

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

Tesis

**Estudio clínico epidemiológico sobre el Síndrome de
Prader Willi en el Perú durante el año 2017**

Roxana Pamela Espejo Ramos

Para optar el Título Profesional de
Médico Cirujano

Huancayo, 2020

Repositorio Institucional Continental
Tesis digital



Esta obra está bajo una Licencia "Creative Commons Atribución 4.0 Internacional" .

Dedicatoria

A todos los que hicieron posible esta investigación.

Roxana.

Agradecimientos

A la Asociación Peruana de Síndrome de Prader Willi, a su junta directiva y cada uno de los miembros que la conforman, padres, madres, niños y niñas.

A Pilar Ramos López, al Profesor Heinrich Schmidt, al Dr. Ovidio Montalvo Otivo, a la Dra. Karen de la Vega Portugal asesora de tesis, al Dr. Alberto Jordán Morales decano de la Facultad de Ciencias de La Salud de la Universidad Continental y el equipo que dirige. Todos ellos hicieron posible el desarrollo de esta investigación.

Roxana Espejo

Indice de contenidos

Dedicatoria	ii
Agradecimientos.....	iii
Indice de contenidos	iv
Indice de tablas	vi
Indice de figuras	vii
Resumen.....	ix
Abstract	x
Introducción.....	xi
1.1. Planteamiento del problema.....	13
1.2. Formulación del problema.....	14
1.2.1. Problema general	14
1.2.2. Problemas Específicos.	14
1.3. Objetivos	14
1.4. Justificación e Importancia	15
Capitulo II	20
Marco teórico.....	20
2.1. Antecedentes del Problema.....	20
2.1.1. Antecedentes nacionales.....	20
2.1.2. Antecedentes Internacionales.....	21
2.2. Bases Teóricas	23
2.2.1 Manifestaciones e historia natural de la enfermedad.	26
2.2. Definición de Términos Básicos.....	41
Capítulo III.....	44
Hipótesis y variables	44
3.1. Variables descritas.....	44
3.2. Operacionalización.....	45
Capítulo IV.....	55
Metodología.....	55
4.1. Enfoque de investigación:	55
4.2. Tipo de investigación.....	55
4.3. Nivel de investigación	55

4.4. Método de Investigación	55
4.4.1. Método general.	55
4.5. Diseño de la investigación.....	55
4.6. Población y muestra.....	56
4.6.2. Población.....	56
4.6.1. Muestra.....	56
4.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	56
4.7.1. Técnicas.	56
4.7.2. Instrumentos.	56
4.8. Técnicas estadísticas de análisis de datos	58
Capítulo V.....	59
Resultados	59
5.1. Descripción del trabajo de campo	59
5.2. Presentación de resultados.....	59
5.2.1. Edad y género de pacientes con SPW en el Perú.....	59
5.2.2. Características Sociodemográficas de los padres	62
5.2.3. Características clínicas /Criterios clínicos (Criterios de Holm).....	64
5.2.4. Alimentación al nacimiento.....	69
5.2.5. Orientación profesional sobre SPW en el momento del diagnóstico	70
5.2.6. Tratamiento con Hormona de crecimiento (HG).....	71
5.2.7. Tratamiento con hormonas sexuales (HS).	73
5.2.8. Otros tratamientos asociados.	73
5.2.9 Comorbilidades	74
5.4. Discusión de resultados	76
Conclusiones.....	79
Sugerencias	80
Referencias bibliográficas	81
Anexos	87

Índice de tablas

Tabla 1 Categorización de enfermedades en el Perú	16
Tabla 2 Fases nutricionales en PWS	29
Tabla 3	37
Tabla 4 Edad y género de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017	60
Tabla 5 Características diagnósticas de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017	61
Tabla 6 Características sociodemográficas de los padres de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017	63
Tabla 7 Criterios de Holm para el diagnóstico de SPW en el Perú durante el año 2017	65
Tabla 8 Alimentación al nacimiento e inicio de intervención terapéutica (IT) en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017	69
Tabla 9 Orientación profesional sobre SPW en el momento del diagnóstico en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017	70
Tabla 10 Tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017	72
Tabla 11 Tratamiento con hormonas sexuales en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017	73
Tabla 12 Tratamientos asociados a SPW en el Perú durante el año 2017	73
Tabla 13 Comorbilidades de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017 ...	75

Índice de figuras

Figura 1. Resumen del mapa genético y de expresión de la región cromosómica 15q11.2-q13.....	24
Figura 2. Lactante de 4 meses con PWS, se observa un alto grado de hipotonía. ...	27
Figura 3. Logra sentarse sin apoyo en promedio a los 12 meses.	27
Figura 4. Fase 1: Lactante hipotonico no obeso, requiere alimentación por sonda nasogástrica.....	30
Figura 5. Infante de 8 meses de edad con hipotonía, hipogonadismo y necesidad de alimentación asistida.....	31
Figura 6. Joven de 19 años con un control dietético inadecuado (índice de masa corporal (IMC) 67; Puntuación Z + +3.49) que muestra el hábito corporal típico del síndrome de Prader-Willi (PWS) con grasa distribuida principalmente en abdomen, caderas y muslos.	31
Figura 7. Hombre de 34 años en un control dietético relativamente bueno (IMC n.o 30; Puntuación Z + 1,66) que vive en una casa de grupo de PWS especializada. Tenga en cuenta la piel colgante de su historial de obesidad mórbida.....	32
Figura 8. a) Hipoplasia escrotal b) Anomalías dentales y caries c) Fisuras palpebrales en forma de almendras d) y e) A la derecha mano y pie de paciente con PWS en comparación con su coetareo. Las manos y pies son pequeños.	33
Figura 9. Niños de 5, 6 y 7 años respectivamente con obesidad e hipoplasia genital.	34
Figura 10. Hipoplasia escrotal y ausencia de labios menores.....	35
Figura 11. (a y b) Niños de 7 y 13 años, respectivamente, que no reciben tratamiento de la hormona de crecimiento. (c y d) Niños de 7 y 13 años, respectivamente, que han tenido tratamiento de hormona de crecimiento y buen control de peso.	36
Figura 12. Algoritmo de test genético para SPW (Estrategia de pruebas integrales para establecer la clase molecular de PWS)	39
Figura 13. Paciente mujer de 15 años con escoliosis.	40
Figura 14. Piel lesionada por skin picking.	41
Figura 15. Género de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.	60
Figura 16. Estudio genético en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.62	
Figura 17. Tipo de alteración genética en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.....	62

Figura 18. Edad promedio de los padres al nacimiento de sus hijos con SPW en el Perú durante el año 2017.	64
Figura 19. Criterios mayores de Holm para el diagnóstico clínico de PWS en el Perú durante el año 2017.	67
Figura 20. Criterios menores de Holm para el diagnóstico clínico de PWS en el Perú durante el año 2017.	68
Figura 21. Criterios de apoyo de Holm para el diagnóstico clínico de PWS en el Perú durante el año 2017.	68
Figura 22. Alimentación al nacimiento en pacientes con PWS en el Perú durante el año 2017.	70
Figura 23. Alimentación al nacimiento en pacientes con PWS en el Perú durante el año 2017.	71
Figura 24. Tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.	72
Figura 25. Tratamientos asociados a SPW en el Perú durante el año 2017.	74
Figura 26. Comorbilidades de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.	75

Resumen

El estudio buscó determinar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi (SPW) en el Perú durante el año 2017. Fue una investigación cuantitativa, transversal descriptiva observacional. El muestreo fue por conveniencia. Se aplicó un cuestionario elaborado por los investigadores y los criterios de Holm para la descripción y diagnóstico clínicos. Los resultados señalan que la edad promedio fue de 21.7 años, rango:13 - 32 años. El 78% es masculino. El 67% cuenta con estudios genéticos previos, el 56% fue diagnosticado tardíamente. En el 67 % una deleción fue detectada. La edad materna promedio al nacimiento del hijo fue de 37 años, y la paterna de 39 años. El 100% presentó hipotonía central neonatal e infantil con pobre succión que mejoró con la edad, problemas de alimentación y ganancia de peso en el periodo de lactante, hipogonadismo e hipoplasia genital. El 78 % de pacientes fue tratado con hormona de crecimiento, solo el 22 % fue tratado de manera regular y con seguimiento por un endocrinólogo. El apnea obstructiva del sueño, la displasia escrotal, criptorquidea y lesión dermatológica fue frecuente. La investigación concluye en que el diagnóstico clínico y genético de SPW en el Perú es tardío. Los criterios de Holm muestran que los pacientes cumplen en su mayoría con un perfil clínico similar al de otros estudios. Los pacientes con SPW en el Perú han requerido tratamiento hormonal y fueron frecuentes las comorbilidades.

Palabras clave: Síndrome de Prader Willi, hipotonía muscular, deficiencia de hormona de crecimiento, retardo mental, obesidad, problemas de comportamiento.

Abstract

The research tried to determine the clinical epidemiological characteristics of patients with Prader Willi Syndrome (PWS) in Peru during 2017. It was a quantitative, cross-sectional, observational descriptive investigation. Sampling was for convenience. A questionnaire prepared by the researchers and the Holm criteria for clinical description and diagnosis were applied. The results indicate that the average age was 21.7 years, range: 13 - 32 years. 78% males. 67% have previous genetic studies, 56% were diagnosed late. In 67% of genetic studies a deletion was detected. The average maternal age at the birth was 37 years, and the paternal age was 39 years. 100% presented central neonatal and infantile hypotonia with poor suction that improved with age, feeding problems and weight gain in the period of infant, hypogonadism and genital hypoplasia. 78% of patients were treated with growth hormone, only 22% were treated regularly and followed by an endocrinologist. Obstructive sleep apnea, scrotal hypoplasia, cryptorchidism and dermatological lesion were frequent. The research concludes that the clinical and genetic diagnosis of PWS in Peru is delate. According to Holm's criteria, patients mostly meet a clinical profile similar to other studies. Patients with PWS in Peru have required hormonal treatment and comorbidities were frequent.

Keywords: Prader Willi syndrome, muscle hypotonia, growth hormone deficiency, mental retardation, obesity, behavioural problems.

Introducción

El Síndrome de Prader Willi (SPW) es un trastorno del desarrollo neurológico causado por la falta de expresión de los genes de la región cromosómica 15q11-q12.(1) Existen tres principales subtipos genéticos en PWS: deleción paterna 15q11-q13 (65-75% de los casos), disomía materna uniparental 15 (20-30% de los casos), y defecto de impresión (1-3%). Las manifestaciones clínicas cambian con la edad. En el nacimiento se presentan con hipotonía y una pobre capacidad de succión, luego una falta de crecimiento durante la infancia. A medida que el individuo envejece, otras características tales como baja estatura, hiperfagia, aumento excesivo de peso, retraso del desarrollo, discapacidad cognitiva y problemas de comportamiento se hacen evidentes. El fenotipo es probablemente debido a la disfunción hipotalámica, que es responsable de la hiperfagia, la inestabilidad de la temperatura, alto umbral de dolor, hipersomnia y múltiples anomalías endocrinas incluyendo deficiencias en la hormona de crecimiento y de la hormona estimulante de la tiroides, hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal central. (13) (22)

Las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con SPW son sin duda la obesidad, las complicaciones metabólicas y cardiovasculares a las que esta conduce. Estas pueden ser prevenidas con un diagnóstico e intervención terapéutica temprana.

En nuestro país el SPW está considerado como una “enfermedades Raras o Huérfanas”, catalogándola como una condición de “muy baja prioridad” para el estado. Si bien no se trata de un tema de salud pública, se trata de un grupo de pacientes que se estima alcanzarían el número de 1 041 a 3 123 (1: 10,000-1: 30.000 de 31 237 385 habitantes a nivel de todo Perú según en el censo nacional del 2017), que se beneficiarían de un conocimiento más profundo y actualizado de este tema. En ese contexto esta investigación buscó determinar cuáles fueron las características clínico epidemiológicas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi (SPW) en el Perú durante el año 2017. Para esto se ha descrito las características demográficas y

genéticas de los pacientes, así mismo se han aplicado criterios de diagnóstico clínico, perfil de los tratamientos recibidos y las comorbilidades desarrolladas.

Con esta investigación buscamos saber el estado actual de los pacientes con SPW, las terapias usuales que han recibido, reflexionar sobre la necesidad de atención multidisciplinaria, las comorbilidades que los aquejan las que podríamos prevenir con un diagnóstico e intervención tempranos.

En nuestro país; el 8 de mayo de 2017; se estimuló la conformación de la Asociación Peruana de SPW, como una iniciativa de padres, madres y profesionales de salud a fin de poder asegurar un soporte familiar, clínico y educativo a toda persona con sospecha diagnóstica o diagnosticada con este síndrome en nuestro País. Esta investigación pretende servir al desarrollo de esta asociación y al conocimiento general sobre el SPW en el Perú.

Capítulo I

Planteamiento del estudio

1.1. Planteamiento del problema

Dentro de los problemas principales asociados a SPW se encuentran las alteraciones congénitas (cardíacas, reno-ureterales, vertebrales entre otros), el síndrome metabólico (hipertensión, obesidad y diabetes) y los trastornos conductuales y psiquiátricos. Los pacientes con SPW desarrollan características típicas descritas en múltiples artículos, sin embargo los datos que tomamos de referencia provienen de estudios europeos o norteamericanos, sin contar actualmente con estudios nacionales ni locales.

En Latinoamérica países como Chile, Brasil y Argentina han brindado información valiosa al respecto, sin embargo en nuestro país aún no contamos con estudios clínico epidemiológicos que nos permitan una mejor comprensión del SPW en nuestra población.

Sabemos que la obesidad es uno de los principales factores que determinan las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes con PWS, esta se desarrolla a temprana edad dada la presencia de hiperfagia como un síntoma frecuente, resultando en un marcado riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares (1). Sin embargo hasta la fecha, no podemos precisar la incidencia de obesidad en

pacientes con SPW, tampoco sabemos si esta tiene el mismo patrón de desarrollo de acuerdo a la edad del paciente.

Esta investigación pretende determinar las características clínico epidemiológicas del SPW en nuestro país.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas del Síndrome de Prader Willi en el Perú durante el año 2017?

1.2.2. Problemas Específicos.

- ¿Cuáles son las características demográficas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú?
- ¿Cuáles son las características genéticas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú?
- ¿Cuáles las características sociodemográficas de los padres de pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú?
- ¿Cuáles las características clínicas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú?
- ¿Cuál es el perfil de tratamiento médico de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú?
- ¿Cuáles son las comorbilidades asociadas frecuentemente a Síndrome de Prader Willi en el Perú?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Determinar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú durante el año 2017.

1.3.2. Objetivos específicos.

- Determinar las características demográficas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú.
- Determinar las características genéticas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú.
- Describir las características sociodemográficas de los padres de pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú
- Determinar las características clínicas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú.
- Determinar el perfil de tratamiento médico de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú.
- Determinar las comorbilidades asociadas frecuentemente a Síndrome de Prader Willi

1.4. Justificación e Importancia

Como se ha descrito anteriormente, a nivel mundial una de las principales causas de morbilidad y mortalidad elevadas en pacientes con SPW es sin duda la obesidad y las complicaciones metabólicas y cardiovasculares a las que esta conduce. Sin embargo, la principal preocupación es que al tener una baja incidencia y prevalencia, no siempre es priorizada por los Sistemas Sanitarios, ya que existen otras enfermedades que epidemiológicamente tienen mayor impacto en la sociedad.

En nuestro país la Resolución Ministerial N° 151-2014/MINSA el SPW está considerado como una “enfermedades Raras o Huérfanas”, catalogándola como una condición de “muy baja prioridad” para el estado. (2).

Tabla 1

Categorización de enfermedades en el Perú

GRUPO	CATEGORIA	N° de enfermedades
Grupo 1	Muy alta prioridad	8
Grupo 2	Alta prioridad	62
Grupo 3	Baja prioridad	27
Grupo 4	Muy baja prioridad	302 Incluido Síndrome de Prader Willi

Fuente: MINSa (2014)

El Ministerio de Salud Peruano en la publicación hecha en su “boletín epidemiológico”, define las “enfermedades huérfanas” como aquellas que son “desatendidas”, que afectan un “pequeño número de individuos” (denominados huérfanos de salud), enfermedades “no adoptadas por la industria farmacéutica” debido a que ofrece pocos incentivos financieros para el sector privado porque su frecuencia, prevalencia e incidencia es baja, y por aquellas en las que falta conciencia pública sobre el tema.(3)

En nuestro país, según la ley N°29698 (que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de Personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas) en el artículo N° 02, refiere que una “enfermedad rara o huérfana”; incluidas las de origen genético; es aquella que tiene peligro de muerte o de invalidez crónica, con baja frecuencia, presenta muchas dificultades para ser diagnosticada y efectuar su seguimiento, es de origen desconocido en la mayoría de los casos y, conlleva a múltiples problemas sociales y con escasos datos epidemiológicos. (4).

Desde esta perspectiva, en Perú, el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SPW un camino lleno de retos que serán explicados a continuación”:

Si bien este síndrome se estudia como parte de los contenidos dentro del curso de genética médica de la carrera de Medicina Humana, el primer reto corresponde a la baja incidencia de casos y el escaso personal de la salud capacitado para el diagnóstico clínico de los pacientes con alta sospecha de SPW, dejando a los niños con diagnósticos genéricos como el de “hipotonía muscular”.

Una de las principales dificultades en el recién nacido con SPW es la dificultad para la succión; segundo reto; así los someten como parte del tratamiento, al uso de sonda nasogástrica para la alimentación, que no se ha precisado hasta la fecha si condicionaría el desarrollo de obesidad en los siguientes años. Algunos padres que no están de acuerdo con este procedimiento, optan por alimentar a sus hijos con “goteros, tapitas de jarabes, cucharitas entre otros”. Refieren que sus hijos e hijas lograban deglutir solo 10 ml de leche en 2 horas. Se suma a este problema la falta de difusión de terapias, por ejemplo la de “Castillo Morales”, que son parte del esquema de tratamiento de SPW en países como Alemania, Argentina y Chile.

Luego, en los casos en que se logra una sospecha clínica al nacimiento, se encuentran con un tercer reto; el diagnóstico genético; que en nuestro país no es cubierto por el Sistema de Salud peruano. Por esta razón muchos padres deben enviar las muestras a Institutos Genéticos fuera del país y en otros casos los estudios deben ser solventados por financiamientos obtenidos por medio de proyectos de investigación desarrollados por algunas Universidades.

Como consecuencia de esta realidad, los niños tienen diagnósticos tardíos; cuarto reto; incluso en momentos en que la hiperfagia y la obesidad ya se instalaron. Un diagnóstico tardío condiciona también una intervención terapéutica tardía, así, no se puede actuar desde la prevención, sino desde el tratamiento de las complicaciones, que van deteriorando la salud de los pacientes y generan también incertidumbre dentro del entorno familiar.

El quinto reto corresponde a la necesidad de contar con un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud (pediatras, endocrinólogos, psiquiatras, nutricionistas, rehabilitadores físicos, cirujanos, logopedas) que aseguren una terapéutica y asesoría

profesional oportuna, con la intención de prevenir complicaciones o asegurar tratamientos más tempranos. Así, en nuestro país, si bien existen profesionales que se han comprometido en el manejo de estos pacientes, esto aún resulta insuficiente debido a que no son tratados desde una perspectiva integral.

Desde el contexto familiar; el SPW exige cambios en el estilo de vida de todos los miembros, sexto reto; y quizá el más importante. Se ha reportado por ejemplo, que un tratamiento dietético temprano es eficaz para evitar un aumento de peso excesivo en pacientes con SPW (9), esto es posible solo si la familia adopta hábitos dietéticos que permitan dar un sólido soporte al paciente. Así, la suma un control dietético con un adecuado gasto energético mediante ejercicios, sería la mejor combinación para evitar el desarrollo de obesidad.

Desde la perspectiva de “Salud Pública”, el estado peruano ha elaborado la “Propuesta de Plan Nacional de Prevención, Diagnóstico, Atención Integral, Tratamiento, Rehabilitación y Monitoreo de las Enfermedades Raras o Huérfanas” publicado en marzo de 2014, con el objetivo de “establecer los lineamientos que permitan el acceso de las personas que padecen enfermedades huérfanas a la atención integral de salud, que incluya acciones de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación en los establecimientos del Sector Salud”. (5).

Estas iniciativas permitirán promover la prevención secundaria (enfocadas sobre todo en el diagnóstico precoz y tratamiento temprano de los pacientes con SPW). De este modo los recursos humanos y económicos invertidos por el estado y por las familias no se centrarían en atender a los pacientes en una etapa crónica, cuando las secuelas de la obesidad ya se hacen evidentes.

En nuestro país; el 8 de mayo de 2017; se estimuló la conformación de la Asociación Peruana de SPW, como una iniciativa de padres, madres y profesionales de salud a fin de poder asegurar un soporte familiar, clínico y educativo a toda persona con sospecha diagnóstica o diagnosticada con este síndrome en nuestro País. Actualmente cuenta con una junta directiva que trabaja a fin de lograr la constitución legal de la

asociación y miembros activos que promueven reuniones de orientación médica y terapéutica. A la fecha se ha incrementado el número de miembros.

Dentro del campo clínico uno de los principales objetivos es describir la situación clínica-epidemiológica actual de esta enfermedad, objetivo que comulga con la ejecución de esta investigación.

Capítulo II

Marco teórico

2.1. Antecedentes del Problema

2.1.1. Antecedentes nacionales.

En noviembre de 2018 se publicó un artículo sobre genética y genómica en Perú, que analizó la frecuencia de presentación de desordenes genéticos diagnosticados en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña, determinó un conteo de 14 casos de pacientes con SPW que representaban un total de 0,13 % de los casos diagnosticados desde el 2014 al 2018. Un porcentaje poco frecuente teniendo en cuenta los 1344 casos de Síndrome de Down que representaron el 12.7 % de casos. (6).

El 8 de mayo de 2017 se logró iniciar la gestión de conformación de la Asociación Peruana de SPW con la intención de agrupar a familias y profesionales de la salud, con el objetivo común de mejorar la calidad de vida de los pacientes y familiares vinculados al síndrome.

Uno de los principales objetivos en la Asociación; dentro del área de asesoría clínica; es realizar un diagnóstico situacional del paciente y el entorno familiar en el que se desenvuelve, esto a fin de identificar los factores que desencadenan el desarrollo de enfermedades como Obesidad, Hipertensión Arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM). De estas enfermedades, la obesidad es la primera causa que condiciona niveles elevados de morbilidad y mortalidad en pacientes con SPW.

2.1.2. Antecedentes Internacionales.

Múltiples investigaciones asocian el SPW con una morbilidad y mortalidad elevadas en niños y adultos. Por ejemplo, un estudio en pacientes pediátricos estimó el Síndrome Metabólico (SM) y sus componentes de acuerdo con el estado de la obesidad. El estudio mostró que los pacientes obesos con SPW presentan una frecuencia de SM muy cercanos a los de los controles obesos, lo que sugiere el papel crucial de la condición de la obesidad. Así, concluyen que la prevención de la aparición de la obesidad sigue siendo el objetivo más importante del tratamiento SPW. La identificación precoz de la EM podría ser útil para mejorar la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes. (7).

Por otro lado, los individuos con SPW están en mayor riesgo de desarrollar trastornos conductuales y psiquiátricos, y a menudo requieren tratamiento con antipsicóticos (AP). Contrariamente al aumento significativo de peso asociado al uso de AP observada en la población general, la literatura existente sugiere la pérdida de peso en pacientes con SPW.(8).

Un síntoma frecuente en pacientes con SPW es la hiperfagia y la obesidad marcada es un riesgo para complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Así un estudio demostró que un tratamiento dietético temprano que comenzó en el segundo año de vida y continuó hasta la edad de diez años, fue eficaz para evitar un aumento excesivo de peso en pacientes con SPW, pero los resultados condicionaron una menor estatura. Por otro lado sugieren que la Hormona de Crecimiento (HG) puede ser un tratamiento adicional útil en estos pacientes. (9).

Sin embargo, otras investigaciones determinaron que los pacientes con SPW tienden a desarrollar obesidad y sus complicaciones después de la interrupción del tratamiento con HG y como consecuencia, elevan su IMC. (10).

Un estudio sobre el diagnóstico precoz del SPW, con una media de 6,3 meses y con intervenciones nutricionales individuales determinó que estos pueden mejorar la evolución nutricional y de desarrollo y disminuir la tasa de mortalidad en la

infancia.(11), así el SPW es un excelente ejemplo de cómo el diagnóstico y el tratamiento precoz puede mejorar el pronóstico a largo plazo para algunos trastornos genéticos. (12).

La identificación temprana de síndrome metabólico podría ser útil para mejorar la morbilidad y prevenir la mortalidad en estos pacientes (21). Investigaciones anteriores han demostrado que la obesidad (uno de los componentes del síndrome metabólico) en pacientes con SPW se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, por lo tanto, es importante identificar los factores de riesgo y, si es posible, comenzar la prevención. (13, 14, 15, 16).

Este hallazgo pone de manifiesto la naturaleza crítica de las estrategias de prevención e intervención dirigidas a minimizar los efectos de la hiperfagia en individuos con SPW. (17).

El comportamiento de búsqueda de alimento incesante asociado con SPW como el robo, el acaparamiento de alimentos, comer sustancias no comestibles y mentir acerca de comer, puede causar agitación, tanto dentro como fuera del hogar. Así, una orientación oportuna a los cuidadores sobre terapias médicas, orientación dietética y manejo de la conducta son las principales opciones de manejo de la hiperfagia y la gestión de la obesidad en el SPW. (18).

Respecto a la hormona de crecimiento, se puso de relieve la importancia de evaluar la mineralización ósea en personas con SPW y los efectos beneficiosos del tratamiento prolongado con HG. Hubo una tendencia a una mayor Densidad Mineral Ósea (DMO) en individuos con disomía uniparental. (19).

En otro estudio, se reportó que 22 por ciento de los pacientes presentaron otros defectos congénitos con un riesgo entre 5.4 y 18,7 veces mayor que la de la población general. Los defectos congénitos más frecuentes fueron defectos cardíacos, malformaciones renoureterales, anomalías vertebrales, displasia de cadera, pie zambo, y agenesia / hipoplasia del cuerpo caloso. Cada uno de estos defectos congénitos fue significativamente más frecuente en los niños con SPW que en la

población general. Los defectos congénitos del corazón fueron más frecuentes en las niñas que en los niños con SPW. No se encontraron diferencias significativas cuando los defectos se correlacionaron con los diferentes subtipos etiológicos. (20).

2.2. Bases Teóricas

El Síndrome de Prader Willi (SPW) es un trastorno del desarrollo neurológico causado por la falta de expresión de los genes de la región cromosómica 15q11-q12.(1) Existen tres principales subtipos genéticos en PWS: delección paterna 15q11-q13 (65-75% de los casos), disomía materna uniparental 15 (20-30% de los casos), y defecto de impresión (1-3%).

Las manifestaciones clínicas cambian con la edad. En el nacimiento se presentan con hipotonía y una pobre capacidad de succión, luego una falta de crecimiento durante la infancia. A medida que el individuo envejece, otras características tales como baja estatura, hiperfagia, aumento excesivo de peso, retraso del desarrollo, discapacidad cognitiva y problemas de comportamiento se hacen evidentes. El fenotipo es probablemente debido a la disfunción hipotalámica, que es responsable de la hiperfagia, la inestabilidad de la temperatura, alto umbral de dolor, hipersomnia y múltiples anomalías endocrinas incluyendo deficiencias en la hormona de crecimiento y de la hormona estimulante de la tiroides, hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal central. (13, 22).

El análisis específico de metilación de ADN-Parental detectará más del 99% de los individuos. Sin embargo, son necesarios estudios genéticos adicionales para identificar las clasificaciones moleculares. (23).

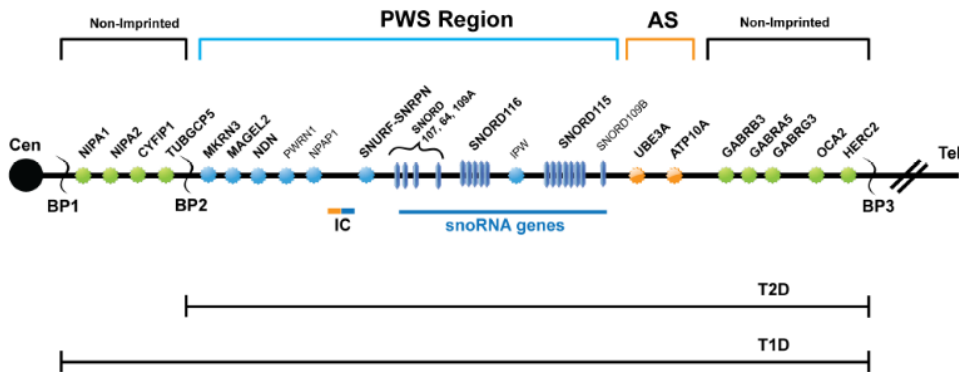


Figura 1. Resumen del mapa genético y de expresión de la región cromosómica 15q11.2-q13.
Fuente: Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, et al. Prader-Willi Syndrome. (2017)

A nivel mundial presenta una tasa de prevalencia de 1: 10,000-1: 30.000 (24), a nivel nacional y local se estima la misma prevalencia, sin embargo en nuestro país no existen registros que validen esta información.

Múltiples investigaciones asocian el SPW con una morbilidad y mortalidad elevadas en niños y adultos. Por ejemplo, un estudio en pacientes pediátricos estimó el Síndrome Metabólico (SM) y sus componentes de acuerdo con el estado de la obesidad. El estudio mostró que los pacientes obesos con SPW presentan un frecuencia de SM muy cercanos a los de los controles obesos, lo que sugiere el papel crucial de la condición de la obesidad. Así, concluyen que la prevención de la aparición de la obesidad sigue siendo el objetivo más importante del tratamiento SPW. La identificación precoz del SM podría ser útil para mejorar la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes. (1).

Por otro lado, los individuos con SPW están en mayor riesgo de desarrollar trastornos conductuales y psiquiátricos, y a menudo requieren tratamiento con antipsicóticos (AP). Contrariamente al aumento significativo de peso asociado AP observada en la población general, la literatura existente sugiere la pérdida de peso en pacientes con SPW. (8).

Un síntoma frecuente en pacientes con SPW es la hiperfagia y la obesidad marcada es un riesgo para complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Así un estudio

demonstró que un tratamiento dietético temprano que comenzó en el segundo año de vida y continuó hasta la edad de diez años, fue eficaz para evitar un aumento excesivo de peso en pacientes con SPW, pero los resultados condicionaron una menor estatura. Por lo tanto sugieren que la Hormona de Crecimiento (HG) puede ser un tratamiento adicional útil en estos pacientes. (9).

Sin embargo, otras investigaciones determinaron que los pacientes con SPW tienden a desarrollar obesidad y sus complicaciones después de la interrupción del tratamiento con HG y como consecuencia, empeora su IMC. (10).

Un estudio sobre el diagnóstico precoz del SPW, con una media de 6,3 meses y con intervenciones nutricionales individuales determinó que estos pueden mejorar la evolución nutricional y de desarrollo y disminuir la tasa de mortalidad en la infancia. (11).

La identificación temprana de síndrome metabólico podría ser útil para mejorar la morbilidad y prevenir la mortalidad en estos pacientes (21). Investigaciones anteriores han demostrado que la obesidad (uno de los componentes del síndrome metabólico) en pacientes con SPW se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, por lo tanto, es importante identificar los factores de riesgo y, si es posible, comenzar la prevención. (13,14,15,16).

Este hallazgo pone de manifiesto la naturaleza crítica de las estrategias de prevención e intervención dirigidas a minimizar los efectos de la hiperfagia en individuos con SPW. (17).

El comportamiento de búsqueda de alimento incesante asociado con SPW como el robo, el acaparamiento de alimentos, comer sustancias no comestibles, y mentir acerca de comer, puede causar agitación, tanto dentro como fuera del hogar. Así, una orientación oportuna a los cuidadores sobre terapias médicas, orientación dietética y manejo de la conducta son las principales opciones de manejo de la hiperfagia y la gestión de la obesidad en el SPW. (16).

De acuerdo a los datos obtenidos de la revisión hecha por el Colegio Americano de Genética Médica, se describen las manifestaciones e historia natural de la enfermedad, el diagnóstico clínico y sus criterios, las correlaciones genotípicas y fenotípicas, los test diagnósticos, los diagnósticos diferenciales y el manejo. (24).

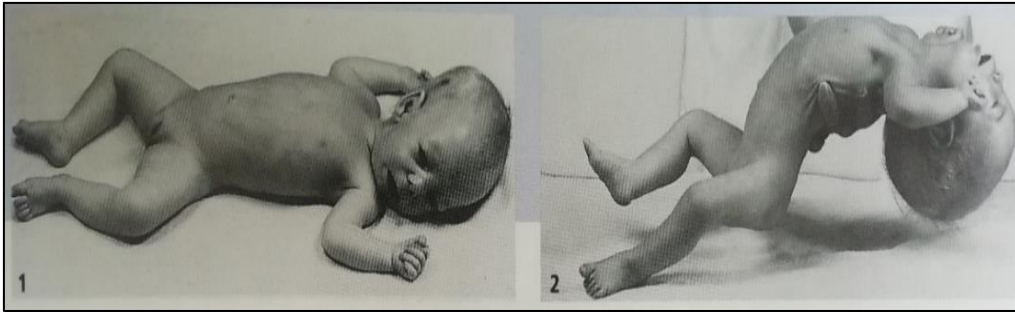
2.2.1 Manifestaciones e historia natural de la enfermedad.

- ***Características prenatales.***

El peso al nacer, la longitud y el índice de masa corporal (IMC) de los niños con PWS son 15-20% más pequeños que los de sus hermanos no afectados, lo que indica que el crecimiento es anormal antes del nacimiento. Es frecuente la hipotonía prenatal, disminución del movimiento fetal, posición fetal anormal en el parto y una mayor incidencia de parto asistido o cesárea.

- ***Hipotonía***

La hipotonía infantil es un hallazgo casi universal, causando disminución del movimiento y letargia con disminución de la excitación espontánea, llanto débil y reflejos pobres, incluyendo una mala succión. La hipotonía es de origen central, y los estudios neuromusculares, incluyendo la biopsia muscular, cuando se realizan con fines diagnósticos, son generalmente normales o muestran signos inespecíficos de desuso. La mala succión y el letargo producen un fracaso en la infancia temprana, y la alimentación por sonda o el uso de pezones especiales se requiere por lo general durante un período variable de tiempo, por lo general semanas a meses. La hipotonía mejora con el tiempo, pero los adultos siguen siendo ligeramente hipotónicos con disminución de masa muscular y tono.



*Figura 2. Lactante de 4 meses con PWS, se observa un alto grado de hipotonia.
Fuente: Jürgen Kunze. Atlas klinischer Syndrome/ Atlas de sindromología clínica (2010)*



*Figura 3. Logra sentarse sin apoyo en promedio a los 12 meses.
Fuente: Jones K. Smith's: Patrones reconocibles de malformaciones humanas (2006)*

- **Desarrollo psíquico y motor tardío**

Está presente en el 90-100% de los niños con SPW, con un promedio de hitos iniciales alcanzado aproximadamente el doble de la edad normal (por ejemplo, sentado a los 12 meses y caminando a los 24 meses). Los hitos lingüísticos también suelen

demorarse. Las discapacidades intelectuales son generalmente evidentes cuando el niño llega a la edad escolar. Las pruebas indican que la mayoría de las personas con SPW caen en el rango de discapacidad intelectual leve (cociente de inteligencia media [IQ]: 60-70), aproximadamente el 40% tiene inteligencia límite o baja normal y aproximadamente el 20% tiene discapacidad intelectual moderada. La mayoría de los niños con SPW tienen múltiples discapacidades severas de aprendizaje y un pobre desempeño académico por sus habilidades mentales. Aunque una pequeña proporción de individuos afectados tienen un desarrollo de lenguaje extremadamente deteriorado, la habilidad verbal es una fortaleza para la mayoría, al margen de las dificultades para la articulación de palabras, que son frecuentes.

- ***Hiperfagia y obesidad - Fases nutricionales***

- La fase 0 se produce en el útero, con disminución de los movimientos fetales y la restricción del crecimiento en comparación con los hermanos no afectados.

- Fase 1, el lactante es hipotónico y no obeso,

Subfase 1a caracterizada por dificultad para alimentarse con o sin el fracaso de maduración (edades: nacimiento hasta 15 meses, edad mediana al término: 9 meses).

Subfase 1b cuando el niño crece de manera constante a lo largo de una curva de crecimiento y el peso aumenta a una tasa normal (edad mediana de inicio: 9 meses, rango: 5-15 meses).

- Fase 2 se asocia con el aumento de peso

Subfase 2a, el peso aumenta sin un cambio significativo en el apetito o la ingesta calórica (edad mediana de inicio: 2,08 años),

Subfase 2b, el aumento de peso se asocia con un aumento concomitante de interés en los alimentos (edad mediana de inicio: 4,5 años).

- Fase 3 se caracteriza por hiperfagia, típicamente acompañada de búsqueda de alimentos y falta de sensación de saciedad (mediana de edad de inicio: 8 años). No todas las personas con PWS pasan por todas estas etapas, pero la mayoría sí.
- Fase 4, algunos adultos progresan a esta fase, que es cuando un individuo que estaba previamente en fase 3 ya no tiene un apetito insaciable y es capaz de sentirse lleno.

Tabla 2

Fases nutricionales en PWS

Phases	Median ages	Clinical characteristics
0	Prenatal to birth	Decreased fetal movements and lower birth weight than sibs
1a	0–9 months	Hypotonia with difficulty feeding and decreased appetite
1b	9–25 months	Improved feeding and appetite and growing appropriately
2a	2.1–4.5 years	Weight increasing without appetite increase or excess calories
2b	4.5–8 years	Increased appetite and calories, but can feel full
3	8 years to adulthood	Hyperphagic, rarely feels full
4	Adulthood	Appetite is no longer insatiable

Fuente: Cassidy, Schwartz, Miller, Driscoll. Prader-Willy syndrom (2012)



*Figura 4. Fase 1: Lactante hipotonico no obeso, requiere alimentación por sonda nasogástrica.
Fuente: Jones K. Smith's:Patrones reconocibles de malformaciones humanas (2006)*

- **Obesidad**

La hiperfagia que ocurre en la Fase 3 se cree que es causada por una anomalía hipotalámica que resulta en la falta de saciedad. Existe un comportamiento de búsqueda de alimentos, con acaparamiento para la alimentación, el robo de alimentos o dinero para comprar alimentos son comunes. En la mayoría, el vaciado gástrico se retrasa, y los vómitos son raros. La obesidad resulta de estos comportamientos y de la disminución de la necesidad calórica total. La obesidad en los PWS es principalmente central (abdomen, glúteos y muslos) en ambos sexos y, curiosamente. La obesidad y sus complicaciones son las principales causas de morbilidad y mortalidad Grupos independientes han demostrado que los niveles de grelina están significativamente elevados en niños mayores hiperfágicos y adultos con PWS antes y después de las comidas. La grelina es una potente hormona orexigénica circulante que se produce principalmente en el estómago. Los niveles de grelina en circulación aumentan después del ayuno y son suprimidos por la ingesta de alimentos. El efecto inductor del apetito actúa a través de la vía reguladora del apetito en el hipotálamo.



Figura 5. Infante de 8 meses de edad con hipotonía, hipogonadismo y necesidad de alimentación asistida.

Fuente: Cassidy, Schwartz, Miller, Driscoll. Prader-Willy syndrom (2012)



Figura 6. Joven de 19 años con un control dietético inadecuado (índice de masa corporal (IMC) 67; Puntuación Z +3.49) que muestra el hábito corporal típico del síndrome de Prader-Willi (PWS) con grasa distribuida principalmente en abdomen, caderas y muslos.

Fuente: Cassidy, Schwartz, Miller, Driscoll. Prader-Willy syndrom (2012)



Figura 7. Hombre de 34 años en un control dietético relativamente bueno (IMC n.o 30; Puntuación Z + 1,66) que vive en una casa de grupo de PWS especializada. Tenga en cuenta la piel colgante de su historial de obesidad mórbida.

Fuente: Cassidy, Schwartz, Miller, Driscoll. Prader-Willy syndrome (2012)

- ***Características dismórficas***

Las características faciales características incluyen diámetro estrecho bifrontal, fisuras palpebrales en forma de almendra, puente nasal estrecho y vermillion superior fino con las esquinas hacia abajo de la boca. Estos pueden o no ser evidentes al nacer y evolucionar lentamente con el tiempo. Las manos son delgadas con una protuberancia cubital hipoplásica, y en los niños pequeños, el dorso de la palma y los dedos pueden estar hinchados y los dedos pueden aparecer ahusados. La hipopigmentación de cabello, ojos y piel es común en sujetos con una deleción debido a una pérdida concomitante de una copia del gen OCA2. (Una pérdida homocigótica del gen OCA2 produce albinoidismo positivo a la tirosinasa).

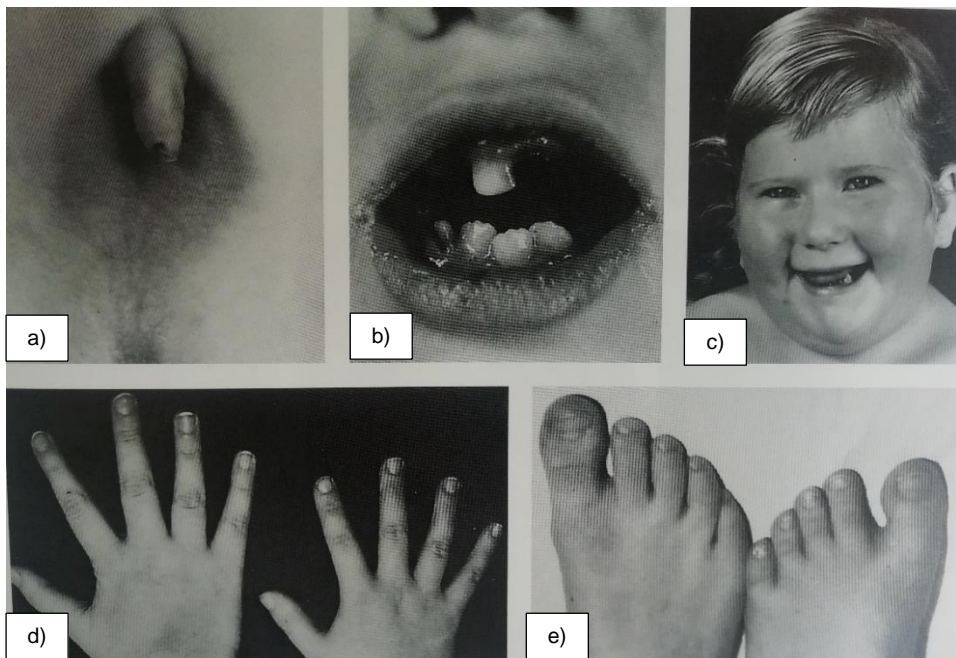


Figura 8. a) Hipoplasia escrotal b) Anomalías dentales y caries c) Fisuras palpebrales en forma de almendras d) y e) A la derecha mano y pie de paciente con PWS en comparación con su coetáneo. Las manos y pies son pequeños.

Fuente: Jürgen Kunze. Atlas klinischer Syndrome/ Atlas de sindromología clínica (2010)

- **Comportamiento y trastornos psiquiátricos**

En el 70-90% de los individuos con SPW se evidencia un perfil de comportamiento característico con rabietas, terquedad, control y manipulación, compulsividad y dificultad para cambiar la rutina. Se ha informado de que este trastorno del comportamiento aumenta con la edad y el IMC, aunque disminuye considerablemente en los adultos mayores. La psicosis es evidente en la edad adulta en el 10-20% de los individuos afectados. El comportamiento y los problemas psiquiátricos interfieren más con la calidad de vida en la adolescencia y la edad adulta.

- **Hipogonadismo**

En ambos sexos, el hipogonadismo está presente y se manifiesta como hipoplasia genital, desarrollo puberal incompleto e infertilidad en la mayoría de los casos. La hipoplasia genital es evidente al nacer ya lo largo de la vida. En los hombres, el pene puede ser pequeño, y lo más característico es un escroto hipoplásico que es pequeño,

pobremente rugoso y mal pigmentado. El criptorquidismo unilateral o bilateral está presente en el 80-90% de los hombres. En las mujeres, a menudo se pasa por alto la hipoplasia genital; Sin embargo, el clítoris y los labios, especialmente los labios menores, son generalmente pequeños desde el nacimiento. El hipogonadismo provoca un desarrollo puberal incompleto, retrasado y a veces desordenado. La adrenalgia precoz ocurre en aproximadamente 15-20% en ambos sexos. La amenorrea o oligomenorrea primaria están presentes en las mujeres. La infertilidad es la regla en ambos sexos, aunque se han reportado algunos casos de reproducción en mujeres.

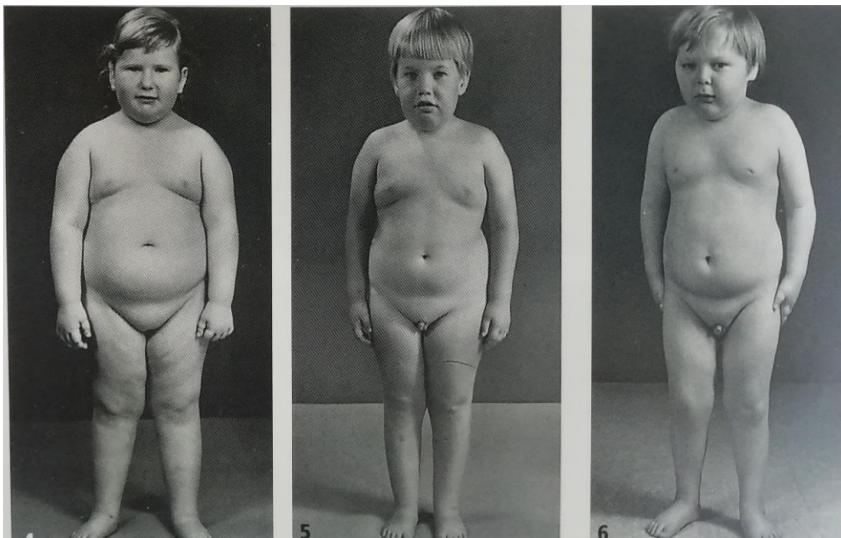


Figura 9. Niños de 5, 6 y 7 años respectivamente con obesidad e hipoplasia genital.
Fuente: Jürgen Kunze. Atlas klinischer Syndrome/ Atlas de sindromología clínica (2010)



Figura 10. Hipoplasia escrotal y ausencia de labios menores.

Fuente: Jürgen Kunze. Atlas klinischer Syndrome/ Atlas de sindromología clínica (2010)

- ***Baja estatura y deficiencia de la hormona del crecimiento***

La baja estatura puede ser evidente en la infancia y casi siempre está presente en la segunda década en ausencia de reemplazo de GH y la ausencia de un brote de crecimiento puberal da como resultado una altura media no tratada de 155 cm para los hombres y 148 cm para mujeres. Las manos y los pies crecen lentamente y generalmente están por debajo del quinto percentil por la edad de 10 años. Los datos de al menos 15 estudios que involucran a más de 300 niños afectados documentan la secreción de GH reducida en PWS.

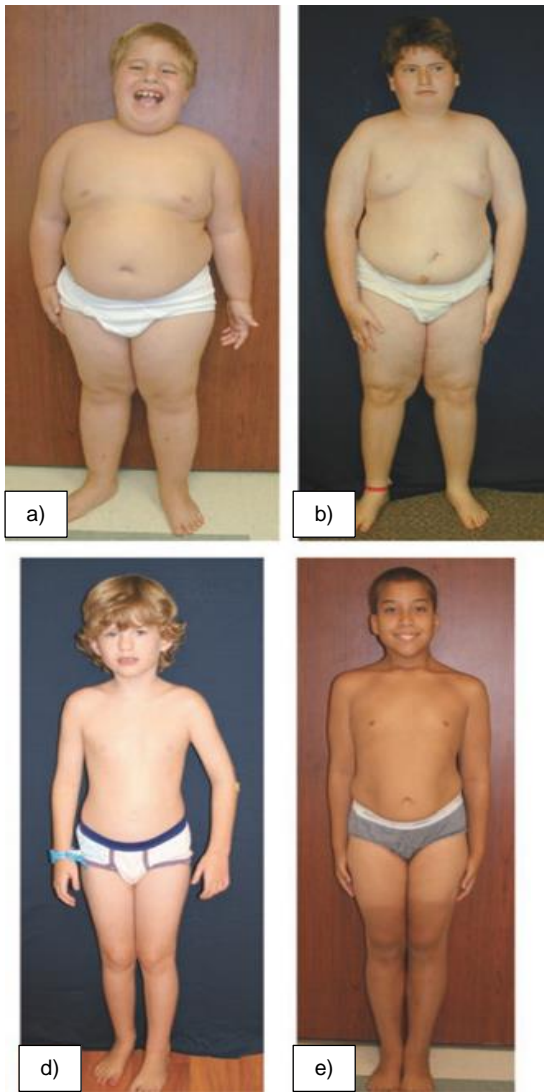


Figura 11. (a y b) Niños de 7 y 13 años, respectivamente, que no reciben tratamiento de la hormona de crecimiento. (c y d) Niños de 7 y 13 años, respectivamente, que han tenido tratamiento de hormona de crecimiento y buen control de peso.

Fuente: Cassidy, Schwartz, Miller, Driscoll. Prader-Willy syndrom (2012)

- **Morbilidad y mortalidad.**

Las enfermedades respiratorias y otras enfermedades febriles son las causas de muerte más frecuentes en los niños con SPW, y los problemas cardiovasculares relacionados con la obesidad y las causas gástricas o la apnea del sueño son los más frecuentes en adultos con SPW. Las causas de morbilidad incluyen diabetes mellitus, tromboflebitis y problemas de la piel (por ejemplo, edema crónico e infección por skin

ping). Se ha informado que algunas personas tienen infecciones respiratorias o gastrointestinales que resultan en muerte inesperada. La distensión gástrica aguda y la necrosis se han reportado en un número de individuos con SPW, especialmente entre pacientes delgados pero que eran previamente obesos, puede ser no reconocido debido a un alto umbral de dolor. La obstrucción intestinal, ha sido reportada como una causa de muerte en aproximadamente el 8% de las muertes en pacientes con SPW.

● **Diagnóstico clínico y criterios diagnósticos de consenso:**

Los criterios diagnósticos clínicos consensuados para SPW utilizando una escala numérica desarrollados en 1993, antes de la disponibilidad de pruebas diagnósticas, han demostrado ser precisos. Sin embargo, la confirmación del diagnóstico requiere pruebas genéticas moleculares.

Tabla 3

Criterios clínicos para el diagnóstico de SPW. Criterios modificados por Holm. Para el diagnóstico clínico en pacientes mayores de 3 años son necesarios por lo menos 8 puntos (por lo menos 5 criterios mayores y 6 menores)

	Major criteria (1 point each)	Minor criteria (1/2 point each)
1	Neonatal/infantile hypotonia and poor suck	Decreased fetal movement and infantile lethargy
2	Feeding problems and failure to thrive as infant	Typical behavior problems
3	Weight gain at 1–6 years; obesity; hyperphagia	Sleep apnea
4	Characteristic dysmorphic facial features	Short stature for family by 15 years
5	Small genitalia; pubertal delay and insufficiency	Hypopigmentation for the family
6	Developmental delay/ intellectual disability	Small hands and feet for height
7		Narrow hands, straight ulnar border
8		Esotropia, myopia
9		Thick, viscous saliva
10		Speech articulation defects
11		Skin picking

Modified from Holm et al.⁸⁴ Clinical diagnosis requires five points (at least four of them major) at age <3 years; eight points (at least five of them major) at age 3 years or older.

Fuente: Cassidy et al. Prader-Willy syndrom (2012)

- ***Correlaciones genotípicas y fenotípicas***

No existen características conocidas que se produzcan exclusivamente en individuos con una de las clases genéticas. Sin embargo, hay algunas diferencias estadísticas en la frecuencia o severidad de algunas características entre las dos clases más grandes (delección 15q11.2-q13 y disomía uniparental (UPD)). El parto es más común en UPD. Los individuos con UPD son menos propensos a tener la hipopigmentación, o características típicas de la apariencia facial. En la mayoría de los estudios, los que tienen UPD tienen un QI verbal más alto, sin embargo, la psicosis y los trastornos del espectro autista se producen con una frecuencia significativamente mayor entre los pacientes con UPD. Se han reportado individuos con las supresiones ligeramente mayores de tipo 1 (BP1-BP3) con tener más compulsiones y un comportamiento adaptativo, habilidad intelectual y rendimiento académico más bajos que aquellos con supresiones de deleciones de tipo 2 (BP2-BP3). Otros dos estudios encontraron diferencias clínicamente significativas entre individuos con estos dos tipos de deleciones.

- ***Tests para diagnóstico genético.***

El análisis de la metilación del ADN es la forma más eficiente de iniciar el análisis genético si se sospecha que el PWS es clínico

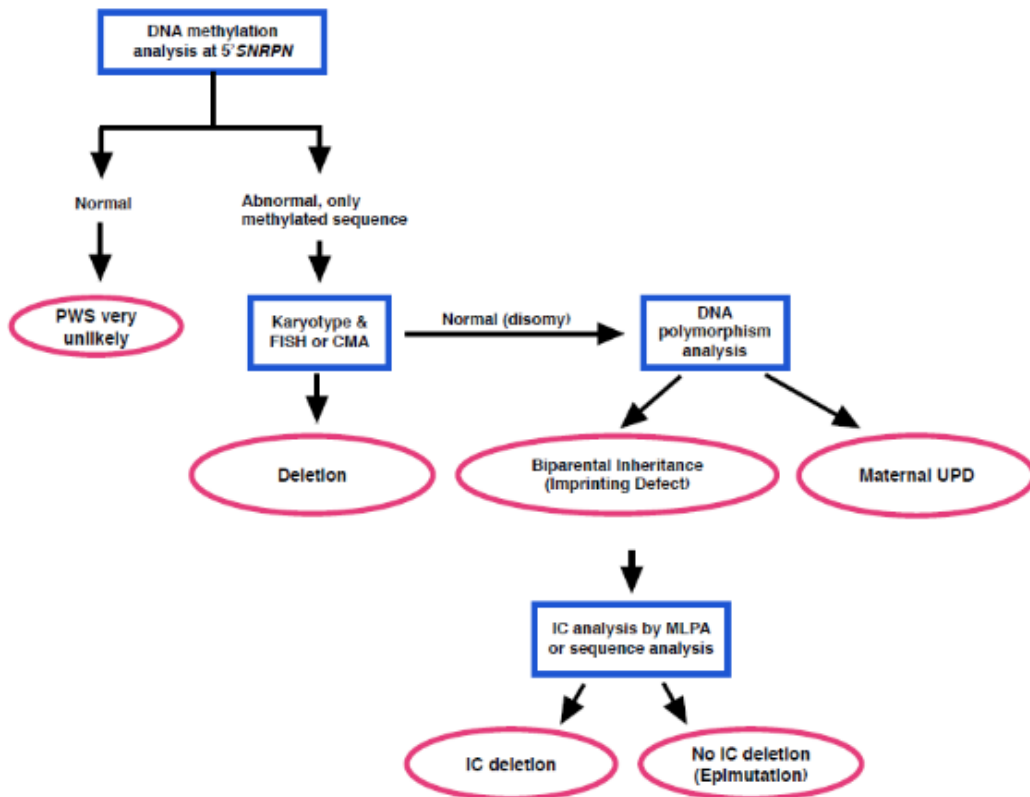


Figura 12. Algoritmo de test genético para SPW (Estrategia de pruebas integrales para establecer la clase molecular de PWS)

Fuente: Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, et al. Prader-Willi Syndrome. (2017).

• Otros hallazgos

- Las anomalías del sueño están bien documentadas e incluyen una latencia reducida del movimiento ocular rápido (REM).
- Desaturación de oxígeno, apnea central y obstructiva.
- El estrabismo se observa en el 60-70%.
- La displasia de cadera ocurre en aproximadamente el 10-20% de los casos.
- La escoliosis, presente en el 40-80%, varía en edad de inicio y gravedad.



Figura 13. Paciente mujer de 15 años con escoliosis.
Fuente: Schmidt H. Prader-Willi Syndrome. (2014)

- kHasta el 50% de los individuos afectados pueden tener infecciones respiratorias recurrentes.
- No hay informes de deficiencia inmunológica en SPW, y el aumento en la infección respiratoria puede estar relacionado con la hipotonía de los músculos respiratorios y, por tanto, disminuir la tos.
- Fracturas óseas causadas por osteopenia.
- Edema de la pierna y ulceración (especialmente en los obesos)
- Skin picking.



Figura 14. Piel lesionada por skin picking.
Fuente: Schmidt H. Prader-Willi Syndrome. (2014)

- Sensación de temperatura alterada
- Saliva espesa
- Alto umbral de vómito
- Convulsiones (10-20%)
- Neuroimagen: Un estudio de resonancias magnéticas cerebrales de 91 individuos con PWS mostró reducción de la altura pituitaria en el 49% y alguna anomalía neurorradiológica en el 67%. Las implicaciones de estos hallazgos son desconocidos.

2.2. Definición de Términos Básicos

- Diagnóstico tardío del SPW

Diagnóstico realizado después del 3er o 4to año de vida (después del inicio del hiperfagia)

- Intervención tardía del SPW

Intervención realizada después de que el peso se incrementa sobre los percentiles

- Sonda nasogástrica

Uso de sonda nasogástrica como único medio de alimentación después del nacimiento y por un periodo especificado en por los cuidadores del paciente (semanas o meses)

- Terapia para estimular la succión

Definida como la terapia temprana que busca estimular la capacidad de succión y deglución del paciente

- Asesoría nutricional

Definida como la asesoría dada por un experto en nutrición y manejo dietario de pacientes con Síndrome de Prader Willi, que provee un plan nutricional

- Hiperfagia en SPW

Definida como la asesoría dada por un experto en SPW, que provee una orientación educativa sobre la saciedad en pacientes con SPW

- Seguimiento médico

Definida como las evaluaciones de control dadas al paciente tras el diagnóstico de SPW, cada 3 a 6 meses.

- Estilo de vida familiar

Definida como la modificación en el estilo de vida de la familia que evite el desarrollo de sobrepeso en los pacientes con SPW

- Entorno social poco saludable

Se define como aquel lugar donde los individuos se desarrollan en determinadas condiciones de vida, trabajo, nivel de ingresos, nivel educativo y está determinado o relacionado a los grupos a los que pertenece.

- Comorbilidades en SPW

Enfermedades y / o a diversos trastornos que se añaden a la enfermedad inicial.

- Tratamiento psiquiátrico en pacientes con SPW

Definida como el uso de fármacos como el Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina – ISRS u otros para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

- Medicamentos usuales en el manejo de SPW

Definida como el conjunto de medicamentos destinados a prevenir o tratar las comorbilidades asociadas al SPW

- Terapias alternativas

Conjunto de terapias destinadas a rehabilitar al paciente, ayudando a recuperar sus facultades psicomotrices.

Capítulo III

Hipótesis y variables

3.1. Variables descritas

Variable	Dimensiones	Subdimensiones
Síndrome de Prader Willi	<ul style="list-style-type: none">• Características demográficas.	Edad Sexo Obesidad
	<ul style="list-style-type: none">• Características genéticas.	Tipo genético
	<ul style="list-style-type: none">• Características sociodemográficas de los padres.	Entorno social Estilo de vida familiar Diagnóstico tardío
	<ul style="list-style-type: none">• Características clínicas.	Intervención tardía Hiperfagia
	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento médico	Fisioterapia para estimular la succión. Uso de sonda nasogástrica. Asesoría nutricional por expertos. Tratamiento psiquiátrico. Seguimiento médico. Terapia con hormona de crecimiento. Terapia con hormonas sexuales.
	<ul style="list-style-type: none">• Comorbilidades	Otros medicamentos Comorbilidades

3.2. Operacionalización

Subdimensión	Definición	Categorías	Criterios de medición de las categorías	Tipos de Var.	Escala de medición
Obesidad	El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. (OMS)	Normal Sobrepeso Obesidad	Obesidad: percentiles peruanos de peso para niños y adolescentes	Cualitativa	Ordinales (Grado de obesidad)
Diagnóstico tardío	Diagnóstico realizado después del 3er o 4to año de vida (después del inicio del hiperfagia)	No Si	No=0 SI=1	Cualitativa	Nominal dicotómica
Intervención tardía	Intervención realizada después de que el peso se incrementa sobre los percentiles	No Si	No=0 SI=1	Cualitativa	Nominal dicotómica
Uso de sonda nasogástrica (¿Cuánto tiempo?)	Uso de sonda nasogástrica como único medio de alimentación después del nacimiento y por un periodo especificado por los	No Si	No=0 SI=1 Tiempo en meses =	Cualitativa	Nominal dicotómica

	cuidadores del paciente (meses)				
Fisioterapia para estimular la succión	Definida como la terapia temprana que busca estimular la capacidad de succión y deglución del paciente	No Si	No=0 Si=1 Tiempo en meses =	Cualitativa	Nominal dicotómica
Tipo genético	Definida como el diagnóstico genético que especifica el tipo de alteración cromosómica tras el test de metilación y cariotipo	a) No tiene diagnóstico genético b) Tiene diagnóstico genético <ul style="list-style-type: none"> • Delección • Disomía uniparental materna • Alteración impronta • Mutación • Traslocación cromosómica 	No tiene diagnóstico genético = 0 Tiene diagnóstico genético = 1 <ul style="list-style-type: none"> • Delección = 2 • Disomía uniparental materna = 3 • Alteración impronta = 4 • Mutación = 5 • Traslocación cromosómica = 6 	Cualitativa	Nominal

Asesoría nutricional por expertos	Definida como la asesoría dada por un experto en nutrición y manejo dietario de pacientes con Síndrome de Prader Willi, que provee un plan nutricional	No Si	No=0 SI=1	Cualitativa	Nominal dicotómica
Tratamiento psiquiátrico	Definida como el uso de fármacos como el Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina – ISRS u otros para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).	No Si	No=0 SI=1 ¿Qué medicamento?	Cualitativa	Nominal dicotómica
Orientación a la familia sobre la hiperfagia	Definida como la asesoría dada por un experto en Síndrome de Prader Willi, que provee una orientación sobre la saciedad en pacientes con SPW	La familia no fue orientada por un profesional sobre la hiperfagia en los niños con SPW La familia fue orientada por un profesional sobre la	No =0 SI =1	Cualitativa	Nominal dicotómica

		hiperfagia en los niños con SPW			
Ausencia de cambios en el “estilo de vida familiar” a pesar de la orientación médica	Definida como la falta de modificación en el estilo de vida de la familia que evite el desarrollo de sobrepeso en los pacientes con SPW	No hay cambios saludables orientados a prevenir la obesidad en el paciente con SPW Hay cambios saludables orientados a prevenir la obesidad en el paciente con SPW	No=0 SI=1	Cualitativa	Nominal dicotómica
Seguimiento médico cada 3-6 meses	Definida como las evaluaciones de control dadas al paciente tras el diagnóstico de SPW, cada 3 a 6 meses.	Realiza menos de 4 evaluaciones anuales (sabiendo su diagnóstico) Realiza 4 o más evaluaciones anuales (sabiendo su diagnóstico)	Realiza menos de 4 evaluaciones anuales = 0 Realiza 4 o más evaluaciones anuales = 1	Cualitativa	Nominal dicotómica

Terapia con hormona de crecimiento	<p>Definida como el uso de hormona de crecimiento en:</p> <p>1-Infantes y niños con SPW para mejorar el crecimiento lineal y la masa corporal.</p> <p>2-Adultos para mejorar masa corporal y la mineralización ósea</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No utilizó HG • Utilizó HG de manera irregular • Utilizó la HG de manera regular • Utilizó la HG de manera regular y con asesoría de un endocrinólogo • Duración del tratamiento con la HG • Edad en la que empleó la HG 	<ul style="list-style-type: none"> • No utilizó HG = 0 • Utilizó HG de manera irregular = 1 • Utilizó la HG de manera regular= 2 • Utilizó la HG de manera regular y con asesoría de un endocrinólogo = 3 • ¿Por cuánto tiempo empleo la HG (cuántos meses o años)? • ¿En qué edad empleó la HG? 	Cualitativa	Ordinal
Terapia con hormonas sexuales	Hormona sexual (testosterona)	<p>No SI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración del tratamiento 	<p>No=0 SI=1</p> <p>¿Por cuánto tiempo empleo las hormonas</p>	Cualitativa	Nominal dicotómica

		<p>con hormonas sexuales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad en la que empleó la hormonas sexuales 	<p>sexuales (cuántos meses o años)?</p> <p>¿En qué edad empleó las hormonas sexuales?</p>		
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, cuantificado en años	<p>(0-1 año) Hipotonía con dificultad para la succión, apetito decaese</p> <p>(1-4 años) El apetito no incrementa</p> <p>(4-11 años) El apetito y el peso incrementan pero puede sentir saciedad</p> <p>(11-15 años) Hiperfagia, raras veces se siente lleno</p> <p>(>15 años) Apetito insaciable (Rangos de edad asociados a la variabilidad en la hiperfagia)</p>	<p>0-1 año = 0</p> <p>1-4 años = 1</p> <p>4-11 años = 2</p> <p>11-15 años = 3</p> <p>>15 años = 4</p>	Cualitativa	Ordinal

		Edad en años y meses	Fecha de nacimiento	Cuantitativa	Continua
Sexo	Definido como la condición orgánica que distingue varones de mujeres	Varones Mujeres	Varones = 0 Mujeres = 1	Cualitativa	Nominal
Entorno social	Se define como aquel lugar donde los individuos se desarrollan en determinadas condiciones de vida, trabajo, nivel de ingresos, nivel educativo y está determinado o relacionado a los grupos a los que pertenece.	Características de los padres Edad de la madre al nacimiento Edad del padre al nacimiento		Cuantitativa	Continua
		Condiciones de trabajo Trabajo independiente Trabajo dependiente	Trabajo independiente =0 Trabajo dependiente =1		
		Nivel educativo de los padres y/o cuidadores: • Ninguna • Primaria • Secundaria incompleta • Secundaria completa • Pregrado incompleta	• Ninguna = 0 • Primaria = 1 • Secundaria incompleta =2 • Secundaria completa =3 • Pregrado incompleta =4 • Pregrado completa =5	Cualitativa	Ordinal

		<ul style="list-style-type: none"> • Pregrado completa • Postgrado incompleta • Postgrado completa 	<ul style="list-style-type: none"> • Postgrado incompleta =6 • Postgrado completa =7 		
		Grupos de apoyo a los que pertenece (iglesia, grupo de padres, voluntarios)	No pertenece a grupos de apoyo = 0 Pertenece a grupos de apoyo = 1	Cualitativa	Nominal
Comorbilidades	Enfermedades y / o a diversos trastornos que se añaden a la enfermedad inicial.	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipotiroidismo • HTA • Dislipidemias • Apnea Obstructiva del sueño • Problemas respiratorios • Escoliosis • Lesión dermatológica (Skin picking) • Estrabismo • Displasia escrotal 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes = 0 • Hipotiroidismo =1 • HTA =2 • Dislipidemias =3 • Apnea Obstructiva del sueño =4 • Problemas respiratorios =5 • Escoliosis =6 • Lesión dermatológica (Skin picking) =7 • Estrabismo =8 • Displasia escrotal=9 • Criptorquidea=10 • Linfedema =11 • Enuresis =12 • Estreñimiento =13 • Epilepsia =14 • Otro =15 	Cualitativa	Nominal

		<ul style="list-style-type: none"> • Criptorquidea • Linfedema • Enuresis (micción involuntaria durante el sueño) • Estreñimiento • Epilepsia • Otro 			
Tratamiento y uso de medicamentos	Tratamientos y uso de medicamentos para tratar alguna comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Antidiabéticos orales • Insulina • Hormonas tiroideas • Antihipertensivos • Hormonas sexuales • Hormona de crecimiento • Presión positiva continua en la vía aérea • Ansiolíticos • Antipsicóticos • Antidepresivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Antidiabéticos orales = 0 • Insulina =1 • Hormonas tiroideas =2 • Antihipertensivos=3 • Hormonas sexuales=4 • Hormona de crecimiento=5 • Presión positiva continua en la vía aérea =6 • Ansiolíticos =7 • Antipsicóticos =8 • Antidepresivos =9 • Estabilizadores del ánimo =10 • Hipnóticos =11 • Estimulantes =12 	Cualitativa	Nominal

		<ul style="list-style-type: none">• Estabilizadores del ánimo• Hipnóticos• Estimulantes			
--	--	---	--	--	--

Capítulo IV

Metodología

4.1. Enfoque de investigación:

La investigación fue de carácter cuantitativa.

4.2. Tipo de investigación

Fue de tipo transversal, porque las mediciones se hicieron durante un período o momento, retrospectivo porque se estudiaron acontecimientos pasados.(25).

4.3. Nivel de investigación

El nivel fue descriptivo porque porque “se limitó a observar fenómenos en los que no se ha interferido con procedimientos experimentales”(26).

4.4. Método de Investigación

4.4.1. Método general.

Se trató de una investigación de tipo “Observacional”, porque los investigadores están aparte de los sucesos que tienen lugar en el estudio. Simplemente observan y toman nota. (25).

4.5. Diseño de la investigación

El estudio utilizó el diseño descriptivo simple. Donde:

M-----O

M.: Pacientes con Síndrome de Prader Willi

O.: Características clinico-epidemiológicas

4.6. Población y muestra

4.6.2. Población.

Pacientes con SPW, cuyos padres o cuidadores están registrados en la Asociación Peruana de SPW. En el periodo del año 2017 y 2018

4.6.1. Muestra.

Muestreo por conveniencia o de selección intencionada

- a. Unidad de análisis: Pacientes con SPW.
- b. Tamaño de muestra: Todos los pacientes con diagnóstico clínico y/o genético de SPW registrados en la Asociación Peruana de SPW durante el año 2017.
- c. Selección de muestra.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico clínico y/o genético de SPW, nacidos en Perú, entre 4 años y 40 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión o cuyos cuidadores se nieguen a participar del estudio.

4.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

4.7.1. Técnicas.

Se utilizó la entrevista mediante comunicación directa a los cuidadores de los pacientes incluidos en el estudio.

4.7.2. Instrumentos.

Se empleó el cuestionario estructurado con las variables de interés, la recolección de datos se realizó mediante entrevista directa al cuidador, se recolectó la información de los análisis de laboratorio de la ficha individual de cada paciente. Para aquellos

pacientes con diagnóstico genético se especificó el tipo de test: Metilación, FISH o cariotipado.

a. Diseño.

Se revisó estudios descriptivos sobre SPW en otros países, se consultó a 3 pediatras, 2 neonatólogo, 2 cirujanos pediatras, 1 endocrinólogo – genético pediatra experto en SPW, los que revisaron el cuestionario y aportaron con sus sugerencias.

Así se aplicó un cuestionario conformado por 5 apartados:

- Primero: se recabó los datos generales, como edad y sexo
- Segundo: peso, talla, crecimiento. Se solicitó aquí una copia de la tarjeta de crecimiento y desarrollo (si lo hubiera)
- Tercero: conformado por 22 preguntas, algunas de alternativa múltiple y otras de de respuesta abierta. Buscaron recabar información sobre la edad de diagnóstico, intervención terapéutica, forma de alimentación, diagnóstico genético o no, estilo de vida familiar respecto a la alimentación, entre otros.
- Cuarto: recabó información sobre la edad de los padres al nacimiento de los paciente, su actividad laboral actual, nivel educativo y participación en grupos de apoyo.
- Quinto: Buscó identificar las comorbilidades presentes en los pacientes y tratamiento médico actual.
- Se aplicaron los criterios de Holm, 6 mayores, 11 menores y 8 de apoyo. Todo esto para el diagnóstico clínico de SPW. Estos criterios requieren para menores de 3 años: 5 puntos (por lo menos 4 criterios mayores), para mayores de 3 años: 8 puntos (por lo menos 5 criterios mayores). Los criterios de apoyo no tuvieron puntuación. Todo esto fue tomado directamente de los criterios de Holm del año 1993.

b. Confiabilidad.

Para los criterios clínicos:

Los criterios de diagnóstico para el SPW (Criterios de Holm) se elaboraron por consenso de siete médicos con experiencia en el síndrome en consulta con expertos nacionales e internacionales. Proporcionan dos sistemas de puntuación: uno para niños de 0 a 36 meses y otro para niños de 3 años a adultos. Estos criterios han servido para el reconocimiento del síndrome en lactantes hipotónicos y en adolescentes y adultos obesos, con leve retraso y con trastornos conductuales. Estos criterios se publicaron en la revista *Pediatric* en el año 1993.

c. Validez.

Se emplearon los criterios de Holm para SPW, los cuales fueron validados en un estudio realizado por 7 especialistas en 1993. (34)

4.8. Técnicas estadísticas de análisis de datos

Se registraron los resultados en una base de Excel, luego estos se procesaron para valorar las frecuencias y porcentajes, se realizaron tablas y gráficos para presentar los resultados

Capítulo V

Resultados

5.1. Descripción del trabajo de campo

Se aplicó el cuestionario de investigación de manera personal y virtual (por internet) a 9 cuidadores de pacientes que hasta el año 2017 formaban parte de la asociación de SPW del Perú, los que entregaron los cuestionarios desarrollados. Los datos obtenidos fueron vaciados a una base de datos en el programa Excel, luego fueron tabulados para obtener frecuencias y porcentajes. Los datos fueron interpretados y se muestran más adelante.

5.2. Presentación de resultados

5.2.1. Edad y género de pacientes con SPW en el Perú.

Como se muestra en la Tabla N° 03, de 9 pacientes solo 2 corresponden al sexo femenino, esto concuerda con la literatura Europea y Americana sobre SPW, en la que existe un predominio por el sexo masculino. La edad promedio fue de 21.7 años. En la Figura N° 13 se muestra un porcentaje de 78% de pacientes corresponde al género masculino.

Tabla 4

Edad y género de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017

N° caso	Edad (años)	Sexo
1	14.2	M
2	25.5	F
3	13.75	M
4	29	M
5	14	M
6	25	F
7	13	M
8	32	M
9	29	M

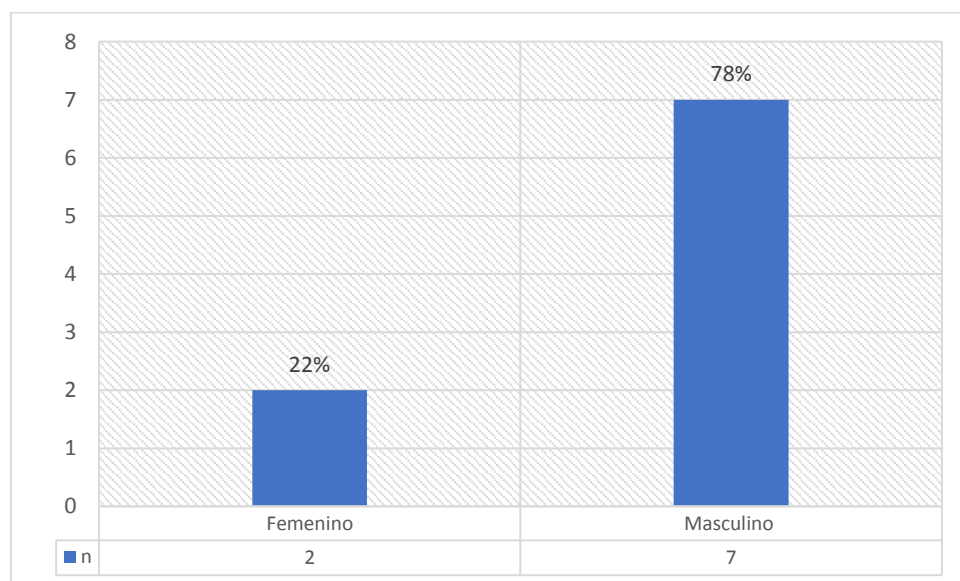


Figura 15. Género de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.

Respecto al diagnóstico genético, la Tabla N° 04 muestra que 6 pacientes cuentan con estudios previos, siendo el test de metilación el estudio genético más empleado. Así

mismo 5 pacientes fueron diagnosticados entre los 4 y 11 años, etapa en la cual ya era evidente el desarrollo de obesidad.

Tabla 5

Características diagnósticas de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017

N° caso	Diagnóstico Genético	Alteración genética	Test diagnóstico	Edad diagnóstico
1	Si	Delección	Test de Fish	Meses
2	Si	Delección	Test de Metilación	4 a 11 años
3	Si	Translocación cromosómica	Test de Metilación	Meses
4	No	-----	-----	4 a 11 años
5	Si	Delección	Test de Fish	Meses
6	Si	Delección	Test de Metilación	4 a 11 años
7	Si	Translocación cromosómica	Test de Metilación	Meses
8	No	-----	-----	4 a 11 años
9	No	-----	-----	4 a 11 años

En la Figura N°16 se constata que la mayor parte de los pacientes, el 67%, cuenta con estudio genético.

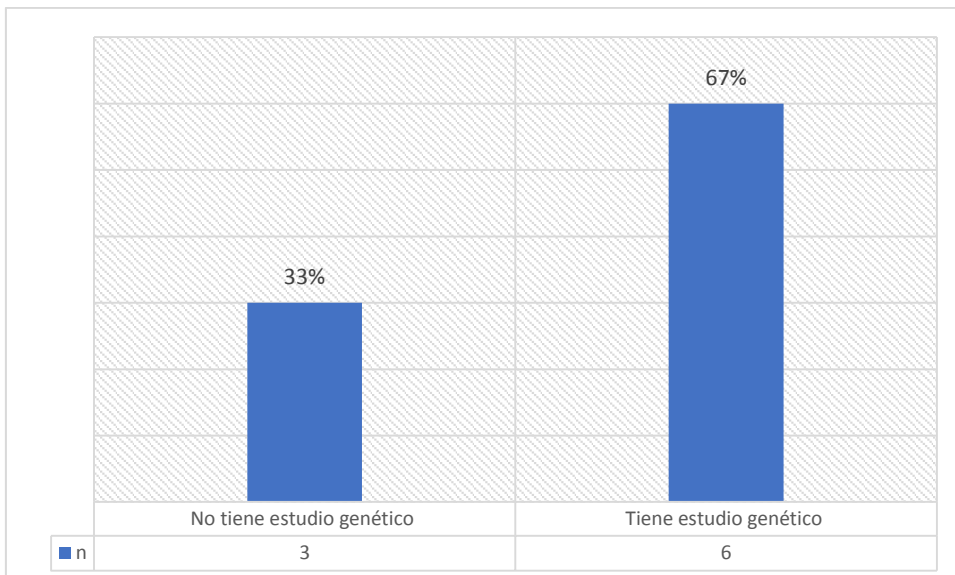


Figura 16. Estudio genético en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.

El 67 % de pacientes con estudio genético corresponde a una deleción y el 33 % a una traslocación como se observa en la Figura N° 17.

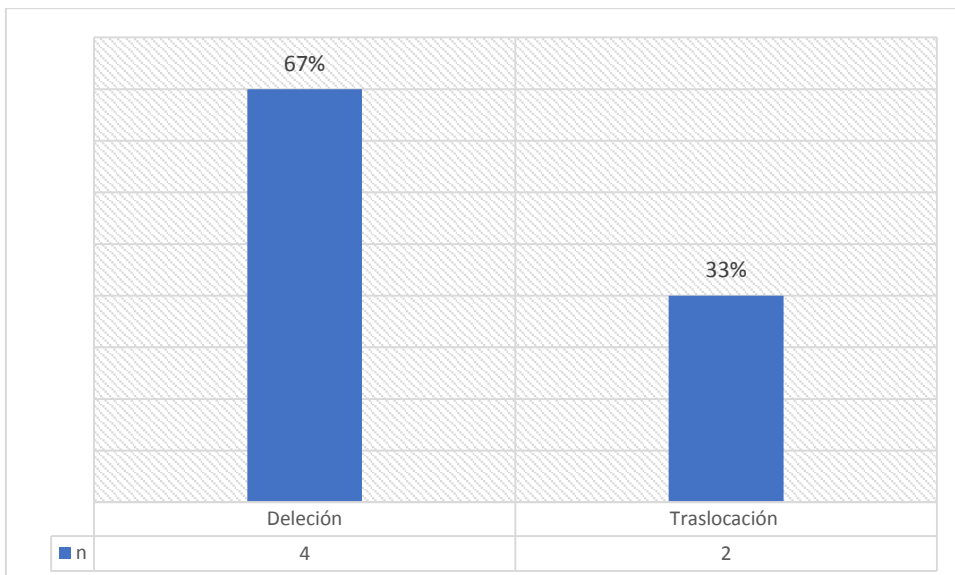


Figura 17. Tipo de alteración genética en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.

5.2.2. Características Sociodemográficas de los padres

Como se muestra en la Tabla N° 06 y Figura N° 18, la edad promedio materna al nacimiento del hijo fue de 37 años, y la paterna de 39 años. El 44 % de los padres

trabajan de manera independiente y el 78 % de las madres se dedican al hogar. El 100 % de los padres culminó una carrera y el 22 % realizó estudios de post grado.

Tabla 6

Características sociodemográficas de los padres de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017

Características	Paterno			Materno		
	n	X	DS	n	X	DS
Edad promedio al nacimiento del paciente (años)	9	39		9	37	
Actividad laboral		n	%		n	%
• Independiente		4	44		0	
• Dependiente		3	33		2	22 %
• Se dedica al hogar		0			7	78 %
• Falleció		2	22		0	
Grado de instrucción		n	%		n	%
• Secundaria completa					2	22
• Pregrado completo		7	77		3	33
• Post grado incompleto					2	22
• Post grado completo		2	22		2	22

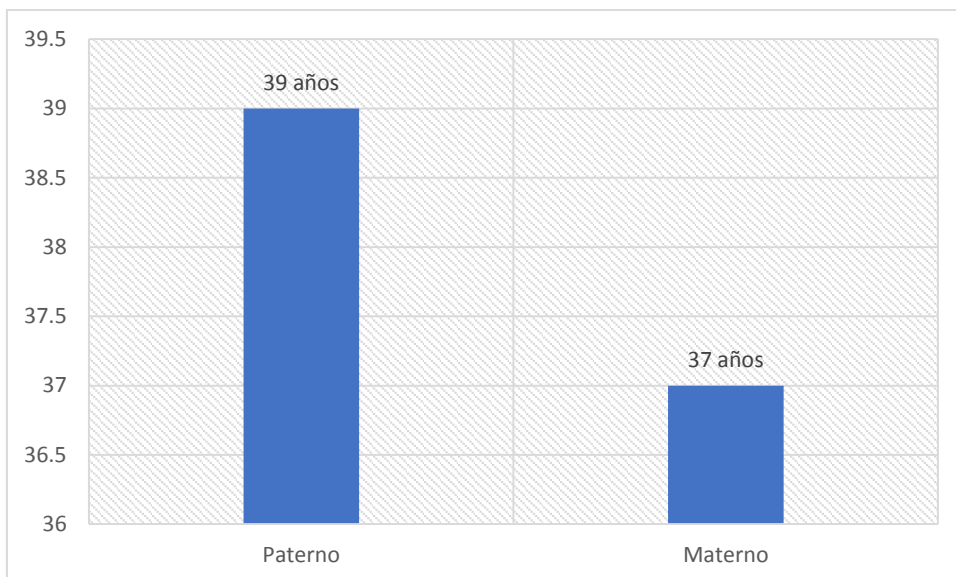


Figura 18. Edad promedio de los padres al nacimiento de sus hijos con SPW en el Perú durante el año 2017.

5.2.3. Características clínicas /Criterios clínicos (Criterios de Holm).

Respecto a la descripción clínica, fueron aplicados los criterios de Holms; Tabla N° 07; que permiten un diagnóstico clínico del SPW. Así el 100 % de pacientes presenta: Hipotonía central neonatal e infantil con pobre succión que mejora con la edad. Problemas de alimentación y ganancia de peso en el periodo de lactante que requiere alimentación por sonda u otro sistema. Hipogonadismo. Hipoplasia genital: labios menores y clítoris pequeños en mujeres. Escroto hipoplásico y criptorquidia en varones. Pubertad retrasada e incompleta. Retraso del desarrollo/retraso mental leve a moderado/dificultad para el aprendizaje todo esto como parte de los criterios mayores. Se evidencia la presencia de los criterios menores en un 100 % respecto a: Movimientos fetales disminuidos y letargo durante la infancia, mejorado con la edad. Baja estatura en relación a la familia hacia los 15 años. Manos angostas con borde cubital recto. Manos y pies pequeños para su altura. De igual manera el criterio de apoyo presente en el 100 % de pacientes fue: Umbral de dolor elevado.

Tabla 7

Criterios de Holm para el diagnóstico de SPW en el Perú durante el año 2017

CRITERIOS MAYORES (6)	n	%
1. Hipotonía central neonatal e infantil con pobre succión que mejora con la edad.	9	100
2. Problemas de alimentación y ganancia de peso en el periodo de lactante que requiere alimentación por sonda u otro sistema.	9	100
3. Rápida ganancia de peso después de los 12 meses y antes de los 6 años que conduce a obesidad centrípeta. Hiperfagia, obsesión por la comida que conduce a robo de alimentos.	7	78
4. Características faciales: diámetro bifrontal reducido, ojos almendrados, ángulos de la boca dirigidos hacia abajo.	7	78
5. Hipogonadismo. Hipoplasia genital: labios menores y clítoris pequeños en mujeres. Escroto hipoplásico y criptorquidia en varones. Pubertad retrasada e incompleta. Infertilidad.	9	100
6. Retraso del desarrollo/retraso mental leve a moderado/dificultad para el aprendizaje	9	100
CRITERIOS MENORES (11)		
1. Movimientos fetales disminuidos y letargia durante la infancia	9	100
2. Problemas de comportamiento típicos (incluye pataletas, comportamiento obsesivo compulsivo, obstinación, rigidez, robo y mentira)	7	78
3. Apnea del sueño	5	56
4. Baja estatura en relación a la familia a los 15 años	9	100
5. Hipopigmentado para la familia	3	33
6. Manos y pies pequeños para la altura (talla)	9	100
7. Manos estrechas y borde cutital recto	9	100
8. Esotropía (una forma de estrabismo en la que uno o ambos ojos se vuelven hacia adentro), miopía	2	22
9. Saliva espesa, viscosa o gruesa	7	78
10. Defectos de la articulación de las palabras (defecto del habla)	7	78
11. Skin Picking	5	56
CRITERIOS DE APOYO		
1. Umbral de dolor elevado	9	100
2. Dificultad para vomitar	7	78
3. Inestabilidad de la temperatura en la infancia	7	78
4. Escoliosis y/o cifosis	7	78
5. Normalidad de estudios neuromusculares	5	56
6. Adrenarquia precoz	4	44
7. Habilidad inusual para armar puzles y crucigramas	4	44
8. Osteoporosis	2	22

Con esto se concluye que el 100% de pacientes cumple por lo menos con 4 criterios mayores (de 6) para el diagnóstico clínico de PWS como muestra la Figura N° 19 y por lo menos el 78 % cumple con 6 criterios mayores. Cada criterio mayor brinda 1 punto para el diagnóstico clínico de PWS.

El 100 % de pacientes presentaron: Hipotonía central neonatal e infantil con pobre succión que mejora con la edad. Problemas de alimentación y ganancia de peso en el periodo de lactante que requiere alimentación por sonda u otro sistema. Hipogonadismo. Hipoplasia genital: labios menores y clítoris pequeños en mujeres. Escroto hipoplásico y criptorquidia en varones. Pubertad retrasada e incompleta. Infertilidad. Retraso del desarrollo/retraso mental leve a moderado/dificultad para el aprendizaje.

El 78 % de los pacientes presentaron: Rápida ganancia de peso después de los 12 meses y antes de los 6 años que conduce a obesidad centrípeta. Hiperfagia, obsesión por la comida que conduce a robo de alimentos. Características faciales: diámetro bifrontal reducido, ojos almendrados, ángulos de la boca dirigidos hacia abajo.

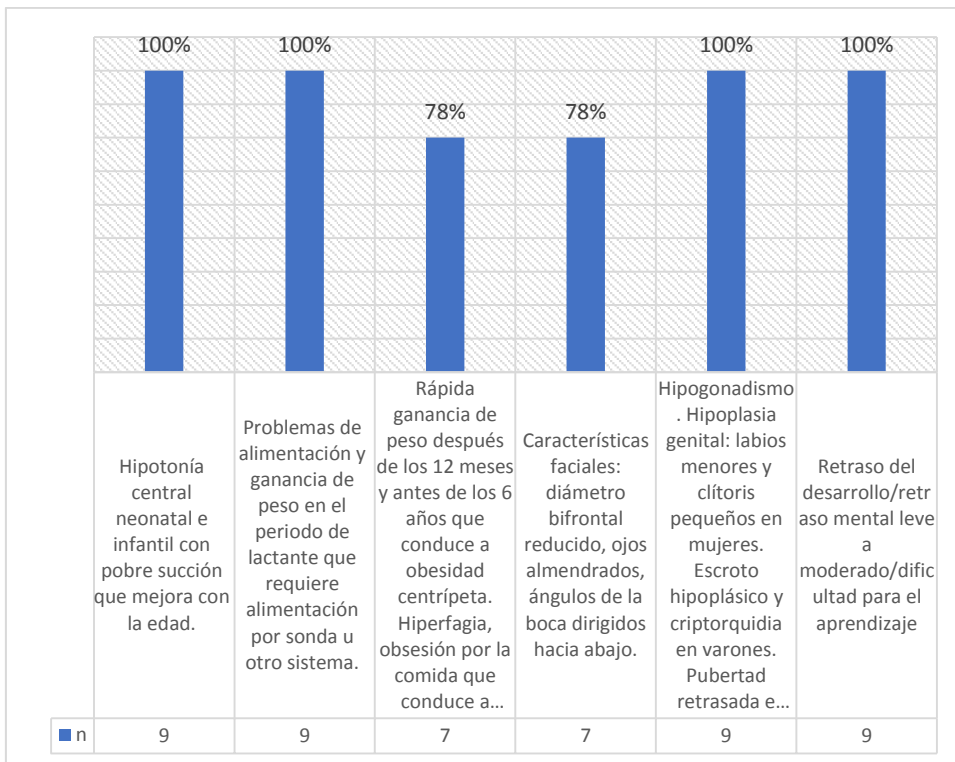


Figura 19. Criterios mayores de Holm para el diagnóstico clínico de PWS en el Perú durante el año 2017.

En la Figura N° 20 se muestra que el 100% de pacientes presentó movimientos fetales disminuidos y letargia durante la infancia, baja estatura en relación a la familia, manos y pies pequeños para la altura, además manos pequeñas con borde cubital recto. El 78% de pacientes tuvo problemas de comportamiento, saliva espesa y defectos en la articulación de palabras. El 56% presentó apnea del sueño y skin picking. El 33% de pacientes presentó un grado de hipopigmentación en comparación con los demás miembros de su familia. El 22% ha referido miopía o esotropía. Cada criterio menor brinda ½ punto para el diagnóstico clínico de PWS.

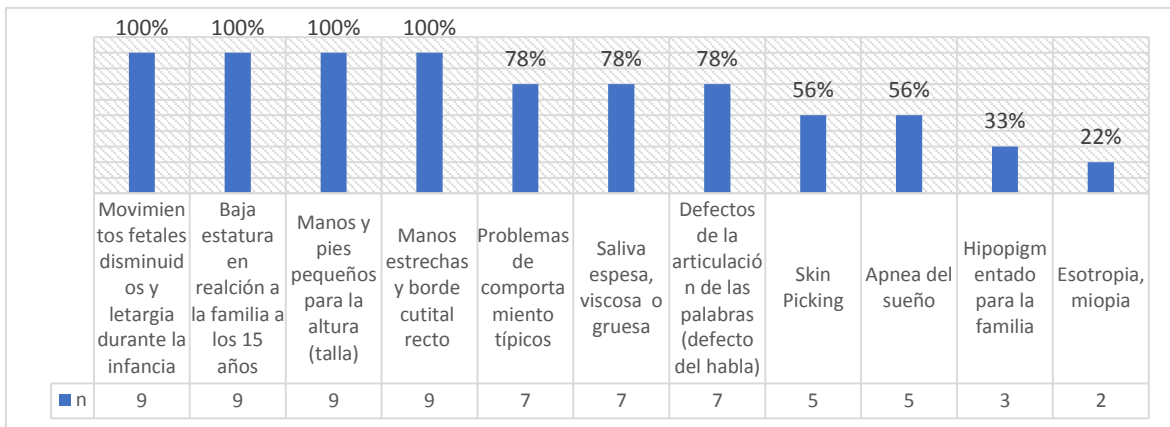


Figura 20. Criterios menores de Holm para el diagnóstico clínico de PWS en el Perú durante el año 2017.

En la Figura N° 21 se muestra que el 100% presenta umbral de dolor elevado, 78% dificultad para vomitar, inestabilidad de la temperatura durante la infancia, escoliosis y/o cifosis, 56 % estudios neuromusculares normales, 44% adrenarquia precoz y habilidad inusual para armar puzles y rellenar crucigramas, 22% algún grado de osteoporosis. Cada criterio de apoyo no brinda puntuación para el diagnóstico clínico de PWS pero incrementan la certeza del diagnóstico.

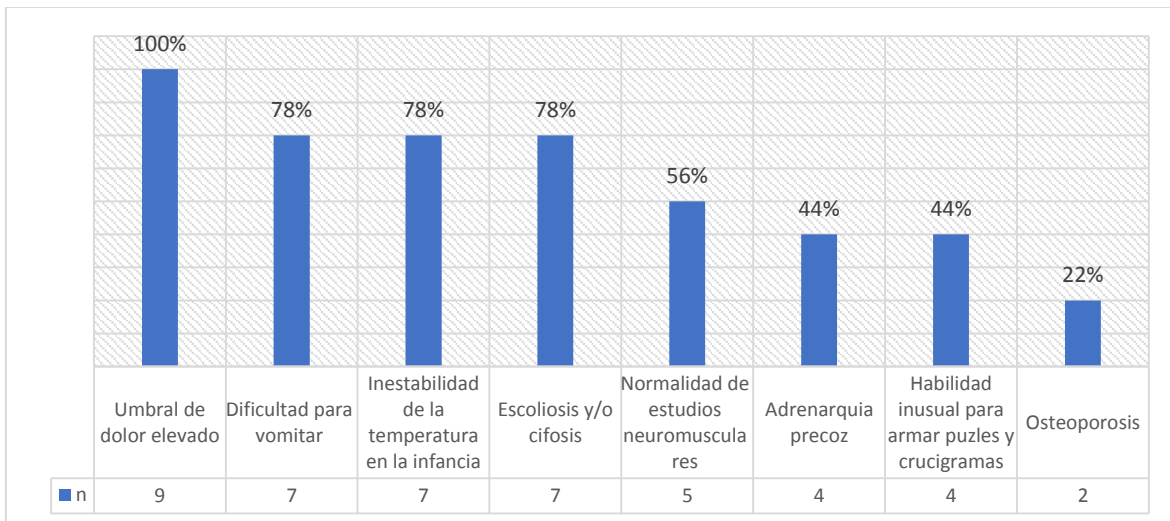


Figura 21. Criterios de apoyo de Holm para el diagnóstico clínico de PWS en el Perú durante el año 2017.

5.2.4. Alimentación al nacimiento

La Tabla N° 08, muestra que el 67% de niños fue alimentado por SNG, que el 78 % fue llevado a algún tipo de terapia para estimular la succión y que el 67 % de ellos inició algún tipo de intervención terapéutica antes de desarrollar obesidad.

Tabla 8

Alimentación al nacimiento e inicio de intervención terapéutica (IT) en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017

Indicadores	n	%
Uso de SNG al nacimiento	6	67 %
Terapia para estimular la succión	7	78 %
Inicio IT antes de desarrollar obesidad	6	67 %

En la Figura N°22 se puede observar que el 67% ha hecho uso de SNG al nacimiento debido a la pobre succión y que el 78% ha llevado a los pacientes a algún tipo de terapia para estimular la succión. El 67% de pacientes inició una intervención terapéutica antes de desarrollar la obesidad.

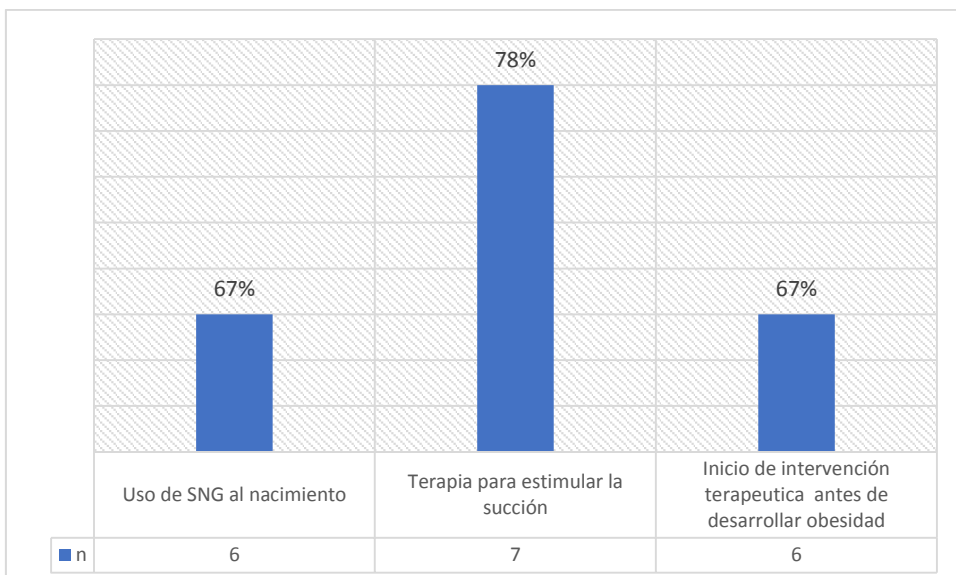


Figura 22. Alimentación al nacimiento en pacientes con PWS en el Perú durante el año 2017.

5.2.5. Orientación profesional sobre SPW en el momento del diagnóstico

La Tabla N° 08 muestra que el 44% de padres fue orientado sobre la dieta en pacientes con SPW, el 33% fue orientado sobre los problemas con la saciedad, el 22% fue orientado sobre la necesidad de adoptar estilos de vida saludable para la prevención de la obesidad, 11% fue orientado sobre el comportamiento obsesivo compulsivo asociado a este síndrome.

Tabla 9

Orientación profesional sobre SPW en el momento del diagnóstico en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017

Indicadores	n	%
Dieta para pacientes con SPW	4	44.4 %
Problemas con la saciedad	3	33.3 %
Modificación del estilo de vida	2	22.2 %
Comportamiento obsesivo compulsivo	1	11.1 %

La Figura N° 23 nos ayuda a interpretar que el personal de salud se dispuso principalmente a orientar a los cuidadores sobre la dieta para los pacientes con PWS, sin embargo es posible que no se explique con frecuencia los problemas con la saciedad, la necesidad de modificar los estilos de vida y la tendencia a un comportamiento obsesivo compulsivo por parte del paciente.

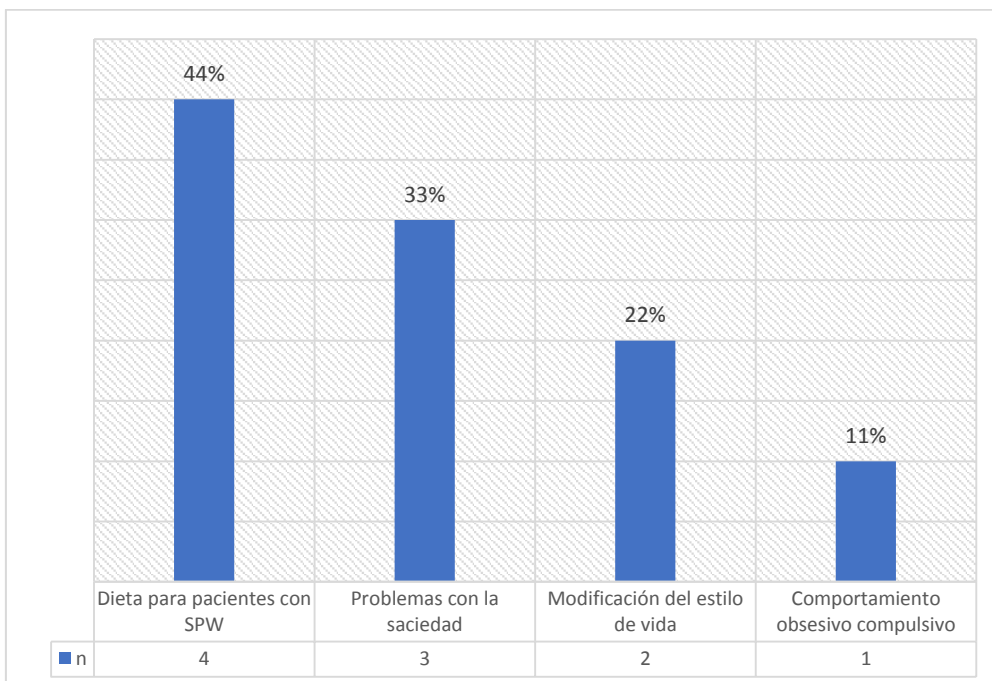


Figura 23. Alimentación al nacimiento en pacientes con PWS en el Perú durante el año 2017.

5.2.6. Tratamiento con Hormona de crecimiento (HG)

En la Tabla N° 10 muestra que el 78 % de pacientes fue tratado con HG, de estos, solo el 22 % fue tratado de manera regular y con seguimiento por un endocrinólogo, lo que evidencia la necesidad de orientación médica y familiar sobre el uso de esta hormona. Sin embargo cabe recordar que este tratamiento resulta costoso para los pacientes y actualmente no se brinda por ningún seguro de salud como parte del tratamiento del paciente con SPW en el Perú.

Tabla 10

Tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017

Indicadores	n	%	Edad promedio de inicio
No utilizó HG	2	22 %	
Utilizó HG de manera irregular	2	22 %	
Utilizó hormona de crecimiento de manera regular	3	33 %	2 años
Utilizó HG de manera regular y con seguimiento por un endocrinólogo	2	22 %	1 año

La Figura N° 24 muestra que solo el 22% de los pacientes ha recibido hormona de crecimiento de manera regular y con seguimiento por un endocrinólogo.

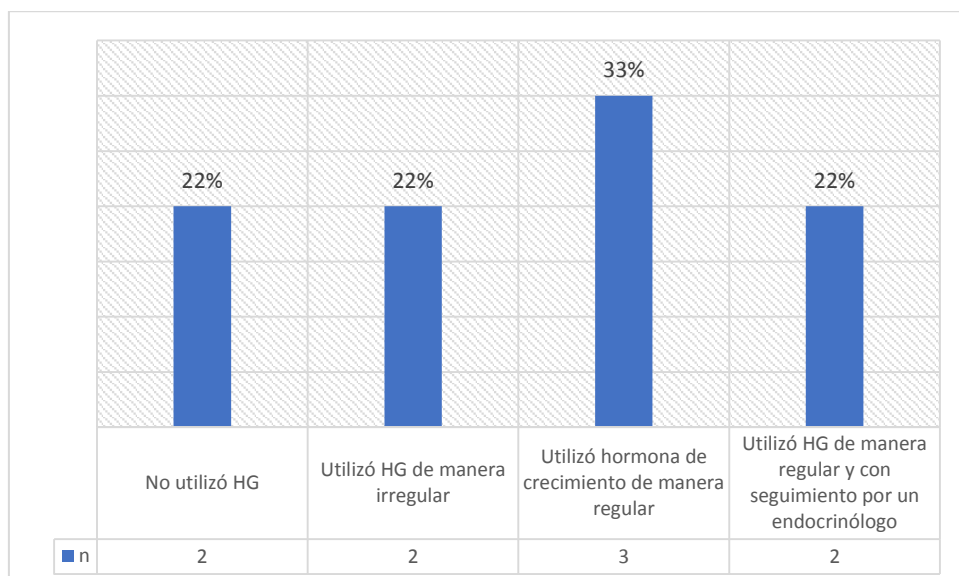


Figura 24. Tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.

5.2.7. Tratamiento con hormonas sexuales (HS).

La Tabla N° 11 permite observar que el 100 % de pacientes fue tratado con hormonas sexuales y que la edad promedio de inicio del tratamiento fue de 11 años. El tratamiento fue con testosterona para los varones y con estrógenos para las mujeres

Tabla 11

Tratamiento con hormonas sexuales en pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017

	n	%	Edad promedio de inicio	Duración promedio	Tipo de hormona
Recibió tratamiento con hormonas sexuales	9	100 %	11 años	3 años	Testosterona (M) Estrógenos (F)

5.2.8. Otros tratamientos asociados.

Tabla N° 12. El 100 % de pacientes fue tratado con hormonas sexuales, el 78 % con hormona de crecimiento, 33 % con antidiabéticos orales y antihipertensivos, el 22 % recibe actualmente ansiolíticos y antidepresivos

Tabla 12

Tratamientos asociados a SPW en el Perú durante el año 2017

Tratamiento	n	%
Hormonas sexuales	9	100 %
Hormona de crecimiento	7	78 %
Antidiabéticos orales, Antihipertensivos	3	33 %
Ansiolíticos, Antidepresivos	2	22 %

En la Figura N° 25; se muestra que el 100% de pacientes han recibido terapia con hormonas sexuales, el 78% terapia con hormona de crecimiento, el 33% antidiabéticos orales y antihipertensivos y el 22% ansiolíticos y antidepresivos.

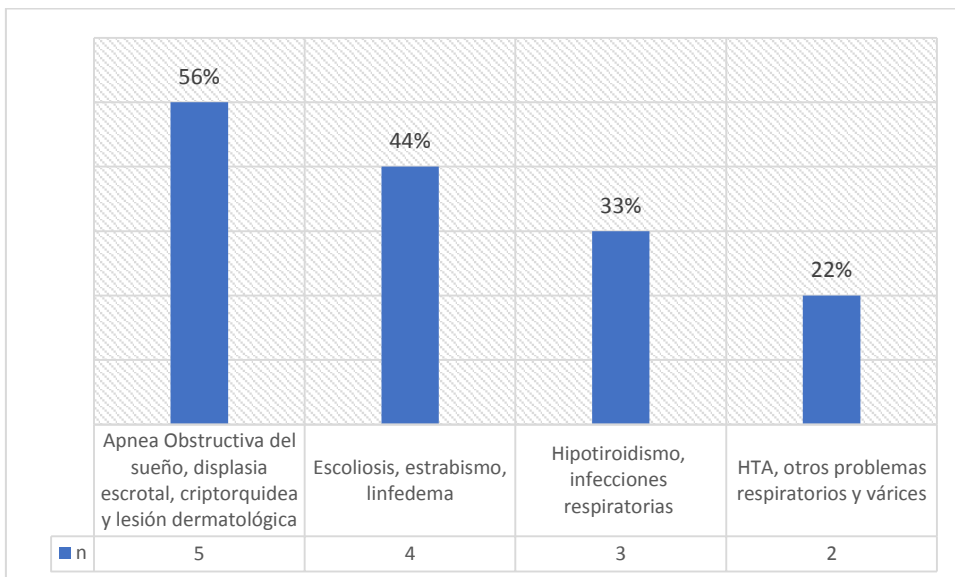


Figura 25. Tratamientos asociados a SPW en el Perú durante el año 2017.

5.2.9 Comorbilidades

Tabla N° 13. La apnea obstructiva del sueño, displasia escrotal, criptorquidea y lesión dermatológica se presentó en el 56 % de pacientes. Escoliosis, estrabismo y linfedema se presentó en el 44 % de pacientes. El Hipotiroidismo y las infecciones respiratorias se presentaron en el 33% de pacientes. HTA , otros problemas respiratorios y várices se presentaron en el 22 % de pacientes.

Tabla 13

Comorbilidades de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017

Comorbilidades	n	%
Apnea Obstructiva del sueño, displasia escrotal, criptorquidea y lesión dermatológica	5	56 %
Escoliosis, estrabismo y linfedema	4	44 %
Hipotiroidismo, infecciones respiratorias	3	33 %
HTA, otros problemas respiratorios y várices	2	22%

En la Figura N° 26; se observa que el apnea obstructiva del sueño, la displasia escrotal, la criptorquidea y las lesiones dermatológicas se han presentado por lo menos en el 56 % de pacientes y que la escoliosis, el estrabismo y el linfedema en el 44%. El hipotiroidismo y las infecciones respiratorias en el 33% y las varices, y otros problemas respiratorios en el 33%. Todo esto nos permite interpretar la necesidad de intervención temprana e interdisciplinaria.

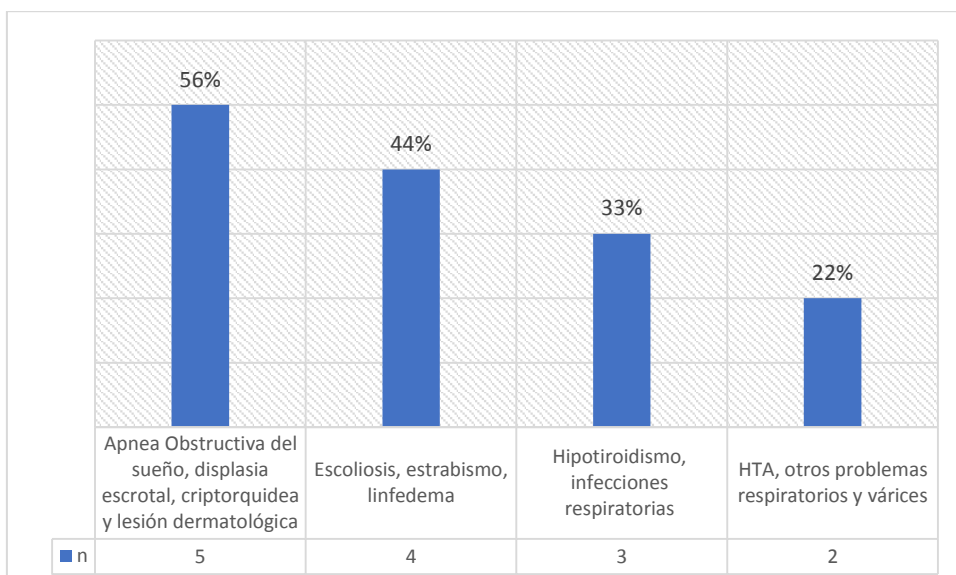


Figura 26. Comorbilidades de pacientes con SPW en el Perú durante el año 2017.

5.4. Discusión de resultados

Si bien se ha recurrido a una selección de muestra por conveniencia (pacientes agrupados en la asociación de SPW en el Perú), esta representaría entre el 0,3 a 0,9 % de pacientes con este síndrome a nivel nacional, dado que el síndrome afecta a 1 de cada 10 mil a 30 mil personas y para el 2017 el INEI reportó una población nacional de 31 237 385 habitantes en el Perú. (24). La edad promedio fue de 21,7 años, el menor de 13 años y el mayor de 32 años. El 78% de pacientes corresponde al género masculino. Los estudios actuales no hacen diferencia sobre la prevalencia de SPW de acuerdo al género.

El 67% de los pacientes cuentan con estudios previos, siendo el test de metilación de ADN el estudio genético más empleado, el cual confirma el diagnóstico de PWS y es especialmente necesario en aquellos que tienen hallazgos atípicos o son demasiado jóvenes para manifestar características clínicas típicas (24). Para el 23 % se cuenta solo con diagnóstico clínico. Se ha considerado que para niños menores de 2 años, la hipotonía sería una característica clínica suficiente para realizar el estudio genético. (24, 35). El 56% de pacientes fueron diagnosticados entre los 4 y 11 años (tardamente), etapa en la que ya se evidenciaba algún grado de obesidad. Esto es contrario a estudios en los que el diagnóstico precoz del SPW, con una media de 6,3 meses y con intervenciones nutricionales individuales determinó que estos pueden mejorar la evolución nutricional y de desarrollo y disminuir la tasa de mortalidad en la infancia (11), como se ha descrito, la identificación temprana de síndrome metabólico en pacientes con SPW podría ser útil para mejorar la morbilidad y prevenir la mortalidad en estos pacientes. (13, 14, 15, 16, 21). El estudio genético del 67 % de los pacientes corresponde a una deleción y el 33 % a una traslocación que coincide con las revisiones sobre el tema, donde la deleción paterna 15q11-q13 representa el 65-75% de los casos, disomía materna uniparental 15 el 20-30% de los casos y defecto de impresión (1-3%). (1, 24, 29).

La edad materna promedio al nacimiento del hijo fue de 37 años, y la paterna de 39 años. El 44 % de los padres trabajan de manera independiente y el 78 % de las madres

se dedican al hogar. Actualmente no se ha encontrado relación etiologica entre la edad parenteral y el SPW. El 100% de los padres culminó alguna carrera universitaria.

La aplicación de los criterios de Holm suelen estar muy difundidos para el diagnóstico clínico de SPW desde 1993. Sin embargo, en un estudio el 16,7% de los pacientes con diagnóstico molecular no cumplían con los criterios de diagnóstico clínico de 1993 retrospectivamente, lo que sugiere que los criterios publicados pueden ser demasiado exclusivos. (35). En este mismo estudio consideran que es un instrumento adecuado para aquellos pacientes para los cuales el estudio genético no está disponible. Así, en nuestro estudio el 100% presentó hipotonía central neonatal e infantil con pobre succión que mejoró con la edad, esto concuerda con las últimas revisiones en las que el 90-100% de los niños con SPW lo presentan, con un promedio de hitos alcanzados aproximadamente en el doble de la edad normal (por ejemplo, sentado a los 12 meses y caminando a los 24 meses). (24, 29, 35). Por otra parte el 100% presentó también problemas de alimentación y ganancia de peso en el periodo de lactante que requirió de alimentación por sonda nasogástrica (SNG) u otro sistema. Confirmado con la necesidad de uso de pezones especiales o SNG un período variable de tiempo, por lo general semanas a meses. (24, 29). Así mismo el 100% refiere hipogonadismo e hipoplasia genital. Para las mujeres labios menores y clítoris pequeños, sin embargo la hipoplasia genital a menudo se pasa por alto. Para los varones el escroto hipoplásico y la criptorquidia concuerdan con una revisión sobre SPW ha reportado que el pene puede ser pequeño y el escroto hipoplásico y mal pigmentado, que el criptorquidiado unilateral o bilateral está presente en el 80%-90% de los varones. (24, 29). Un punto de relevante importancia es el retraso del desarrollo/retraso mental leve a moderado/dificultad para el aprendizaje que estuvo presente en el 100% de pacientes, concordante con estudios que refieren que fue característico de 97% de los pacientes (35) y otro que refiere refieren que los pruebas indican que la mayoría de las personas con SPW caen en el rango de discapacidad intelectual leve (cociente de inteligencia media [IQ]: 60-70), aproximadamente el 40% tiene inteligencia límite o baja normal y aproximadamente el 20% tiene discapacidad intelectual moderada, sin embargo la

habilidad verbal es una fortaleza para la mayoría, al margen de las dificultades para la articulación de palabras, que son frecuentes. (24, 29).

El 100 % de pacientes fue tratado con hormonas sexuales, la edad promedio de inicio del tratamiento fue de 11 años. El tratamiento fue con testosterona para los varones y con estrógenos para las mujeres. El 78 % de pacientes fue tratado con HG, de estos, solo el 22 % fue tratado de manera regular y con seguimiento por un endocrinólogo. Según 15 estudios con más de 300 niños afectados se reporta una reducción de la secreción de GH en PWS, que se observa hasta la edad adulta (29). Estos estudios han enfatizado en la importancia de evaluar la mejoría de la mineralización ósea y los efectos beneficiosos del tratamiento prolongado con HG. (19). Sin embargo, otras consideran que determinaron que los pacientes con SPW tienden a desarrollar obesidad y sus complicaciones después de la interrupción del tratamiento con HG y como consecuencia, empeora su IMC. (10) El 33 % con antidiabéticos orales y antihipertensivos, Respecto al tema se ha descrito que hasta el 25% de los adultos con PWS (particularmente aquellos con obesidad significativa) tienen **diabetes tipo 2** con una edad media de inicio de 20 años. (29) el 22 % recibe algún tipo de ansiolíticos y antidepresivos.

El apnea obstructiva del sueño, displasia escrotal, criptorquidea y lesión dermatológica se presentó en el 56 % de pacientes. Escoliosis, estrabismo y linfedema se presentó en el 44 % de pacientes. El Hipotiroidismo y las infecciones respiratorias se presentaron en el 33% de pacientes. HTA , otros problemas respiratorios y várices se presentaron en el 22 % de pacientes. Estos se han reportado también en otros estudios y son dependientes de la edad de intervención y del desarrollo de la obesidad. (24, 29, 35).

Conclusiones

1. No sabemos la incidencia ni prevalencia específica de pacientes con SPW en Perú, pero según las estadísticas mundiales 1 de cada 10 mil a 30 mil personas, se estima que sean entre 1041 a 3123 pacientes en Perú. Los estudios actuales no hacen diferencia sobre la prevalencia de SPW de acuerdo al género
2. A pesar de que el test de metilación no se había realizado en Perú hasta la fecha de culminación del estudio, 67% de los pacientes tenían el diagnóstico genético confirmatorio, los han realizado de manera particular o con el apoyo de centros de investigación. Existe aun un porcentaje de 23% de pacientes sin diagnóstico genético pero si clínico. El diagnóstico clínico y genético de SPW en el Perú es tardío.
3. Los cuidadores de pacientes con SPW en su mayoría son mujeres y refieren dedicarse al hogar a pesar de que el 100% de ellos ha terminado una carrera universitaria. Es posible que los requerimientos de cuidado de los pacientes con SPW condiciones esta realidad.
4. La aplicación de los criterios de Holm empleados para el diagnóstico clínico de SPW muestran que los pacientes cumplen en su mayoría con un perfil clínico similar al de otros estudios. Difieren con estos en la frecuencia de presentación de miopia o estrabismo, que es menos frecuente en nuestra muestra.
5. Los pacientes con SPW en el Perú han requerido tratamiento hormonal (hormona de crecimiento y hormonas sexuales) en algún momento del desarrollo, la menor parte de manera regular y con seguimiento endocrinológico. También han requerido antidiabéticos orales y antihipertensivos, debido a que el tratamiento no fue oportuno han desarrollado comorbilidades que pudieron ser prevenidas.
6. En la población estudiada fueron frecuentes las comorbilidades, aunque fueron mas frecuentes las que se desarrollan en la primera infancia. La hipertensión y las varices no lo fueron, puede deberse a que la muestra tiene una edad de 21.7 años.

Sugerencias

1. Frente a paciente neonatos con sospecha clínica de SPW (hipotonía y pobre succión), reportar al Instituto Nacional del Niño y generar un registro que permita su seguimiento.
2. Fortalecer los centros especializados de diagnóstico genético para SPW en el Perú o estimular alianzas con centros de investigación involucrados en el tema favorecerían un diagnóstico confirmatorio temprano. Se sugiere mejorar los sistemas de comunicación entre hospitales de menor y mayor capacidad resolutive a fin de que todo paciente con sospecha clínica acceda a un diagnóstico (clínico y/o genético) y seguimiento e intervención terapéutica tempranas
3. Se requieren estudios sobre los cuidadores de pacientes con SPW y el desarrollo de estrategias de soporte interdisciplinario.
4. El empleo de los criterios de Holms usados desde 1993 sirven para un diagnóstico clínico de SPW, sin embargo describen características de desarrollo tardío de la enfermedad. De cualquier modo, el estudio genético será necesario para lograr un diagnóstico temprano y confirmatorio.
5. Los pacientes con SPW requieren de terapéutica e intervención temprana para evitar el desarrollo de comorbilidades y lograr una calidad de vida adecuada. Se sugiere una intervención terapéutica temprana y con seguimiento por endocrinólogos pediatras .
6. Se sugiere promover programas interdisciplinarios que atiendan las necesidades de pacientes con enfermedades “raras o huérfanas”, el caso de SPW lo demuestra, ya que se trata de pacientes que hasta la fecha han desarrollado comorbilidades como Linfedema, hipotiroidismo, HTA, varices, todas ellas prevenibles con un diagnóstico y tratamiento temprano.

Referencias bibliográficas

1. Tauber M, Thuilleaux D, Bieth É. Prader-Willi syndrome in 2015. 2015 Oct;31(10):853-60. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26481024>
2. MINSA. Resolución Ministerial Enfermedades Raras o Huérfanas. 21 de febrero de 2014 Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/197675-151-2014-minsa>
3. Boletín de epidemiología 28 de febrero de 2017 por el día mundial de las enfermedades raras Ministerio de Salud. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.hhv.gob.pe/wp-content/uploads/Epidemiologia/Boletin/2017/febrero.pdf>
4. Diario el Peruano. Ley_29698. Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de Personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/reglamento-de-la-ley-n-29698-ley-que-declara-de-interes-na-decreto-supremo-n-004-2019-sa-1743601-5/>
5. Propuesta de Plan Nacional de Prevención, Diagnóstico, Atención Integral, Tratamiento, Rehabilitación y Monitoreo de las Enfermedades Raras o Huérfanas.pdf. 2 Marzo, 2016 [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <http://bibliotecavirtual.insnsb.gob.pe/propuesta-plan-nacional-de-prevencion-diagnostico-atencion-integral-tratamiento-rehabilitacion-y-monitoreo-de-las-enfermedades-raras-o-huerfanas/>
6. Guio H, Poterico JA, Levano KS, et al. Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6:873–886. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: [<https://doi.org/10.1002/mgg3.533>]
7. Brambilla P¹, Crinò A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, et al y Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. 2011

Apr;21(4):269-76 [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089384>

8. Elliott JP, Cherpes G, Kamal K, Chopra I, Harrison C, Riedy M, et al. Relationship between antipsychotics and weight in patients with Prader-Willi syndrome. - PubMed - NCBI 2015 Mar;35(3):260-8. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25809177>
9. Schmidt H, Pozza SB, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K. Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. - PubMed - NCBI 2008 Jul;21(7):651-5. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18780599>
10. Oto Y¹, Tanaka Y, Abe Y, Obata K, Tsuchiya T, Yoshino A, Murakami N, Nagai T. Exacerbation of BMI after cessation of growth hormone therapy in patients with Prader-Willi syndrome. - PubMed - NCBI 2014 Mar;164A(3):671-5 [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443368>
11. Ma Y¹, Wu T, Liu Y, Wang Q, Song J, Song F, Yang Y. Nutritional and metabolic findings in patients with Prader-Willi syndrome diagnosed in early infancy. - PubMed - NCBI 2012;25(11-12):1103-9. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329756>
12. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. Pediatrics. 2011 Jan;127(1):195-204. [Internet]. [citado 21 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21187304>
13. Angulo MA¹, Butler MG², Cataletto ME³. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015 Dec;38(12):1249-63. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26062517>
14. Höybye C¹, Hilding A, Jacobsson H, Thorén M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2002

Aug;87(8):3590-7 [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161480>

15. Carvalho DF¹, Cercato C, Almeida MQ, Mancini MC, Halpern A. [Therapeutical approach of obesity in Prader-Willi Syndrome]. - Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007 Aug;51(6):913-9. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17934657>
16. Stevenson DA¹, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, Zackai EH, Frank G, Clericuzio CL. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. Am J Med Genet A. 2004 Jan 15;124A(2):158-64. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699614>
17. Lionti T¹, Reid SM, Rowell MM. Prader-Willi syndrome in Victoria: mortality and causes of death. J Paediatr Child Health. 2012 Jun;48(6):506-11. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22697408>
18. Salehi P, Leavitt A, Beck AE, Chen ML, Roth CL. Obesity management in Prader-Willi syndrome. Pediatr Endocrinol Rev. 2015 Mar;12(3):297-307. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25962207>
19. Khare M, Gold JA, Wencel M, Billimek J, Surampalli A, Duarte B, Pontello A, Galassetti P, Cassidy S, Kimonis VE. Effect of genetic subtypes and growth hormone treatment on bone mineral density in Prader-Willi syndrome. ¹ J Pediatr Endocrinol Metab. 2014 May;27(5-6):511-8. [Internet]. [citado 21 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24515997>
20. Torrado M¹, Foncuberta ME, Perez MF, Gravina LP, Araoz HV, Baiarlardo E, Chertkoff LP. Change in prevalence of congenital defects in children with Prader-Willi syndrome. ¹ Pediatrics. 2013 Feb;131(2):e544-9. [Internet]. [citado 21 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23296430>

21. Grugni G¹, Crinò A, Bedogni G, Cappa M, Sartorio A, Corrias A, Di Candia S, Gargantini L, Iughetti L, Pagano C, Ragusa L, Salvatoni A, Spera S, Vettor R, Chiumello G, Brambilla P. Metabolic syndrome in adult patients with Prader-Willi syndrome. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013 Nov;23(11):1134-40 [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220075>
22. Butler MG¹, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. Curr Pediatr Rev. 2016;12(2):136-66. [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26592417>
23. Griggs JL¹, Sinnayah P¹, Mathai ML². Prader-Willi syndrome: From genetics to behaviour, with special focus on appetite treatments. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Dec;59:155-72 [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475993>
24. Cassidy SB¹, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012 Jan;14(1):10-26 [Internet]. [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237428>
25. Driscoll DJ¹, Miller JL², Schwartz S³, Cassidy SB⁴. Prader-Willi Syndrome GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington [Internet]. 1998 Oct 6 [updated 2017 Dec 14]. [citado 05 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301505>
26. Organización Panamericana para la Salud (OPS) Guía práctica de investigación en salud.pdf. January 2008 [citado 05 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/274958865_Guia_practica_de_investigacion_en_salud-Publicacion_Cientifica_y_Tecnica_No_620
27. Del Canto E. Silva A. Metodología cuantitativa - abordaje desde la complementariedad en ciencias.pdf. <https://www.revistacienciasociales.ucr.ac.cr/images/revistas/RCS141/2DelCantoSilva.pdf> Rev. Ciencias Sociales 141: 25-34 / 2013 (III) [citado 05 de enero de 2020]. Disponible

en:

<https://www.revistacienciasociales.ucr.ac.cr/images/revistas/RCS141/2DelCantoSilva.pdf>

28. Terrasa S , Caccavo T, Ferraris J, Fescina T, Fuertes E, Gómez M Como leer un artículo: Guía para la lectura crítica de una serie de casos. Evid. actual. práct. ambul; 10(1): 19-22, ene-feb.2007. [citado 05 de enero de 2020]. Disponible en <https://www.fundacionmf.org.ar/files/guia%20de%20serie%20de%20casos.pdf>
29. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, et al. Prader-Willi Syndrome. 1998 Oct 6 [Updated 2017 Dec 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
30. MINSA. Resolución Ministerial N° 1075-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas. [citado 05 de enero de 2020]. Disponible en <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/426220/resolucion-ministerial-n-1075-2019-minsa.PDF>
31. Jürgen Kunze. Atlas klinischer Syndrome/ Atlas de sindromología clínica. 6ta edición. Ed. Schattauer. Berlin (2010)
32. Jones K. Smith's: Patrones reconocibles de malformaciones humanas. 6ta edición. Ed. Elsevier Saunders. Philadelphia (2006)
33. Schmidt H. PWS Libro de mano para médicos y personal de salud. 2014
34. Vanja A. Holm, Suzanne B. Cassidy, Merlin G. Butler, Jeanne M. Hanchett, Louise R. Greenswag, Barbara Y. Whitman and Frank Greenberg. Pediatrics February 1993, 91 (2) 398-402; Prader-Willi Syndrome: Consensus Diagnostic Criteria [Internet]. [citado 05 de enero de 2020]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/91/2/398>
35. Gunay-Aygun M1, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB__The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. Tomado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694676>

36. Instituto Nacional De Estadística E Informática (INEI) resultados del censo Nacional Peruano 2017 [citado 05 de enero de 2020]. Disponible en:

https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1544/

36. Asociación de Síndrome de Prader Willi. Estados Unidos Disponible en

<https://www.pwsausa.org/support-us/>

Anexos

Anexo 1. Matriz de consistencia

MATRIZ DE CONSISTENCIA			
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A OBESIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PRADER WILLI EN EL PERÚ			
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	METODOLOGIA
<p>PROBLEMA GENERAL: ¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas del Síndrome de Padres Willi en el Perú durante el año 2017?</p> <p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son las características demográficas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú? • ¿Cuáles son las características genéticas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú? • ¿Cuáles las características sociodemográficas de los padres de pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú? • ¿Cuáles las características clínicas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú? • ¿Cuál es el perfil de tratamiento médico y quirúrgico de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú? • ¿Cuáles son las comorbilidades asociadas frecuentemente a Síndrome de Prader Willi en el Perú? 	<p>OBJETIVO GENERAL: Determinar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú durante el año 2017</p> <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar las características demográficas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú. • Determinar las características genéticas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú. • Describir las características sociodemográficas de los padres de pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú • Determinar las características clínicas de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú. • Determinar el perfil de tratamiento médico y quirúrgico de los pacientes con Síndrome de Prader Willi en el Perú. • Determinar las comorbilidades asociadas frecuentemente a Síndrome de Prader Willi 	<p>1.VARIABLES DESCRITAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Características demográficas. • Características genéticas. • Características sociodemográficas de los padres. • Características clínicas • Tratamiento médico y/o quirúrgico • Comorbilidades 	<p>Enfoque de investigación: cuantitativa</p> <p>Tipo de investigación: transversal retrospectivo</p> <p>Nivel de investigación: descriptivo</p> <p>Método de Investigación: Observacional</p> <p>Diseño de la investigación descriptivo simple. M-----O M.: Pacientes con Síndrome de Prader Willi O.: Características clinico-epidemiologicas</p>

Anexo 2. Cuestionario

CUESTIONARIO SOBRE SINDROME DE PRADER WILLI Y FACTORES ASOCIADOS A OBESIDAD

Estimado padre o madre de familia, le presentamos el siguiente cuestionario a fin de determinar los factores asociados a obesidad en pacientes con SPW. Marque la alternativa que considere correcta considerando los antecedentes clínicos, terapéuticos y quirúrgicos de su hijo(a)

I. DATOS GENERALES:

Nombres y Apellidos: _____

Edad (años y meses, por ejemplo 5 años y 3 meses): _____

Sexo: M() F ()

II. DATOS SOBRE PESO, TALLA, CRECIMIENTO

Presente una copia sobre su evolución de crecimiento, talla y peso desde su nacimiento (CRED)

III. DATOS SOBRE FACTORES ASOCIADOS:

1. Mencione la edad que tenía su hijo(a) cuando realizaron el diagnóstico de SPW

- a) Meses
- b) 1 a 4 años
- c) 4 a 11
- d) 11 a 15
- e) Más de 15 años

2. Cuando inició la intervención terapéutica de su hijo

- a) Antes de la aparición de síntomas asociados a obesidad
- b) Después de la aparición de síntomas asociados a obesidad

3. Después del nacimiento de su hijo emplearon sonda nasogástrica (SNG) para alimentarlo

- a) No
- b) Si

4. Si su hijo(a) no fue alimentado por (SNG) ¿Cómo alimentó a su hijo?

5. Si su hijo(a) fue alimentado por SNG ¿Por cuánto tiempo lo utilizó?

—

6. ¿Llevó a su hijo(a) a terapia para estimular la succión en las primeras semanas de vida?

- a) No
- b) Si ¿Qué terapia? _____ ¿Resultó eficiente?: No () Si ()

7. ¿Conoce la terapia de Castillo Morales?

- a) No
- b) Si ¿Su hijo recibió esta terapia? No () Si () ¿Por cuánto tiempo? _____ ¿Qué resultados observó?

8. ¿Su hijo(a) tiene diagnóstico genético?

- a) No
- b) Si

9. Si la respuesta a la pregunta 8 es afirmativa, ¿Cuál es el diagnóstico genético realizado?

- a) Deleción
- b) Disomía uniparental materna
- c) Alteración impronta
- d) Mutación
- e) Translocación cromosómica

10. ¿Qué estudios genéticos fueron realizados?

- a) Test de FISH : Especificar la fecha (_____)
- b) Test de Metilación : Especificar la fecha (_____)
- c) Cariotipo : Especificar la fecha (_____)
- d) Otros:

—

11. Usted recibió asesoría nutricional y orientación para el manejo dietario de niños con SPW al momento del diagnóstico de su hijo(a)

- a) No
- b) Si ¿Quién le dio esta orientación?

12. Cuando diagnosticaron a su hijo, ¿algún especialista le explicó que los pacientes con SPW tienen problemas con la saciedad por lo cual pueden consumir grandes cantidades de comida?

- a) No
- b) Si

13. ¿Su hijo(a) muestra problemas en la saciedad?

- a) No
- b) Si ¿Desde qué edad? _____

14. ¿Qué estrategias ha empleado para controlar la ingesta de comida de su hijo (a)

- a) Uso de llaves y candado
- b) Dialogo con su hijo
- c) Otros:

—

15. Su hijo ha mostrado un comportamiento obsesivo- compulsivo?

- a) No

b) Si ¿Ha recurrido a algún especialista? No () Si () ¿Qué especialista?

16. ¿Usted ha recibido orientación psiquiátrica sobre el SPW?

a) No

b) Si ¿Han recetado a su hijo algún medicamento psiquiátrico? No () Si () ¿Qué medicamento, qué dosis y por cuánto tiempo?

17. ¿Su familia ha modificado su estilo de vida para evitar el desarrollo de sobrepeso en su hijo(a) con SPW?

a) No

b) SI ¿Recibieron orientación por profesionales (nutricionistas, médicos)? No () Si ()

18. ¿Qué comportamientos alimentarios saludables han incorporado a su estilo de vida familiar?

a) No consumen frituras

b) Beben abundantes líquidos (agua mineral, jugos de fruta)

c) Evitan las bebidas industrializadas (gaseosas, jugos en caja)

d) Otros:

—

19. Luego del diagnóstico de SPW de su hijo(a), su médico le indicó evaluaciones cada 3 a 6 meses

a) No

b) Si ¿Qué especialista? _____ ¿Cuántas evaluaciones al año?

20. ¿Sobre la hormona de crecimiento(HG) su hijo(a)?

a) No utilizó HG

b) Utilizó HG de manera irregular

c) Utilizó hormona de crecimiento de manera regular

d) Utilizó HG de manera regular y con seguimiento por un endocrinólogo

21. En caso su hijo(a) haya recibido HG, ¿En qué etapa fue?

a) Antes de los 4 años

b) Entre los 4 y 11 años

c) Entre los 11 y 15 años

d) Más de 15 años

22. ¿Su hijo recibe tratamiento con hormonas sexuales?

a) No

b) Si

Si la respuesta es afirmativa:

a) ¿Por cuánto tiempo empleo las hormonas sexuales? (ejemplo: 3 años 2 meses) _____

- b) ¿A qué edad empleó las hormonas sexuales? _____
- c) Tipo de hormona, dosis y frecuencia _____

IV. DATOS SOBRE LOS PADRES:

1. Características de los padres

- a) Edad de la madre al nacimiento del niño(a): _____ (años)
- b) Edad del padre al nacimiento del niño(a) _____ (años)

2. Actividad laboral de la madre:

- a) Independiente
- b) Dependiente
- c) Se dedica al hogar

3. Actividad laboral del padre:

- a) Independiente
- b) Dependiente
- Se dedica al hogar

4. Nivel educativo de la madre

- a) Primaria
- b) Secundaria incompleta
- c) Secundaria completa
- d) Pregrado incompleta
- e) Pregrado completa
- f) Postgrado incompleta
- g) Postgrado completa
- h) ¿A qué oficio o profesión se dedica? _____

5. Nivel educativo del padre

- a) Primaria
- b) Secundaria incompleta
- c) Secundaria completa
- d) Pregrado incompleta
- e) Pregrado completa
- f) Postgrado incompleta
- g) Postgrado completa
- h) ¿A qué oficio o profesión se dedica? _____

6. Usted ha decidido participar con algún grupo de apoyo

- a) No
- b) Si

7. ¿A qué grupo de apoyo pertenece? (puede marcar más de una opción)

- a) Iglesia
- b) Grupos de padres
- c) Grupos de voluntarios
- Otros _____

V. COMORBILIDADES Y TRATAMIENTOS ASOCIADOS A SPW

1. Su hijo(a) presenta alguna de las siguientes enfermedades (puede marcar más de una opción):

- a) Diabetes
- b) Prediabetes
- c) Hipotiroidismo
- d) HTA
- e) Dislipidemias
- f) Apnea Obstructiva del sueño
- g) Problemas respiratorios
- h) Escoliosis
- i) Lesión dermatológica (Skin picking)
- j) Estrabismo
- k) Displasia escrotal
- l) Criptorquidea
- m) Linfedema
- n) Enuresis (micción involuntaria durante el sueño)
- o) Estreñimiento
- p) Epilepsia
- q) Otro(s): _____

2. Su hijo(a) recibe alguno de los siguientes tratamientos (puede marcar más de una opción):

- a) Antidiabéticos orales
- b) Insulina
- c) Hormonas tiroideas
- d) Antihipertensivos
- e) Hormonas sexuales
- f) Hormona de crecimiento
- g) Presión positiva continua en la vía aérea
- h) Ansiolíticos
- i) Antipsicóticos

- j) Antidepresivos
- k) Estabilizadores del ánimo
- l) Hipnóticos
- m) Estimulantes

“Muchas gracias por resolver este cuestionario.”



Fotografía 1. Visita domiciliaria. Entrevista a padres, endocrinólogo pediatra, médico de cabecera y terapeuta físico de paciente.



Fotografía 2. Entrevista a madres sobre los medicamentos empleados hasta la fecha, diálogo sobre los síntomas frecuentes de acuerdo a los grupos etareos, aplicación de los criterios de Holm.