implementation of the Red, Yellow, Green System (RYG) of Weight Management. URL disponible en: http://www.pwsnetwork.ca/pws/docs/abcs_nutrition_2.pdf.
17. A. Caixàs, O. Giménez-Palop. Mecanismos de regulación del metabolismo energético. En: Actualizaciones en endocrinología pediátrica. Editor: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Editorial: J & C Ediciones Médicas SL, Barcelona. ISBN: 978-84-95182-34-0. 2008;p: 1-18.
18. O.Giménez-Palop, A.Caixàs. Evolución y perspectivas terapéuticas del síndrome de Prader-Willi en el adulto. En: Actualizaciones en endocrinología pediátrica. Editor: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Editorial: J & C Ediciones Médicas SL, Barcelona. ISBN: 978-84-95182-34-0. 2008;p: 99-113.
19. Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *Int J obes* 2012; doi: 10.1038/ijo.2011.274. [Epub ahead of print] 1-7.
20. Eiholzer U, Bachmann S, l'Allemand D. Is there growth hormone deficiency in prader-willi Syndrome? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 3:44-52. Pub Med PMID: 10971104. eng.
21. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001 Dec;22(6):787-99. PubMed PMID: 11739333. eng.
22. Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl* 1999 Dec;88(433):109-11. Pub Med PMID: 10626558. eng.
23. Beccaria L, Benzi F, Sanzari A, Bosio L, Brambilla P, Chiumello G. Impairment of growth hormone responsiveness to growth hormone releasing hormone and pyridostigmine in patients affected by Prader-Labhardt-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest* 1996 Nov;19(10):687-92. PubMed PMID: 9007701. eng.
24. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2007 Jul 1;143A(13):1456-61.
25. Butler MG, Meaney FJ. Standards for selected anthropometric measurements in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 1991;88:853-60.
26. Eiholzer U. Influence of Growth Hormone on Phenotype. In: Savage MO, ed. Prader-Willi Syndrome. Effects of Human Growth Hormone Treatment. *Endocr Dev*. Basel, Karger 2001;vol 3, pp 20-56
27. Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl* 1999 Dec;88(433):109-11.
28. Tauber M. Effects of growth hormone treatment in children presenting with Prader-Willi syndrome: the KIGS experience. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds. Growth hormone therapy in Pediatrics-20 years of KIGS. Basel/Karger 2007;377-387.
29. Wollmann HA, Schultz U, Grauer ML et al. Reference values for height and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients. *Eur J Pediatr* 1998;157:634-42.
30. Davies PS, Evans S, Broomhead S, Clough H, Day JM, Laidlaw A et al. Effect of growth hormone on height, weight, and body composition in Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 1998 May;78(5):474-6. PubMed PMID: 9659098. Pubmed Central PMCID: PMC1717576. eng.
31. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* 1997 May;65(5):1369-74. PubMed PMID: 9129464. eng.
32. de Lind van Wijngaarden RF, Cianflone K, Gao Y, Leunissen RW, Hokken-Koelega AC. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Apr;95(4):1758-66. PubMed PMID: 20173020. eng.
33. 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 Sep;69(3):443-51. Pub Med PMID: 18363884. eng.
34. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M 2008 Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4183-4197.

35. Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M 2006 Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:413-417.
36. Wijngaarden R, Joosten K, Berg S, Otten B, Jong F, C, Sweep F, Weerd W, Hokken-Koelega A 2009 The relationship between central adrenal insufficiency and sleep-related breathing disorders in children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2387-2393.
37. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, La Franchi SH. 2003 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* 88:2206-2212.
38. Nixon GM, Brouillette RT 2002 Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol* 34:209-217.
39. Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R 2010 Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 16: 568-73.
40. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1581-5
41. Festen DA, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Sep;67(3):449-56.
42. Lämmer C, Weimann E. [Changes in carbohydrate metabolism and insulin resistance in patients with Prader-Willi Syndrome (PWS) under growth hormone therapy]. *Wiener Med Wochenschr* 2007 Feb;157(3-4):82-8.
43. Lindgren AC, Ajenas L, Ritzen EM. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome: Effects on glucose and insulin homeostasis. Swedish National growth Hormone Advisory Group. *Horm Res* 1999;51: 157-161.
44. Holm VA, Laurnen EL. Prader-Willi syndrome and scoliosis. *Dev Med Child Neurol* 1981 Apr;23(2):192-201. PubMed PMID: 7215706. eng.
45. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child* 2008 Dec;93(12):1012-6. PubMed PMID: 18263693. eng.
46. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 1999 Feb;134(2):215-21. PubMed PMID: 9931532. eng.
47. Eiholzer U. Influence of Growth Hormone on Phenotype. In: Savage MO, ed. Prader-Willi Syndrome. Effects of Human Growth Hormone Treatment. *Endocr Dev*. Basel, Karger 2001; vol 3, pp 20-56.
48. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Hormone Research* 2005;63:33-39.
49. Lee PDK, Allen DB, Angulo AM, Cappa M, Castro-Magana M, Chiumello G, Davies PSW, Eiholzer U, Grugni G, Hauffa BP, Hintz RL, Lämmer C, Mogul HR, Myers SE, Partsch CJ, Pescovitz OH, Ritzen EM, Rosenfeld RG, Sipilä I, Wilson DM. Consensus statement - Prader-Willi syndrome: GH/insulin like growth factor axis deficiency and GH treatment. *Endocrinologist* 2000;10(Suppl 1): 71-72S.
50. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report-health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2011 Jan;127(1):195-204.
51. Tauber M. Comment prescrire et surveiller le traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Prader-Willi. *Archives de Pédiatrie* 2003;10 (Suppl 1): 90-91S.
52. Cassidy S, Schwartz S, Miller J, Driscoll D. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012;14:10-26 53. Grugni G, Giardino D, Crinò A, et al. Growth hormone secretion among adult patients with Prader-Willi syndrome due to different genetic subtypes. *J Endocrinol Invest* 2011;34: 493-497.
54. Sánchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos N. Growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2012;77:86-93.
55. Bakker B, Maneatis T, Lippe B. Sudden death in Prader-Willi syndrome: brief review of five additional cases. Concerning the article by U. Eiholzer et al. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. (*Horm Res* 2005; 63:33-39). *Horm Res* 2007;67:203-204.
56. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4183-4197.

57. J. Quiles. Capítulo IV: Alimentación. En: El síndrome de Prader-Willi: guía para familias y profesionales. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Secretaría de Asuntos Sociales. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMRSERCO). Madrid 1999. ISBN: 84-88986-97-1. Pag 63-76.
58. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M on behalf of speakers and contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4183-4197.
59. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M on behalf of speakers and contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4183-4197.
60. Seetho IW, Jones G, Thomson GA, Fernando DJS. Treating diabetes mellitus in Prader-Willi syndrome with exenatide. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92(1):e1-2. Epub 2011 Jan 11.
61. Sze L, Purtell L, Jenkins A, Loughnan G, Smith E, Herzog H, Sainsbury A, Steinbeck K, Campbell LV, Viardot A. Effects of a single dose of exenatide on appetite, gut hormones, and glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8):E1314-E1319.
62. Cyganek K, Koblik T, Kozek E, Wojcik M, Starzyk J, Malecki MT. Liraglutide therapy in Prader-Willi syndrome. *Diabet Med* 2011; 28:755-756.
63. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517736>" Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6):1364-79.
64. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr* 2001; 90:455-459.
65. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalin P et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003; 162:327-333.
66. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2262-2268.
67. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:377-384.
68. Vestergaard P, Kristensen K, Bruun JM, Ostergaard JR, Heickendorff L, Mosekilde L, Richelsen B. Reduced bone mineral density and increased bone turn over in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index—a cross-sectional study. *J Pediatr* 2004; 144:614-619.
69. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-base study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 248-255.
70. Eiholzer U, Grieser J, Schlumpf M, Allemand D. Clinical effects of treatment for hypogonadism in male adolescents with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Horm Res* 2007; 68: 178-184 71. Emerson E. Challenging behaviour: analysis and intervention in people with severe learning disabilities. Cambridge University Press, 1999. 2nd Edition.
72. O'Brien G. The clinical relevance of behavioural phenotypes. In O'Brien G, ed. Behavioural phenotypes in clinical practice. Clinics in Developmental Medicine, n° 157. London: Mac Keith Press; 2002. P1-12.
73. Holm VA, Cassidy SB, Buler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. 1993. Prader-Willi Syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91:398-402.
74. Kyu D. Systematic review of the clinical and genetic aspects of Prader-Willi syndrome. *Korean J Pediatr* 2011; 54 (2): 55-63.
75. Hodapp RM, Dykens EM, Masino LL. 1997. Families of children with Prader-Willi Syndrome: Stress support and relation to child characteristics. *J Autism Dev Disord* 27:11-24.
76. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith AT, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J. Mortality in Prader-Willi Syndrome. *Am J Ment Retard* 2006; 111:193-198.
77. Woodcock KA, Oliver C, GW Humphreys. The relationship between specific cognitive impairment and behaviour in Prader-Willi Syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, Volume 55, Issue 2, 152-171, February 2011.
78. Gross-Tsur V, Landau YE, Benarroch F, Wertman-Elad R, Shalev RS. Cognition, attention, and behavior in Prader-Willi syndrome. *J Chil Neurol* 2001 Apr; 16 (4):288-290.

79. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004 Feb; 48 (Pt2):188-200.
80. Copet P, Jauregi J, Laurier V, Ehlinger V, Arnaud C, Cobo AM, et al. Cognitive profile in a large French cohort of adults with Prader-Willi syndrome: differences between genotypes. *J Intellect Disabil Res* 2010 Mar; 54 (3): 204-15.
81. Dykens E, Shah B. Psychiatric Disorders in Prader-Willi Syndrome. *CNS Drugs* 2003;17(3):167-178.
82. Cindi G. Flores, Gregory Valcante et al. Repetitive Behavior profiles: Consistency across autism spectrum disorder cohorts and divergence from Prader-Willi syndrome. *J Neurodevelopmental Disord* 2011;1:14-25.
83. Chris Oliver, Kate A Woodcock, Glyn W Humphreys. The relationship between components of the behavioural phenotype in Prader-Willi syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* 2009; 22:403-407.
84. S. Soni, J Whittington, A. Holland, T Webb, EN Maina, H. Boer, D. Clarke, The phenomenology and diagnosis of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome. *Psychological Medicine* 2008;38:1505-1514.
85. WM Verhoeven, S Tuinier, LMG Curfs. Prader-Willi syndrome: the psychopathological phenotype in uniparental disomy. *J Med Genet* 2003; 40:4112.
86. Borsel J van T, Defloor LMG, Curfs (2007) Expressive language in persons with prader-willi syndrome *Genetic Counseling*; 18, 1; ProQuest Health and Medical Completepg 17-28.
87. Defloor T, van Borsel J, & Curfs L (2000). Speech fluency in Prader-Willi syndrome. *Journal of fluency disorders*, 25(2), 85-98.
88. Kleppe SA, Katayama KM, Shipley KG & Foushee DR. (1990). The speech and language characteristics of children with Prader-Willi syndrome. *Journal of speech and hearing disorders* 55, 300-309.
89. Lewis BA, Freebairn L, Heeger S & Cassidy SB (2002). Speech and language skills of individuals with Prader-Willi Syndrome. *American Journal of speech-language pathology* 11, 285-294.
90. Puyuelo M, Lorente I y Brun C. (2001) Alteraciones del lenguaje y la comunicación en algunos síndromes con déficit cognitivo de base genética, en Puyuelo M Casos clínicos en logopedia 3. Editorial Masson. Barcelona.