

Fases nutricionales en Síndrome de Prader-Willi

Nutritional phases of Prader-Willi syndrome

Paulina Bravo J.^{a,b}, Diego Pérez P.^c, Andrea Canals Cifuentes^d

^aClínica Santa María, Clínica Universidad de los Andes, Universidad de Los Andes. Santiago, Chile

^bRed Latinoamericana de Síndrome de Prader-Willi (Red LASPW)

^cResidente de Pediatría, Universidad de los Andes. Santiago, Chile

^dBioestadística. Dirección Académica Clínica Santa María. Santiago, Chile

Recibido: 4 de mayo de 2020; Aceptado: 19 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Este síndrome es la causa más frecuente de obesidad genética. Previo a la obesidad e hiperfagia se transita por una notoria dificultad y apatía alimentaria con desnutrición secundaria, pasando a relativa eutrofia y conducta alimentaria similar a sus pares sin el síndrome.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En esta serie de casos chilena, se logran reproducir las fases nutricionales descritas por Miller et al. en Norteamérica, replicándose el paso desde la dificultad alimentaria hacia la hiperfagia a medida que avanza la edad de los individuos.

Resumen

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es la causa más frecuente de obesidad de origen genético, siendo obesidad e hiperfagia los conceptos más asociados a esta enfermedad. Sin embargo, la desnutrición secundaria a una hipotonía marcada y dificultad alimentaria, es la característica inicial predominante. **Objetivo:** Reproducir y comunicar las fases nutricionales en una serie de casos chilenos de SPW. **Pacientes y Método:** Estudio transversal en que se analizaron registros clínicos de individuos con SPW bajo control nutricional en Clínica Santa María, Chile durante 2017 y 2018. Se utilizaron los referentes de la Organización Mundial de la Salud para la evaluación nutricional. La clasificación en fases nutricionales se basó en los criterios de Miller. **Resultados:** Fueron incluidos 24 individuos desde lactantes hasta adultos. Todos los menores de 9 meses estaban en fase 1 y eutróficos o desnutridos, entre los 9 y 25 meses aparecen niños en fase 2a. Entre los 2,1 y los 4,5 años se dispersan entre las fases 1 o 2 y 66% estaba eutróficos. Entre los 4,5 a 8 años, 80% está en la fase 2a y 2b y empieza a aparecer la obesidad, sobre los 8 años un 75% está en fase 3 y todos tienen malnutrición por exceso. Se demostró una asociación entre fase nutricional, pero no entre estado nutricional y grupo etario. **Conclusiones:** En nuestra serie de SPW se reprodujeron las fases nutricionales acorde a la edad descritas internacionalmente. No se demostró una asociación entre el estado nutricional y la edad.

Palabras clave:

Hipotonía;
Desnutrición;
Dificultad Alimentaria;
Obesidad;
Hiperfagia;
Síndrome de Prader-Willi

Correspondencia:
Dra. Paulina Bravo Jiménez
psbravo@clinicaandes.cl

Abstract

Prader-Willi Syndrome (PWS) is the most common cause of genetic obesity. Hyperphagia and obesity are the most associated concepts with this condition. However, undernutrition secondary to severe hypotonia and feeding difficulties is the predominant initial feature. **Objective:** to reproduce and communicate the nutritional phases on a series of Chilean cases with PWS. **Patients and Method:** Cross-sectional study in which clinical records of PWS individuals under nutritional control at the Clínica Santa María in Santiago, Chile between 2017 and 2018 were analyzed. The anthropometric references of the World Health Organization were used to carry out the nutritional assessment. The classification into nutritional phases was according to the Miller criteria. **Results:** 24 patients from infants to adults were included. All children aged under 9 months were in phase I and had malnutrition or were eutrophic; those between 9 and 25 months were classified in phase 2a; patients between 2.1 and 4.5 years were distributed between phases 1 and 2 and 66% were eutrophic; those between 4.5 to 8 years, 80% were in phase 2a and 2b and obesity begins to appear, and patients over 8 years of age, 75% were in phase 3 and all are overweight or obese. There was an association between nutritional phase and age but not between it and nutritional status. **Conclusions:** In our series, the nutritional phases described according to age were reproduced according to those internationally described. There was no association between nutritional status and age.

Keywords:

Hypotonia; Under-nutrition; Feeding Difficulties; Obesity; Hyperphagia; Prader-Willi Syndrome

Introducción

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es la causa más frecuente de obesidad secundaria de origen genético. Se produce por una alteración en la expresión de un grupo de genes ubicados a nivel del cromosoma 15 de origen paterno, específicamente en la región 15q11-q13, pudiendo deberse a una microdelección de dicho cromosoma (60-70%), a disomía uniparental materna, es decir la herencia de 2 copias del segmento 15q11-q13 materno (30-40%) y en menos de 3% de los casos, se debe a mutaciones de los genes reguladores de la impronta genética. Este síndrome es un ejemplo de alteración de la impronta genética pues el defecto del cromosoma 15 de origen paterno produce el SPW, sin embargo, la afección de los mismos genes del cromosoma materno provoca el Síndrome de Angelman, cuyas características fenotípicas son completamente diferentes. Su incidencia es de 1/10.000-30.000¹, afectando indistintamente a hombres y mujeres. En Chile, el año 2005, Cortés y cols², publicaron una caracterización clínica, genética y molecular de 45 pacientes evaluados en el Centro Diagnóstico del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (CEDINTA), demostrando que los criterios clínicos de Holm³, eran de utilidad y la distribución de las causas genéticas eran similares en nuestra población.

Tradicionalmente este síndrome es asociado a obesidad severa de muy difícil manejo. Sin embargo, pocos conocen las fases previas a esta obesidad durante las cuales es posible intervenir para lograr evitar o atenuar esta obesidad secundaria⁴⁻⁵.

Los individuos con este síndrome presentan una hipotonía severa a lo largo de toda su vida, pero transi-

tan a través de diferentes etapas nutricionales, partiendo con una importante dificultad alimentaria debida a una succión débil con el consecuente mal incremento ponderal y desnutrición secundaria y una completa apatía al ser alimentados. Posteriormente se inicia una fase de normalización en el apetito y paulatino incremento de peso y desarrollo de hiperfagia, con la consiguiente obesidad, frecuente y severa si no se toman medidas de prevención.

Otras características del síndrome son¹: talla baja, hipogonadismo/hipogonitalismo, hipogonadotropo más evidente en los hombres por la presencia de criptorquidia, apneas centrales, retraso del desarrollo psicomotor y alteraciones conductuales, dentro de las cuales se describen rigidez, pataletas o berrinches de difícil manejo, lesiones de piel por grataje y conductas obsesivas. Dentro de las alteraciones morfológicas más características se pueden nombrar: ojos almendrados, diámetro bifrontal angosto, labio superior delgado, saliva espesa, sequedad bucal, hipoplasia del esmalte, pies y manos pequeños, entre otras. Desde el punto de vista psiquiátrico los trastornos ansiosos, psicóticos y del espectro autista tienen correlación con el genotipo, siendo más frecuentemente descritos en los causados por disomía uniparental⁶.

En el año 2011 fueron descritas las fases nutricionales del SPW⁷, fruto de un estudio de seguimiento de 82 individuos con el síndrome y 84 de sus hermanos en el que se observó la historia natural con relación a parámetros clínicos, antropométricos, metabólicos y de laboratorio, correlacionándolos también con el uso de hormona de crecimiento. Se identificaron 7 fases nutricionales con 5 fases mayores y 2 subfases.

El conocer las fases nutricionales del síndrome, po-

sibilita analizar todos los fenómenos que ocurren antes de que esta obesidad se desarrolle y de esta manera, anticiparse e intentar modificar la historia natural de la enfermedad, previniendo o al menos atenuando, la obesidad severa por la que el síndrome es ampliamente conocido.

A continuación, se describen las fases nutricionales:

Fase 0 (prenatal): Estos niños nacen con peso 20-25% más bajo que sus hermanos sin el síndrome, pero no necesariamente hay retardo de crecimiento intrauterino; se describen movimientos fetales disminuidos durante el embarazo, no existiendo marcadores ultrasonográficos que permitan la sospecha diagnóstica prenatal.

Fase 1 a (0-9 meses): Las dificultades para alimentarse caracterizadas tanto como un trastorno de la succión y como de apatía para ser alimentados son predominantes. Suelen estar en rangos de desnutrición con compromiso de peso para la talla, considerando la talla baja genética, la cual se acentúa más hacia el segundo año. La gran mayoría de ellos requerirá al menos durante las primeras semanas de vida, alimentación por sonda nasogástrica o utilización de chupetes y técnicas especiales. El apoyo fonoaudiológico en esta etapa es esencial.

Fase 1b (9-25 meses): Comienzan a alimentarse con similitud a sus pares sin el síndrome, empiezan a crecer más cercanos a la mediana de la curva de crecimiento, sin manifestarse alteración de la saciedad.

Fase 2a (2,1 a 4,5 años): Esta fase precede a la hiperfagia y corresponde a un momento crucial en que los padres ya deberían haber instaurado medidas de prevención, educación y estimulación motora para prevenir la siguiente fase. Se describe un ascenso de peso para la talla, lo cual se correlaciona con un aumento de la masa grasa, considerando que siempre la masa muscular está disminuida.

La ocurrencia de lo anterior dependerá del grado de hipotonía, del inicio de la administración de hormona del crecimiento, así como también de las intervenciones terapéuticas instauradas como la kinesioterapia y terapia ocupacional. Este periodo es fácil detectarlo a través del seguimiento de la curva de crecimiento, con un salto desde bajo la mediana a sobre ésta.

Fase 2b (4,5 a 8 años): Persiste el aumento de peso sobre la talla y el aumento porcentual de masa grasa, pero ahora asociado a un paulatino aumento del apetito. Coincide con el ingreso al sistema preescolar por lo que la prevención y el poner en alerta de esto al sistema educativo es clave. En esta fase, el manejo conductual y la instauración de lo que llamamos seguridad alimentaria, será de beneficio relevante para que el niño no llegue a la obesidad mórbida.

Fase 3 (> 8 años): Estado de franca hiperfagia, empieza a mostrar un incremento en el interés por los alimentos, llanto, pataletas o berrinches relacionadas a la exposición visual, olfatoria o incluso sólo ante el hecho de escuchar hablar de comida.

Fase 4: Descrita en adultos, generalmente mayores, quienes dejan de tener un apetito insaciable, es decir, la hiperfagia cede, pero no muchos individuos llegan a esta etapa.

La fisiopatología exacta de la hiperfagia no está aun totalmente aclarada. Alteraciones a nivel hipotálamico de varias hormonas (hormona del crecimiento, hormonas tiroideas y hormonas sexuales) explicarían parte de su talla baja y composición corporal⁸. Sin embargo, otros estudios responsabilizan a la ghrelina, hormona intestinal que estimula el apetito y la lipogénesis, cuyos elevados niveles han sido demostrados previamente al inicio de la hiperfagia y cuyas fluctuaciones parecen estar muy relacionada a las fases nutricionales⁸. Recientes estudios han demostrado un posible rol del gen *snord116* en una maduración alterada de esta hormona⁹.

Por otro lado, en estudios de neuroimágenes se ha detectado sobreactivación del circuito de recompensa y disminución de la actividad inhibitoria en respuesta a la exposición a fotografías de alimentos¹⁰. El descontrol por comer y el apetito insaciable suele ser desencadenado por la visualización y olfato de alimentos, generando nerviosismo, agresividad y pataletas. Conductas como el robar, mentir, pelear, intercambiar dinero o incluso intercambio sexual para obtener comida, han sido descritos. También se han reportado frecuentemente ingesta de comida para mascotas o desde la basura. Por lo anterior estos individuos tienen más riesgo de ruptura gástrica, necrosis y muerte en relación a ingestas descontroladas¹¹.

El conocimiento de este síndrome ha ayudado mucho a entender cuáles son y cómo interactúan los diversos mecanismos que inciden en la génesis de la obesidad durante la niñez.

El objetivo de este trabajo es comunicar una serie de casos chilenos y reproducir las fases nutricionales en este síndrome con el objeto de educar y sensibilizar al pediatra y otros profesionales de la salud involucrados en su cuidado.

Pacientes y Método

Estudio de serie de casos en el que se revisaron registros clínicos de pacientes con SPW. La mayor parte de la información se obtuvo de los datos obtenidos durante la primera consulta, en la que se constataron datos demográficos (edad, sexo, lugar de residencia) y

relacionados al diagnóstico genético, así mismo como la información antropométrica (peso y talla) y de conducta alimentaria evaluada solo por interrogatorio clínico. Para la clasificación nutricional se utilizaron los referentes de la OMS, independiente de si estaba o no en tratamiento con hormona de crecimiento acorde a la Norma de Evaluación Nutricional del Ministerio de Salud (MINSAL)¹² y para categorizar adecuación de peso de nacimiento según edad gestacional se utilizó la curva de crecimiento chilena de Alarcón-Pitaluga¹³. Para evaluar las fases nutricionales se utilizó la clasificación de Miller (1a, 1b, 2a, 2b y 3) en la que se considera el crecimiento, la presencia de obesidad y conducta alimentaria⁷.

Se invitó a participar a todos los pacientes con diagnóstico genético confirmado de SPW que acudieron a control de Nutriología Pediátrica y del Adolescente en la Clínica Santa María durante el primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018. Los padres firmaron un consentimiento informado y si el individuo era mayor o igual de 13 años, además se solicitó un asentimiento informado. Estos documentos y el protocolo de investigación fueron previamente presentados y aprobados por el Comité Científico de Ética de la Clínica Santa María. Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas. Las variables categóricas se describieron usando distribución de frecuencias absoluta y relativa porcentual, y las variables cuantitativas usando promedio, desviación estándar y rango. Para evaluar la asociación entre variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher. Se utilizó el software Stata 13 y se consideró un nivel de significación de 0,05.

Resultados

Al momento del análisis un total de 24 pacientes que se encontraban en control en Nutriología en la Clínica Santa María aceptaron participar. Existió mayor frecuencia de hombres (67%). El rango etario fue amplio (0-37 años), correspondiendo en 83,3% a menores de 8 años. Sólo existió en control un paciente adulto (37 años). Ver tablas 1 y 2.

Diagnóstico

Todos los individuos contaron con diagnóstico genético que confirmó la sospecha clínica, habitualmente debida a una marcada hipotonía y/o dificultad secundaria para alimentarse. 87,5 % de ellos tuvieron diagnóstico precoz (durante el primer año de vida), siendo 16% durante el periodo neonatal. En un 20% hubo un test de metilación positivo lo que confirma el síndrome, pero no se logró determinar el defecto genético exacto. En un 50% se determinó una microdelección

y en un 25% una disomía uniparental, en un caso se detectó un defecto de los genes de la impronta (4%).

Estado y fase nutricional

Con respecto a los antecedentes perinatales, 33,3% (IC 15,6%-55,3%) de los pacientes fueron prematuros o menores de 37 semanas de edad gestacional, 50% tuvieron un bajo peso de nacimiento (< 2.500 g), ninguno de ellos pesó menos de 1.500 g y un 41,7%, fue catalogado como pequeño para la edad gestacional (PEG).

No se encontraron diferencias significativas al analizar la incidencia de PEG según los diferentes tipos moleculares ($p = 0,760$).

El 100% de los individuos requirió en algún momento del periodo neonatal, apoyo nutricional con sonda nasogástrica. Ninguno requirió gastrostomía.

En la tabla 3 se puede ver la distribución de aspectos nutricionales según los grupos etarios determinados por las fases nutricionales de Miller, observándose que todos los menores de 9 meses están fase I a o Ib, entre 9 y 25 meses hay mayor dispersión entre las fases 1a, 1b o 2, entre los 2,1 a 4,5 años un 43% está en fase 2a, en el grupo de 4,5 a 8 años un 40% en fase 2b y sobre los 8 años 75% de ellos está fase 3.

Así mismo, se puede ver la tendencia de un tránsito desde la desnutrición predominante en un 50% en menores de 9 meses hacia un grupo de sujetos divididos entre la eutrofia y la obesidad entre los 2, 1 y los 4,5 años y un 100% de sobrepeso y obesidad en el grupo mayor de 8 años.

Al realizar el test exacto de Fisher se encontró una asociación significativa entre la fase nutricional y el grupo etario, pero no entre el grupo etario y estado nutricional.

En el gráfico 1 se puede observar que, al aumentar la edad, la nube de puntos se desplaza de manera diagonal desde la esquina inferior izquierda (fases nutricionales más tempranas y estados nutricionales asociados con desnutrición) a la esquina superior derecha (fases nutricionales más avanzadas y estados nutricionales asociados a obesidad).

El 50% de los pacientes se encontraba en tratamiento con hormona de crecimiento al momento del ser evaluado. La edad del inicio y la duración de este tratamiento fue variable para cada individuo. No se encontraron diferencias significativas en la fase y estado nutricional entre pacientes con y sin tratamiento con hormona de crecimiento ($p = 0,461$), ni con los diferentes diagnósticos moleculares ($p = 0,76$).

Todos los individuos eran beneficiarios de algún tipo de terapia como kinesioterapia, fonoaudiología y terapia ocupacional, entre otras, sin embargo, la intensidad, regularidad y calidad de estas, fueron muy variables tanto individualmente como estacionalmente.

Tabla 1. Serie de casos con Síndrome de Prader-Willi

Paciente	Sexo	Edad (años)	Edad diagnóstica (meses)*	Tipo de afección genética**	Hormona de crecimiento	Fase nutricional	Estado nutricional***	Región de Chile
1	F	3	7	Defecto <i>imprinting</i>	NO	1b	SP	Metropolitana
2	M	4	2	Disomía uniparental	SI	2b	EU	Metropolitana
3	F	7	2	Disomía uniparental	SI	2b	RD	Araucanía
4	M	4	4	Disomía uniparental	SI	2a	RD	Metropolitana
5	M	1	1	Deleción	NO	1b	EU	Ñuble
6	F	4	1	Deleción	NO	2b	EU	Maule
7	F	37	24	Disomía uniparental	NO	3	SP	Metropolitana
8	F	16	3	No determinado	NO	3	SP	Metropolitana
9	M	3	0	Deleción	SI	2a	RD	Metropolitana
10	F	1	1	Deleción	SI	1a	D	Copiapó
11	F	9	2	Deleción	SI	3a	OB	Metropolitana
12	M	2	1	Disomía uniparental	SI	2a	SP	Metropolitana
13	F	7	5	Deleción	SI	2a	EU	Araucanía
14	M	2	2	No determinado	NO	1b	SP	Metropolitana
15	M	6	24	Deleción	NO	3	OB	Metropolitana
16	M	5	28	Deleción	NO	2a	OB	Metropolitana
17	F	2	0	Deleción	NO	1a	D	Metropolitana
18	M	2	1	Deleción	SI	1b	EU	De los Ríos
19	M	0	1	No determinado	NO	1a	D	De los Ríos
20	M	10	2	No determinado	SI	1a	SP	Metropolitana
21	M	3	3	Disomía uniparental	SI	2a	SP	Metropolitano
22	M	3	0	No determinada	NO	1a	RD	Los Lagos
23	M	0	1	Deleción	SI	1b	EU	Metropolitana
24	M	0	0	Deleción	NO	1a	RD	Metropolitana

F: femenino. M: masculino. *0: diagnóstico durante periodo neonatal. **No determinado, significa un test de metilación positivo, sin determinar el subtipo de alteración específica. ***D: desnutrición, RD: riesgo de desnutrición, EU: eutrofia, SP: sobrepeso, OB: obesidad. Fases nutricionales: Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet Part A. 2011; 155(5) 1040-49.

Discusión

En nuestra serie de pacientes fue posible reproducir parcialmente las fases nutricionales descritas por Miller y colaboradores tras un seguimiento de hasta 10 años de 82 individuos con SPW analizados en una red colaborativa norteamericana. El nuestro es un estudio de corte transversal y descriptivo, sin ser necesariamente una representación de la historia natural de la enfermedad. No obstante, se logra determinar una relación entre estado nutricional y grupo etario. En el futuro se pretende analizar los datos en forma prospectiva.

Varios factores confundentes pueden haber influido en la falta de correlación entre fase nutricional y grupo etario:

La cantidad de sujetos es considerablemente me-

nor, pero relevante para determinar tendencias en un país como Chile. Hasta nuestro conocimiento, no ha habido otro país en Latinoamérica en que se haya intentado reproducir la historia natural nutricional descrita en población norteamericana. Factores raciales pueden estar influyendo ya que la población estudiada por Miller era en un 90% de raza blanca, 5% negra y 5% hispana.

Para evaluar nutricionalmente a los individuos Miller y cols. utilizaron los estándares de la CDC, lo cuales representan población de los EE. UU., nosotros utilizamos los referentes de la OMS los cuales son los recomendados para la población chilena, por tener mayor similitud racial, entre otros factores.

La categorización en cada fase nutricional fue asignada según la historia clínica y las fases descritas por

Tabla 2. Descripción pacientes Síndrome de Prader-Willi (SPW) estudiados

Grupo etario		
0-9 meses	4	(16,7%)
9-25 meses	4	(16,7%)
2,1-4,5 años	7	(29,2%)
4,5-8 años	5	(20,8%)
> 8 años	4	(16,7%)
Sexo		
Mujer	8	(33,3%)
Hombre	16	(66,7%)
Prematuridad	8	(33,3%)
Peso de nacimiento (kg)	2.410	(2.072,5-2.855,0)
Adecuación a edad gestacional		
PEG	10	(41,7%)
AEG	13	(54,2%)
GEG	1	(4,2%)
Tratamiento con GH	11	(45,8%)
Diagnóstico genético		
No tiene	5	(20,8%)
Deleción paterna 15q11-q13	12	(50,0%)
Disomía Uniparental Materna	6	(25,0%)
Defectos de imprinting	1	(4,2%)
Fase nutricional		
1a	4	(16,7%)
1b	7	(29,2%)
2a	7	(29,2%)
2b	3	(12,5%)
3	3	(12,5%)
Estado nutricional		
Desnutrición	4	(16,7%)
Riesgo de desnutrición	2	(8,3%)
Eutrofia	8	(33,3%)
Sobrepeso	7	(29,2%)
Obesidad	3	(12,5%)

Variables categóricas: n (%), variables cuantitativas: mediana (percentil 25-percentil 75). Intervalo de confianza para la proporción de prematuridad: 33,3% (15,6%-55,3%). PEG: pequeño para edad gestacional; AEG: adecuado a edad gestacional; GEG: grande para edad gestacional. Fases Nutricionales, de: Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet Part A. 2011;155(5):1040-9.

Miller, por el mismo clínico con experiencia en el síndrome, lo que puede tener una cuota de subjetividad. No existen escalas específicas para categorizar al paciente, excepto el Cuestionario para hiperfagia de Dickens¹⁴, el cual en este estudio no fue utilizado.

En esta serie no se pudo acceder a estudios más precisos de composición corporal como podría ser la densitometría ósea (DEXA), factor que puede jugar un rol importante en la clasificación nutricional, dado que es conocida una composición de masa magra disminuida y masa grasa aumentada en estos individuos¹⁵.

En nuestra serie, sólo la mitad de los pacientes tuvo acceso a Hormona de Crecimiento, lo cual es probablemente elevado para Chile debido a su alto costo y falta de cobertura. Cada paciente inició tratamiento hormonal en diferentes etapas de su vida y no siempre fue mantenido en el tiempo, por lo que no fue posible analizar en profundidad este factor, los pacientes más jóvenes de nuestra serie la han recibido más precozmente en su vida, debido a que sólo recientemente han sido demostrados los beneficios en SPW no sólo para mejorar el crecimiento estatural, sino también para la mejoría de la composición corporal y la fuerza física, lo que se traduce en una mejor calidad de vida y una mejoría metabólica a largo plazo, demostrándose también mejoría significativa del desarrollo mental y cognitivo^{16,17}. Estos beneficios son tanto en niños con déficit de hormona como en los que no la tienen¹⁸. Por lo anterior, la selección de candidatos ya no se basa en demostrar su déficit.

Existen curvas de referencia de crecimiento para individuos con SPW con¹⁹ y sin²⁰ tratamiento con HC, que por los motivos expuestos y en función de poder comparar ambas poblaciones, no fueron utilizadas en este estudio para la evaluación nutricional.

En nuestra serie chilena se describe un mayor porcentaje de prematuridad (33%), bajo peso de nacimiento (50%) y pequeñez para la edad gestacional o PEG (41,7%) que lo descrito en la población general chilena siendo 7,8, 26,1%, cerca del 10%, respectivamente²¹.

Tabla 3. Distribución fase y estado nutricional según grupo etario en Síndrome de Prader-Willi

Variable		< 2 años	2 – 5 años	> 5 años	Valor-p*
Fase nutricional	1a	3 (50,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0,002
	1b	3 (50,0%)	4 (33,3%)	0 (0,0%)	
	2a	0 (0,0%)	5 (41,7%)	2 (28,6%)	
	2b	0 (0,0%)	2 (16,7%)	1 (14,3%)	
	3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (57,1%)	
Estado nutricional	Desnutrición	3 (50,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0,053
	Riesgo de desnutrición	1 (16,7%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	
	Eutrofia	2 (33,3%)	8 (66,7%)	2 (28,6%)	
	Sobrepeso	0 (0,0%)	1 (8,3%)	2 (28,6%)	
	Obesidad	0 (0,0%)	1 (8,3%)	3 (42,9%)	

*Test exacto de Fisher. Fases Nutricionales, de: Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet Part A. 2011;155(5):1040-9.

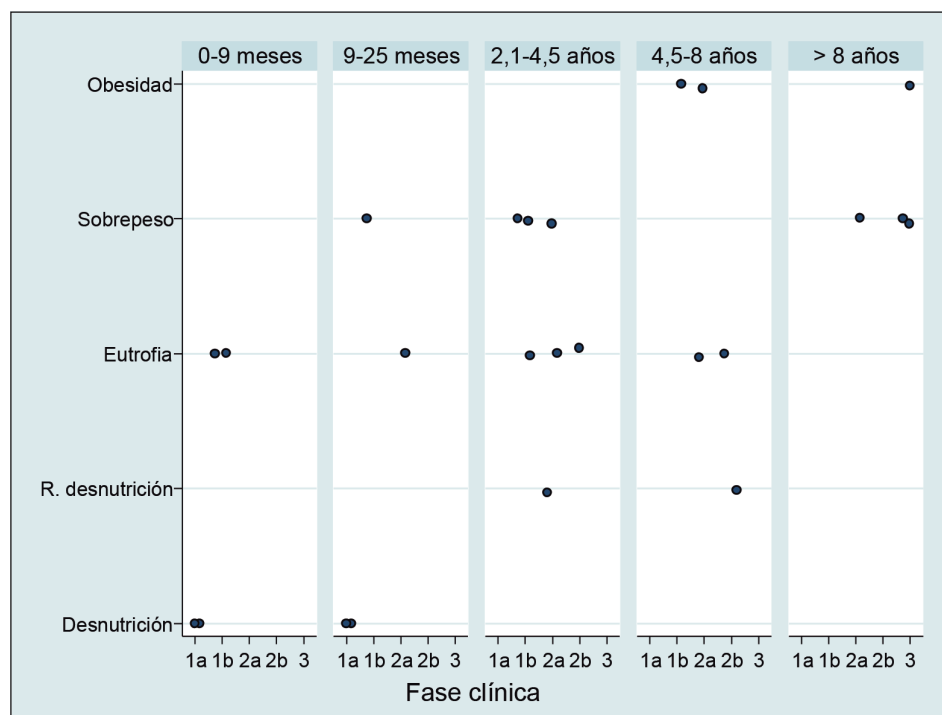


Gráfico 1. Relación entre fase clínica nutricional, estado nutricional y grupos etarios en Síndrome de Prader-Willi. Fases Nutricionales, de: Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet Part A. 2011;155(5):1040-9.

En su trabajo, Miller describe que los individuos con SPW tenían un peso de nacimiento y una edad gestacional significativamente menor a la de sus hermanos (2,8 versus 3,4 kg y 38,2 versus 39,2 semanas, respectivamente). Una cohorte retrospectiva multicéntrica italiana describió en promedio medio kilo menos en el peso de nacimiento de individuos con SPW comparados con sus pares sin el síndrome²². Así mismo, otro estudio multicéntrico estadounidense, describió una mayor incidencia de partos por cesárea (54%), 26% de nacimientos prematuros y un 34% de bajo peso de nacimiento²³.

Nuestros hallazgos permiten aportar con información local para poder advertir a los pediatras y nutricionistas chilenos y de la región, que esta enfermedad se caracteriza por una hipotonía marcada que transita a lo largo de la vida del individuo con una desnutrición que hay que tratar, luego por una eutrofia relativa, pues siempre existe una composición corporal particular caracterizada por un porcentaje de masa grasa aumentada y masa muscular disminuida, y si no se establecen medidas muy precoces y activas de prevención, se llega invariablemente al sobrepeso y a la obesidad severa^{24,25}.

El diagnóstico precoz y trabajo temprano en equipo transdisciplinario ha demostrado disminuir significativamente la duración de los días de hospitalización, los días de sonda alimentaria y la prevención de la obesidad a largo plazo²⁶.

Esperamos por lo anterior haber contribuido a ampliar el conocimiento sobre este síndrome.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

Agradecemos a los padres de la Asociación de Prader-Willi de Chile por la participación en este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(12):1249-63.
- Cortés MF, Alliende RMA, Barrios RA, Curotto LB, Santa María VL, Barraza OX, et al. Caracterización clínico-genético-molecular de 45 pacientes chilenos con síndrome de Prader Willi. *Rev Med Chil*. 2005;133(1):33-41.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91(2):398-402.
- Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ. A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(1):2-9.
- Lima VP, Emerich DR, Mesquita ML, et al. Nutritional intervention with hypocaloric diet for weight control in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome. *Eat Behav*. 2016;21:189-92.
- Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina E, Boer H, et al. The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51:32-42.
- Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155(5):1040-9.
- Heymsfield SB, Avena NM, Baier L, et al. Hyperphagia: Current concepts and future directions proceedings of the 2nd International Conference on Hyperphagia. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22 Suppl 1:S1-S17.
- Tauber M, Coupaye M, Diene G, Molinas C, Valette M, Beauloye V. Prader-Willi syndrome: A model for understanding the ghrelin system. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(7):e12728. doi:10.1111/jne.12728.
- Miller JL, James GA, Goldstone AP, et al. Enhanced activation of reward mediating prefrontal regions in response to food stimuli in Prader-Willi syndrome [published correction appears in *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(8):912].
- Stevenson DA, Heinemann J, Angulo M, et al. Gastric rupture and necrosis in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(2):272-4.
- Patrones de crecimiento para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes, desde el nacimiento hasta los 19 años de edad. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/patrones-de-crecimiento-para-la-evaluacion-nutricional-de-ninos-ninas-y-adolescentes-desde-el-nacimiento-hasta-los-19-anos-de-edad> (Última entrada 29 de julio de 2020).
- Milad M, Novoa JM, Fabres J, Samamé MM, Aspillaga C. Recomendación sobre Curvas de Crecimiento Intrauterino. *Rev Chil Pediatr*. 2010;81(3):264-74.
- Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(7):1816-26.
- Reus L, Zwarts M, Van Vlimmeren LA, Willemsen MA, Otten BJ, Nijhuis-Van der Sanden MW. Motor problems in Prader-Willi syndrome: a systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):956-69.
- Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, et al. Growth Hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi Syndrome: An RCT. *Pediatrics* 2014;134(6):e1619-27.
- Tauber M, Diene G, Molinas C. Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018;16(Suppl 1):91-9.
- Passone CGB, Franco RR, Ito SS, et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open* 2020;4(1):e000630. Published 2020 Apr 29. doi:10.1136/bmjpo-2019-000630.
- Butler MG, Lee J, Cox DM, et al. Growth Charts for Prader-Willi Syndrome During Growth Hormone Treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55(10):957-74.
- Butler MG, Lee J, Manzardo AM, et al. Growth charts for non-growth hormone treated Prader-Willi syndrome [published correction appears in *Pediatrics*. 2015;135(5):946]. *Pediatrics* 2015;135(1):e126-e135.
- Guía Perinatal 2015. En www.minsal.cl. Última entrada el 12/08/2020.
- Salvatoni A, Moretti A, Grugni G, et al. Anthropometric characteristics of newborns with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179(10):2067-74.
- Singh P, Mahmoud R, Gold JA, et al. Multicentre study of maternal and neonatal outcomes in individuals with Prader-Willi syndrome. *J Med Genet*. 2018;55(9):594-8.
- Rubin DA, Duran AT, Haqq AM, Gertz ER, Dumont-Driscoll M. Changes in cardiometabolic markers in children with Prader-Willi syndrome and non-syndromic obesity following participation in a home-based physical activity intervention. *Pediatr Obes*. 2018;13(11):734-43.
- Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4):207-44.
- Bacheré N, Diene G, Delagnes V, Molinas C, Moulin P, Tauber M. Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants. *Horm Res*. 2008;69(1):45-52.