

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“EXPERIENCIA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SILVER RUSSELL EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM”**

**HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD  
EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**M.C. MARÍA DEL PILAR GUTIÉRREZ MORENO**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**E. EN P. ARTURO AYALA ESTRADA**

**CO- DIRECTOR DE TESIS:**

**M. EN C. MÓNICA DENNISE MARTÍN DE SARO**

**REVISORES:**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021**

## **RESUMEN**

### **Introducción**

El síndrome de Silver-Russell (SSR) es una enfermedad poco frecuente, pero bien reconocida, asociado con el retraso del crecimiento prenatal y posnatal. El síndrome descrito en 1953 por Silver en dos niños pequeños al nacimiento con retraso del desarrollo y asimetría corporal. Price delineó los criterios diagnósticos, describiendo a niños con bajo peso al nacer, talla baja, alteraciones faciales características y asimetría corporal.

### **Objetivo**

Describir la experiencia sobre el diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Silver Russell en el Hospital Materno Infantil ISSEMYM.

### **Metodología**

Se realizó un estudio retrospectivo de serie de casos, observacional, descriptivo y transversal donde se evaluó cada uno de los expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Silver Russell.

### **Resultados**

Se identificaron 8 pacientes con síndrome de Silver Russell que, de acuerdo a los criterios clásicos, 6 cumplen con criterios nuevos de Netchine-Harbison siendo dos pacientes candidatos a estudio genético. Todos los pacientes ya tratados con hormona de crecimiento se encuentran creciendo a  $> -2$  DE.

### **Conclusión**

Tenemos una institución privilegiada con accesos a importantes recursos diagnósticos, en México en general los estudios moleculares no son accesibles y no somos la excepción; a pesar de ello la clínica bien aplicada nos permite el diagnóstico y tratamiento adecuado de esta patología. En esta institución nos encontramos alineados a las guías en cuanto al diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

### **Palabras clave**

Síndrome de Silver Russell, Pequeño para la edad gestacional, Hormona de crecimiento.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Silver-Russell syndrome (SRS) is a rare but well recognized disease associated with prenatal and postnatal growth retardation. The syndrome described in 1953 by Silver in two young children at birth with developmental delay and body asymmetry. Price outlined the diagnostic criteria, describing children with low birth weight, short stature, characteristic facial changes, and body asymmetry.

### **Objective**

Describe the experience on the diagnosis and treatment of Silver Russell Syndrome at the ISSEMYM Maternal and Child Hospital.

### **Methodology**

An observational, descriptive and cross-sectional case series study was conducted where each of the records of patients with a diagnosis of Silver Russell syndrome was evaluated.

### **Results**

Eight patients with Silver Russell syndrome were identified who, according to the classic criteria, 6 meet the new Netchine-Harbison criteria, with two patients being candidates for genetic study. All patients already treated with growth hormone are growing to  $> -2$  SD.

### **Conclusion**

We have a privileged institution with access to important diagnostic resources, in Mexico in general molecular studies are not accessible and we are not the exception; In spite of this, the well-applied clinic allows us the proper diagnosis and treatment of this pathology. In this institution we are aligned with the guidelines regarding the diagnosis and treatment of patients.

### **Keywords**

Silver Russell Syndrome, Small for Gestational Age, Growth Hormone.

## ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	16
MÉTODO.....	17
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	26
ORGANIZACIÓN.....	27
PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.....	28
RESULTADOS .....	29
DISCUSIONES.....	35
CONCLUSIÓN.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS.....	44

## **ANTECEDENTES**

### **TALLA BAJA**

La talla baja constituye uno de los principales motivos de consulta en Pediatría y por ende en Endocrinología Pediátrica. De ahí la importancia de efectuar una correcta valoración del crecimiento y desarrollo del niño que permita una adecuada orientación diagnóstica y terapéutica. <sup>1</sup>

Se define talla baja cuando la estatura se encuentra por debajo de - 2 desviaciones estándar de la media, o bien por debajo del percentil 3 en las tablas correspondientes para la edad y género del niño. El concepto de falla en el crecimiento engloba también a aquellos niños con una velocidad de crecimiento baja de forma sostenida, es decir una velocidad de crecimiento inferior al percentil 25. El concepto talla baja incluye tanto aquellos niños con talla baja patológica como aquellos que presentan talla baja considerada como variante de la normalidad.

La falla de crecimiento no debe confundirse con talla baja, la primera está asociada con deficiencia en la ganancia de peso más que del crecimiento lineal, si bien la falla de crecimiento puede asociarse a talla baja o a una disminución de la velocidad de crecimiento, representa básicamente la dificultad de ganancia ponderal y secundariamente una alteración en el crecimiento lineal. <sup>2</sup>

### **EL CRECIMIENTO Y SU EVALUACIÓN**

El crecimiento es un proceso complejo en el cual intervienen diversos factores y es uno de los mejores indicadores del estado de salud del niño. De hecho, el retraso en el crecimiento puede ser la primera manifestación de distintos procesos patológicos subyacentes, tanto congénitos como adquiridos. Para la valoración de la talla deberemos considerar los distintos factores que intervienen e interaccionan en su correcto desarrollo:

- Factores endógenos: genéticos (talla diana, patrón de desarrollo y maduración), hormonales, étnicos, metabólicos y receptividad de los tejidos diana.
- Factores exógenos: nutritivos, afectivos, ejercicio (la práctica regular de ejercicio adecuado es beneficioso).

De este modo, la talla adulta se verá influenciada por la interacción de estos factores y aunque esta estará condicionada genéticamente, la expresión de esta potencialidad dependerá del estado de salud y nutrición del niño.

El crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no lineal, distinguiéndose tres fases en la etapa postnatal:

1. Lactancia: caracterizada por un crecimiento rápido durante los dos primeros años de vida.
2. Infancia: caracterizada por una velocidad relativamente constante de alrededor de 5-7 cm por año.
3. Pubertad: caracterizada por un estirón puberal entre 8-12 cm al año, dependiendo del género. La valoración del crecimiento se basa en el análisis de los cambios que se producen a lo largo del tiempo, en el tamaño, la forma y la composición del organismo.

Se trata de un proceso tan complejo que es imposible estudiarlo con precisión en su totalidad. Por eso, para evaluar los aspectos más importantes se ha seleccionado un conjunto de parámetros o, denominados indicadores de crecimiento cuyo análisis permite hacer una estimación aproximada de la forma en que se producen los cambios somáticos. También es fundamental la valoración del nivel de desarrollo o grado de madurez alcanzado para obtener una idea aproximada de la “edad biológica”.<sup>1</sup>

Dentro de la clasificación de talla baja se encuentra:

- Talla baja idiopática: que hace referencia a todas aquellas condiciones de talla baja en la que desconocemos la causa de la misma y que, además, cumplen los siguientes criterios: longitud y peso del recién

nacido normal para la edad gestacional, proporciones corporales normales, ausencia de enfermedad crónica, orgánica, endocrinopatía o trastornos psicoactivos, nutrición adecuada y un tiempo de crecimiento o maduración que puede ser normal o lento.

- Talla baja patológica: que engloban todas las causas conocidas que pueden ocasionar efectos negativos en la evolución normal de la talla. Se pueden subclasificar en función del análisis de las proporciones corporales, que nos orientará hacia la etiopatogenia, distinguiendo aquellos niños con talla baja y proporciones normales (armónicas) de los segmentos corporales de los que presentan talla baja con proporciones corporales inadecuadas (disarmónicas).

Tomado en cuenta el tema del que se hablara se engloba la talla baja patológica dentro de la cual se encuentra: retraso del crecimiento intrauterino, el niño pequeño para edad gestacional, síndromes dismórficos y cromosomopatías.<sup>3</sup>

Se denomina peso bajo para la edad gestacional como el feto que no alcanza algún parámetro biométrico o un valor de peso fetal estimado para la edad gestacional determinada. Siendo el punto de corte más utilizado para establecer el límite normal bajo el percentil 10, por lo que todo paciente que se encuentre debajo del percentil 10 se encontrara con bajo peso para la edad gestacional.<sup>(4)</sup> Así mismo encontrándose entre el percentil 3 y 10.<sup>4</sup>

Se denomina restricción del crecimiento intrauterino como la condición por la cual un feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento. Un elemento fundamental para formular el diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino es el cálculo adecuado de la edad gestacional. La utilización de resistencia en arteria cerebral media (ACM), la relación cerebro/placentario (ACM/AU), arterias uterinas y crecimiento fetal bajo el percentil 3, permite mejorar la identificación de las verdaderas restricciones del crecimiento intrauterino, es decir, aquel grupo de fetos bajo el percentil 10

que tienen resultado perinatal adverso; definiéndose así todo paciente en el cual existe doppler alterado o curva de crecimiento debajo del percentil 3. <sup>5</sup>

## **SÍNDROME DE SILVER RUSSELL**

El síndrome de Silver-Russell (SSR) es una enfermedad poco frecuente, pero bien reconocida, asociado con el retraso del crecimiento prenatal y posnatal. <sup>(5,6,7)</sup> El síndrome descrito por primera vez por Silver en 1953 en dos niños pequeños al nacimiento con retraso del desarrollo y asimetría corporal. En 1964 Russell publico una serie de cinco pacientes similares con alteraciones faciales. Patton acuñó el nombre de Silver Russell y posteriormente Price delinea los criterios diagnósticos. Describiendo un subconjunto de niños con bajo peso al nacer, talla baja posnatal, las distintas presentaciones faciales características y asimetría corporal. <sup>3,4,5,6,7</sup>

Casi todos los niños con SSR nacen pequeños para la edad gestacional. La etiología del retraso del crecimiento intrauterino y lo pequeños para la edad gestacional es extremadamente heterogénea. Los niños con SSR pueden distinguirse de aquellos con retraso en el crecimiento intrauterino idiopático o pequeño para la edad gestacional y del crecimiento posnatal por la presencia de otras características dentro de las cuales se encuentran macrocefalia relativa, frente prominente, asimetría del cuerpo y dificultades para la alimentación. <sup>8,9</sup>

A nivel mundial la incidencia en el 2015 en un estudio en estonia reporto de 1:30.000 a 1:100.000 teniendo aproximadamente una incidencia de 1:70.000 para casos molecularmente confirmados. <sup>10</sup>

Una causa molecular subyacente puede ser actualmente identificada en alrededor de 60% de los pacientes con diagnóstico clínico de Silver Russell.

11

Las causas genéticas del SSR son complejas y resultan en la regulación anormal de varios genes que controlan el crecimiento. Las regulaciones anormales se presentan en regiones específicas del cromosoma 7 y el



cromosoma 11. Los mecanismos subyacentes más comunes son la pérdida de metilación en el cromosoma 11p15 (visto en el 30-60% de los pacientes) y disomía materna para el cromosoma 7 (visto en 5-10% de los pacientes). Sin embargo, la etiología molecular sigue siendo desconocida en una proporción sustancial de pacientes.<sup>10,11,12,13</sup>

El SSR es actualmente un diagnóstico clínico basado en una combinación de rasgos característicos. Las pruebas moleculares pueden confirmar el diagnóstico en torno al 60% de los pacientes con diagnóstico clínico. Las pruebas moleculares permiten la estratificación de los pacientes con SSR en subgrupos. Sin embargo, las investigaciones moleculares son negativas en una proporción notable de pacientes con características clínicas de SSR. Para estos pacientes, un diagnóstico clínico permitirá el acceso a grupos de apoyo adecuados, el tratamiento (incluyendo GH) y nuevas investigaciones sobre la incidencia subyacente, la historia natural y la etiología del fenotipo SSR.<sup>14</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

### Sistema de puntuación clínica Netchine-Harbison

Único sistema de puntuación para el diagnóstico de Silver Russell propuesto en el 2015. Tiene una sensibilidad de 98%, con un valor predictivo negativo de 89%, lo que da un alto grado de confianza en que los pacientes que tienen menos de cuatro de los seis criterios clínicos para el diagnóstico son realmente afectados por el síndrome. Tiene una especificidad baja de 36% que podría dar lugar a resultados falsos positivos cuando el diagnóstico se basa sólo en los hallazgos clínicos. Macrocefalia relativa al nacer (definida como una circunferencia de la cabeza al nacer  $\geq 1,5$  SDS por encima del peso al nacer y / o longitud SDS) y la frente prominente son las dos características en NH-CSS que mejor distingue los pacientes con SSR y los pacientes pequeños para la edad gestacional que no tienen Silver Russell.<sup>14</sup> (ver anexo1)

El diagnóstico clínico se considera si en la puntuación de los pacientes hay al menos cuatro de los criterios del sistema de puntuación clínica Natchine-Harbison. Si todas las pruebas moleculares son normales y diagnósticos diferenciales se han descartado, los pacientes que obtuvieron menos de cuatro criterios donde se incluyen tanto frente prominente y macrocefalia relativa deben ser diagnosticados como síndrome de Silver-Russell clínico.

Para mantener la confianza en el diagnóstico clínico si la prueba molecular es normal, se recomienda que sólo los pacientes anotando menos de cuatro de los seis criterios, incluyendo tanto la frente prominente y macrocefalia relativa, debe ser diagnosticado como “Síndrome de Silver Russell clínico”.

Además de los seis rasgos clínicos de la puntuación clínica de Natchine-Harbison, hay una serie de rasgos clínicos que son comunes en pacientes con SSR que no son exclusivas. (ver anexo 2) <sup>14</sup>

## **DIAGNÓSTICO MOLECULAR**

Un resultado de prueba positivo molecular proporciona confirmación útil del diagnóstico clínico. Este resultado también permite la estratificación en un diagnóstico clínico. Este resultado también permite la estratificación en un subgrupo molecular específica que, a su vez, puede ayudar a guiar el manejo apropiado. Sin embargo, muchos pacientes son referidos para la prueba molecular con pocas características de SSR o características atípicas, que conduce a rendimientos de diagnóstico bajas e incurre en gastos innecesarios. Por lo tanto, se describe diagrama de flujo para el diagnóstico de Síndrome de Silver Russell. <sup>14</sup> (ver anexo 3)

Se describe que para la prueba molecular debe haber al menos tres o más de los seis criterios, menor que la necesaria para un diagnóstico clínico de SSR que requiere cuatro o más de los seis criterios. <sup>14</sup>

### Cromosoma 11p15

El síndrome de Silver Russel está asociado con anomalías moleculares de cromosoma 11p15.5, que contiene dos dominios de impronta, fuertemente implicado en el SSR. <sup>15</sup>

### Cromosoma 7

De las personas con Síndrome de Silver Russell, menos del 10% tiene disomía. Se cree que el fenotipo de SSR, es resultado de la expresión alterada de un gen o genes reguladores del crecimiento. Los principales genes candidatos de SSR en el cromosoma 7 son *GRB10* (7p12.1) y *MEST* (7q32). <sup>16,17,18</sup>

Si se llega a realizar la prueba de ambos (11p15 y el cromosoma 7) y llegan a ser negativas, existen pruebas moleculares adicionales que se han considerado.

Se han descrito más de 30 diferentes patógenos para la variedad de número de copias en pacientes con sospecha de SSR. Los pacientes con esta variedad de número de copias por lo general tienen retraso severo en el desarrollo y /o discapacidad intelectual, que es lo que normalmente encontramos en el síndrome.

### Anomalías en el cromosoma 14q32

Las anomalías moleculares en el locus impreso metilado por vía paterna en el cromosoma 14q32 presenta microdeleciones e hipometilación de genes. <sup>(14)</sup> La verdadera incidencia de anomalías en el cromosoma 14q32 en pacientes que cumplen los criterios de la escala de NH-CSS para el diagnóstico sigue siendo desconocida.

Mutaciones en los genes *CDKN1C* y *IGF2* son los genes codificadores en el cromosoma 11p15 que son los responsables para las anomalías de crecimiento en el síndrome de Silver Russell.

Los pacientes con alteraciones en el 11p15 tienden a tener una longitud inferior al nacimiento y peso, asimetría corporal más frecuente y anomalías congénitas más frecuentes que los pacientes con alteraciones en el cromosoma 7. Los problemas neurocognitivos son más frecuentes en pacientes con alteraciones en el cromosoma 7 que en alteraciones en el 11p15. <sup>19,20,21,22</sup>

### La alimentación temprana y el apoyo nutricional

El recién nacido típico con síndrome de Silver Russell, es pequeño para la edad gestacional y después del nacimiento, debido a la falta del apetito, dificultades para la alimentación y problemas gastrointestinales, la desviación estándar cae por debajo de la longitud para la edad. Con el tiempo la falla progresiva de crecimiento puede dar lugar a un déficit de longitud relacionado con calorías. <sup>14</sup>

Las dificultades de alimentación y la falta de crecimiento son considerablemente más frecuentes en pacientes con SSR que en niños pequeños para la edad gestacional sin SSR. La incapacidad para prosperar en niños con SSR probablemente se deba a una combinación de factores, que incluyen dificultades de alimentación (falta de apetito, problemas en la mecánica de la deglución y la ingesta baja en calorías resultante), así como problemas gastrointestinales funcionales y estructurales. Los problemas digestivos o la desnutrición ocurren en más del 70% de los pacientes con SSR, incluido el reflujo gastroesofágico grave en el 55%, que a menudo resulta en vómitos persistentes después del año de edad. El estreñimiento también es común, particularmente después de los dos años de edad.

Los principales objetivos terapéuticos en niños con SSR son el aporte nutricional, la prevención de hipoglucemia, y la recuperación del déficit de talla o peso causado por la falta de calorías, que debería solventarse antes de comenzar el tratamiento con GH.

Los niños con Síndrome de Silver Russell normalmente tienen poca masa muscular y suelen tener un bajo peso para la talla. Puede ser difícil establecer una relación peso/ talla o IMC adecuado por tal razón su diana depende de la masa muscular.

Los objetivos sugeridos para niños de 2 a 4 años de edad que se preparan para la terapia con hormona de crecimiento son peso en la puntuación de Waterloo de 75-85%, del percentil 50 para la talla o índice de masa corporal de 12 a 14 kg/m<sup>2</sup>sc.

A todos los pacientes se debe realizar serie esófago gastroduodenal para valoración de vaciamiento gástrico, reflujo gastroesofágico, así mismo investigar estreñimiento. Se debe evitar la alimentación por sonda nasogástrica en pacientes capaces de comer. En caso de dificultades extremas a la alimentación o reflujo gastroesofágico se debe considerar la alimentación enteral por gastrostomía con o sin funduplicatura para evitar las hipoglucemias y/o la desnutrición. En caso de alimentación enteral prevenir el aumento de peso excesivo ya que se puede asociar a alteraciones metabólicas en la edad adulta.<sup>14</sup>

### Prevención de hipoglucemias

Los niños con SSR, particularmente aquéllos con menos de 5 años, tienen un tamaño desproporcionado del cerebro en relación al cuerpo, baja masa muscular y hepática, y problemas de alimentación. Todo ello conlleva un mayor riesgo de hipoglucemia en ayunas y sus consecuencias neurocognitivas. La hipoglucemia generalmente ocurre durante la noche, mientras el niño duerme, y sin síntomas visibles. La incidencia de hipoglucemia en estos niños es de aproximadamente 27%.

En estos niños la presencia de cetonas es detectable antes de la hipoglucemia causada por el ayuno, actividad o enfermedad, por lo tanto, la monitorización de los niveles de cetonas en orina mediante tiras reactivas puede ser efectiva para predecir la hipoglucemia y nos ayuda a determinar

un tiempo de ayuno seguro. La hipoglucemia nocturna puede prevenirse añadiendo polímeros de glucosa para niños menores de 10 meses o fécula de maíz cruda en mayores de 10 meses y niños a la última comida de la tarde.

En los casos severos de hipoglucemia donde otras causas han sido excluidas y otras alternativas son ineficaces, se puede tomar en cuenta el uso temprano de terapia con hormona de crecimiento para apoyar las fuentes de glucosa (aumento en la masa muscular y gluconeogénesis) y o colocación de gastrostomía o yeyunostomía.<sup>15</sup>

#### Tratamiento con hormona de crecimiento

El síndrome de Silver Russel se asocia a una talla adulta significativamente baja, los estudios la describen como de 151 a 154 cm en varones no tratados y 139 a 147 cm en mujeres no tratadas (alrededor de -3 desviaciones estándar). La mayoría de los niños con síndrome de Silver Russel cumplen criterios para el tratamiento con hormona de crecimiento.<sup>14</sup>

El déficit de hormona de crecimiento no es frecuente en este síndrome y el test de estímulo con hormona de crecimiento puede ser utilizado ya que se ha encontrado que los niños que nacen pequeños para la edad gestacional sin déficit de hormona de crecimiento responden de manera similar al tratamiento con hormona de crecimiento que aquellos pacientes pequeños para la edad gestacional con déficit de hormona de crecimiento, sin embargo, no es útil.<sup>24</sup>

En ensayos clínicos para el tratamiento con hormona de crecimiento en niños pequeños para la edad gestacional se ha encontrado un resultado satisfactorio mostrando un aumento en la talla estimada adulta de 7-11 cm. La media de ganancia de altura total varió de 1.2 a 1.4 SDS para las dosis de GH de 35-70 mg / kg por día.<sup>25</sup>

Los beneficios adicionales del tratamiento con hormona de crecimiento incluyen el aumento del apetito, aumento de la masa magra y la fuerza

muscular, lo que puede conllevar a una mejor movilidad y reducción de los periodos de hipoglucemia. <sup>24</sup>

Para la mayoría de los niños con Síndrome de Silver Russell, un aumento en la velocidad de crecimiento de  $\geq 3$  cm por año es el límite inferior de un rango de respuesta eficaz. La respuesta de crecimiento depende de la edad del paciente, la dosis de GH, déficit de altura, tasa de aumento de peso y problemas tales como enfermedades recurrentes y la escoliosis.

Debe iniciarse el tratamiento con hormona de crecimiento a la edad de 2 a 4 años siendo la adecuada para la mayoría de los pacientes, empezando con una dosis aproximadamente de 35 mg/kg por día. Se debe terminar la terapia con hormona de crecimiento cuando la velocidad de crecimiento es menor de 2 centímetros por año durante un periodo de 6 meses y cuando la edad ósea es mayor de 14 años en pacientes femeninos y mayor de 17 años en pacientes masculinos.

Se debe monitorizar niveles de IGF-1 al menos anualmente durante el tratamiento con hormona de crecimiento. <sup>14</sup>

#### Edad ósea adelantada y pubertad

Al inicio la edad ósea de un paciente con síndrome de Silver Russell está atrasada, esto quiere decir que la edad ósea es menor a la cronológica. Posteriormente se acelera siendo esta mayor que la edad cronológica. Este adelantamiento óseo conlleva a un menor tiempo de crecimiento, por lo tanto, la altura final es menor a la predicha inicialmente. Por lo general los niños experimentan este adelantamiento de la edad ósea sobre los 8 o 9 años, pudiendo ocurrir mucho antes, sobre todo los niños con IMC más altos. En los niños con síndrome de Silver Russell, especialmente aquellos con afección en cromosoma 11p15, la adrenarquia puede empezar antes y progresar rápidamente.

La pubertad precoz acelera el adelantamiento de la edad ósea, por lo que disminuye el pico de crecimiento puberal. Como consecuencia la altura final del adulto es menor que la inicialmente predicha. <sup>26</sup>

El problema que ocurre con la adrenarquia y la pubertad precoz es que pueden acortar el tiempo en el que un niño puede ser tratado de forma electiva con hormona de crecimiento.

Se han mostrado estudios que sugieren que el uso combinado de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (empezando al comienzo de la pubertad y continuando al menos dos años) junto al tratamiento con hormona de crecimiento, mejora la talla final en estos pacientes. <sup>14</sup>

#### Complicaciones metabólicas a largo plazo

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional tienen un mayor riesgo de presentar problemas de salud en la edad adulta, incluyendo enfermedad coronaria cardiaca, hipertensión, dislipidemia a expensas de hipercolesterolemia, resistencia a la insulina y obesidad (síndrome metabólico). Esto es más frecuente en niños que tienen una recuperación de ganancia de peso acelerada y desproporcionada.

La resistencia a la insulina se vuelve más clásico en los grupos de edad de la pubertad o postpúberes con elevación de los niveles de glucosa en ayuno y posiblemente el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. <sup>27</sup>

El tratamiento con hormona de crecimiento parece tener efectos metabólicos en los niños pequeños para la edad gestacional, sin embargo, a largo plazo hay efectos positivos en niños dentro de los cuales se encuentran aumento de la masa grasa, disminución de la presión sanguínea y mejora del perfil lipídico. <sup>28</sup>

Los niños con Síndrome de Silver Russell con afección en el cromosoma 11p15; presentan mayor riesgo de síndrome metabólico debido a su baja masa muscular y niveles elevados IGF1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1). <sup>14</sup>



### Problemas neurocognitivos

El retraso neuromotor y del habla son frecuentes en niños con Síndrome de Silver Russell, por lo que las terapias de intervención temprana son esenciales. El retraso neuromotor puede estar relacionado con su baja masa muscular y su macrocefalia relativa. En los pacientes con afección en el cromosoma 7 experimentan dispraxia verbal y retraso en el desarrollo global, así como los trastornos de espectro autista.<sup>14</sup>

### Problemas ortopédicos

Los problemas ortopédicos asociados con el Síndrome de Silver Russel incluyen asimetría del cuerpo, escoliosis, displasia de cadera y otras alteraciones menores en manos y pies. (Tabla 2).

La asimetría de las extremidades puede afectar los brazos, piernas o ambos. La presencia de escoliosis se ha descrito en 9-36% de los pacientes con síndrome de Silver Russell.<sup>14</sup>

### Problemas maxilofaciales.

El síndrome de Silver Russel se caracteriza por presentar desproporción cráneo facial, lo que resulta en una cara de apariencia triangular y frente prominente. También es frecuente la micrognatia. También pueden presentar una barbilla pequeña y puntiaguda, y sobre mordida debido a que su mandíbula inferior tiende a crecer más despacio. El apiñamiento dental es frecuente, sobre todo en mandíbula inferior.

Los niños con Síndrome de Silver Russell y afección del 11p15 pueden presentar insuficiencia velo faríngea, ocasionando voz nasal. La otitis media es frecuente debido a las malformaciones cráneo faciales que presentan estos pacientes.

La intervención de ortodoncia en estos niños puede ayudar a normalizar la función oro faríngea, la apariencia facial y mejoría en cuando a los cuadros de otitis.<sup>14</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A nivel mundial la estimación de la incidencia del Síndrome de Silver Russell es de 1 en 30,000 a 1 en 100,000. El diagnóstico puede ser difícil ya que la condición varía ampliamente en la gravedad de los individuos afectados y muchas de las características son inespecíficas.

En el Hospital Materno Infantil ISSEMyM se registran en promedio 3245 nacidos vivos por año. Por parte de la clínica de medicina materno fetal, la restricción del crecimiento intrauterino se diagnostica en 3% y al momento del nacimiento se reportan aproximadamente 7.5% de nacidos con bajo peso para la edad gestacional. la incidencia de talla baja en la población es del 5%, de estos pacientes hasta el 6% son de origen sindrómico, incluyendo el Síndrome de Silver Russell.

De todos los niños que nacen pequeños para la edad gestacional, con restricción del crecimiento intrauterino, cierta cantidad pueden llegar a presentar SSR y debido a que existe una guía de diagnóstico y manejo para estos niños, es importante detectarlos de forma temprana.

En México no existe reporte de la incidencia de este síndrome. actualmente, en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM tenemos 8 niños con el diagnóstico de síndrome de Silver Russell y muchos diagnosticados antes del nacimiento con retraso en el crecimiento intrauterino y al nacimiento con bajo peso. Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la experiencia sobre el diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Silver Russell en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM?

## **JUSTIFICACIONES**

### **Científico Académicas**

Se realizó este protocolo con el fin de determinar la experiencia que tenemos en la institución con los pacientes con el síndrome de Silver Russel y determinar si la nueva clasificación excluye o incluye nuevos pacientes de acuerdo con la escala clínica que se publica con el nuevo consenso.

Nos benefició en saber realizar una sospecha y poder canalizar oportunamente a los pacientes con sospecha al servicio de endocrinología pediátrica y Genética para un diagnóstico oportuno y poder iniciar tratamiento y seguimiento.

### **Político Administrativas**

El diagnóstico temprano en los pacientes nos permitirá realizar manejo oportuno de las comorbilidades mejora de la calidad de vida del paciente y de los costos de la atención.

## **OBJETIVOS**

### **General**

- Describir la experiencia sobre el diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Silver Russell en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM

### **Específicos**

-Identificar la incidencia del Síndrome de Silver Russell en el Hospital ISSEMYM Materno Infantil

-Determinar el número de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Silver Russell que persisten con el diagnóstico posterior a ser evaluados por los nuevos criterios de Natchine-Harbison

-Identificar el género en el que se presenta con mayor frecuencia el Síndrome de Silver Russell

-Identificar la edad más frecuente al momento del diagnóstico

-Determinar cómo se realizó el diagnóstico en los pacientes que se encuentran registrados

-Describir el seguimiento multidisciplinario con el que se encuentran los pacientes.

-Determinar cuáles son las comorbilidades más frecuentes en niños con síndrome de Silver Russell

-Describir cómo se realizó el diagnóstico de la comorbilidad más frecuente

## MÉTODO

### Tipo y diseño de estudio.

Serie de casos, observacional, descriptivo y transversal.

### Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Género</b>	Condición orgánica que distingue los machos de las hembras	Masculino Femenino	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad en años	Cuantitativa discreta	Razón
<b>Bajo peso para la edad gestacional</b>	Recién nacido con peso al momento del nacimiento debajo del percentil 10 (p3-10)	Si (peso al nacer >p3 y <p10), no (peso al nacer>p10)	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Retraso en el crecimiento intrauterino</b>	Feto cuya curva de crecimiento se encuentra por debajo del percentil 3	Si (feto con curva de crecimiento debajo de p3), no (feto con curva de crecimiento arriba de p3)	Cualitativa dicotómica	Nominal
<b>Escala de Natchine-Harbison</b>	Único sistema de puntuación para el diagnóstico de Silver Russell	Si ( 4 o más puntos en la escala), no (3 o menos puntos en la escala)	cualitativa	Nominal
<b>Comorbilidades</b>	Situación de padecer de dos o más enfermedades al mismo tiempo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pubertad acelerada: aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños.</li> </ul>	Cualitativa	Nominal

- TDAH:  
determinado  
grado de déficit  
de atención y/o  
hiperactividad-  
impulsividad  
que resulta  
desadaptativo e  
incoherente en  
relación con el  
nivel de  
desarrollo del  
niño y está  
presente antes  
de los 7 años de  
edad.
- Escoliosis:  
desviación y  
rotación lateral  
de una serie de  
vértebras a  
partir de la  
posición  
anatómica  
central en la  
línea media, la  
cual representa  
el eje de la  
columna  
normal,  
produciéndose  
la deformidad  
en el plano.  
frontal, sagital y  
transverso
- Asimetría de  
extremidades:  
discrepancia de  
longitud de  
pierna de  $\geq 0.5$   
cm o asimetría

		de brazo o LLD < 0.5 con al menos otras dos partes del cuerpo asimétrico		
<b>Escala Tanner</b>	Escala de valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico	• Evaluada por (anexo 4)	Cualitativa	Ordinales
<b>Volumen testicular</b>	Medición del tamaño de los testículos con el cual se puede distinguir el inicio de la pubertad (medición mediante el orquidómetro de prader)	> 4 cc : inicio de la pubertad	Cuantitativo	Razón
<b>Edad ósea</b>	Es una estimación de la maduración de los huesos de un niño	En años	Cuantitativa	Razón

## **UNIVERSO DE TRABAJO**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome y malformaciones congénitas asociadas principalmente a talla baja, pesquisa prenatal del retardo del crecimiento fetal usando ultrasonido y otros métodos físicos y retardo del crecimiento fetal y desnutrición fetal en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca, Estado de México.

## **MUESTRA**

No se requirió cálculo del tamaño de la muestra debido a que se incluyeron en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Silver Russell.

### **Tipo de muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

Todos los expedientes de pacientes diagnosticados con síndrome de Silver Russell.

### **criterios de exclusión:**

Expedientes de pacientes con Síndrome de Silver Russell que no se encuentran con la información completa.



## **INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN**

Hoja de recolección de datos diseñada para este estudio que no requiere validación.

## **DESARROLLO DE PROYECTO**

Previa autorización de los comités de Investigación y Ética en investigación se recabó la lista de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados para poder revisar sus expedientes clínicos y posteriormente se realizó el llenado de la hoja de recolección de datos (anexo 3). Se realizó la estadística descriptiva y se presentó el análisis de los resultados con su discusión correspondiente.

## **LÍMITE DE ESPACIO Y TIEMPO**

**Límite de tiempo:** Esta investigación requirió para su planeación, recolección, procesamiento y análisis de datos un periodo comprendido del 2019 al 2020.

**Límite de espacio:** Consulta externa de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno Infantil ISSEMYM.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
AÑO	2019			2020		2021
ACTIVIDAD	MARZO	ABRIL- MAYO	JUNIO- DIC	ENERO	DICIEMBRE	ENERO
Realización del protocolo						
Autorización del protocolo						
Recolección de datos						
Análisis de datos						
Presentación del trabajo						

## **DISEÑO ESTADÍSTICO**

Se realizó análisis descriptivo con medias y desviación estándar para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

El presente estudio buscó en todo momento el bienestar de los pacientes. Toda la información se mantuvo en forma confidencial. Esta investigación se realizó bajo las siguientes normas:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Artículo 4º.
- Ley General de Salud, Título Quinto, Artículos 98 a 103.
- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Primero, Título Segundo Capítulo I, Título Tercero Capítulo III, Título Quinto.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, Capítulo IV Artículo 69 y 70.
- Reglamento de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), Artículo 14 Fracción VIII.
- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del Expediente Clínico.
- Autorización por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Materno Infantil ISSEMyM.
- Los resultados obtenidos se difundieron a la población médica.

## **ORGANIZACIÓN**

### **Recursos humanos**

a) María del Pilar Gutiérrez Moreno. Médico Residente de Pediatría del Hospital Materno Infantil ISSEMMYM. Tesista.

b) Arturo Ayala Estrada. Médico Endocrinólogo Pediatra del Hospital Materno Infantil ISSEMYM. Médico tratante de los pacientes que forman parte del estudio.

## **PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

El presente proyecto fue financiado y apoyado por fondos internos del Hospital Materno Infantil ISSEMYM, con un presupuesto variable.

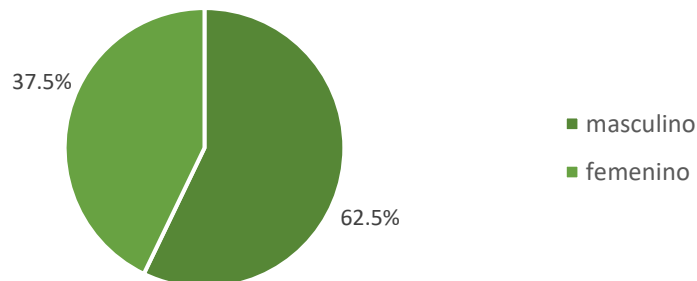


## RESULTADOS

Al introducir en la base bioestadística del hospital los diagnósticos CIE 10 “Q87.1 síndrome y malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja”, “Z364 pesquisa prenatal del retardo del crecimiento fetal usando ultrasonido y otros métodos físicos” y “P05 retardo del crecimiento fetal y desnutrición fetal” se obtuvo un total de 21 expedientes para su análisis. Se revisaron los expedientes y se excluyó un paciente que con mayoría de edad ya se encontraba en archivo fijo. 12 expedientes se excluyeron ya que no cumplían con criterios clásicos para establecer el diagnóstico de Síndrome de Silver Russell, pero otros están en seguimiento por endocrinología por otras causas de talla baja. obtenido una muestra final de 8 expedientes con criterios clásicos para Síndrome de Silver Russell.

La incidencia encontrada de Síndrome de Silver Russell fue de 2.4 por cada 1000 nacidos vivos, cuando la incidencia internacional referida es de 3 por cada 1000 nacidos vivos.<sup>14</sup>

Se identificó que el género más frecuente fue el masculino (n=5) y tres pacientes del género femenino. (gráfica 1)



**Gráfica 1. Género de los pacientes con Síndrome de Silver Russel**

(Fuente: archivo clínico del Hospital Materno Infantil)

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 5 años con una desviación estándar de +1.5. La distribución por edad se muestra en la tabla 1.

Nº pacientes	Edad al momento del diagnóstico
1	4 años
2	8 años
3	7 años
4	4 años
5	3 años
6	5 años
7	4 años
8	5 años

**Tabla 1. Edad de diagnóstico de Síndrome de Silver Russell**

Como paso inicial se identificaron los criterios clínicos clásicos para Síndrome de Silver Russell recordando que se requieren tres criterios mayores o dos criterios mayores y dos menores para establecer diagnóstico, encontrando que los 8 pacientes cumplían con los criterios antes mencionados. (Tabla 2)

En la Tabla 2 se muestra de forma comparativa que aplicando los nuevos criterios de Natchine-Harbison; solo 6 de los 8 pacientes cumplen con los criterios clínicos y los dos restantes no se excluyen, pero acorde al algoritmo diagnóstico ameritan estudio molecular confirmatorio. <sup>14</sup>

N° pacientes	Diagnóstico clínico con criterios clásicos	Diagnóstico clínico con escala Natchine-Harbison
1	✓	✓
2	✓	✓
3	✓	✓
4	✓	X
5	✓	✓
6	✓	✓
7	✓	X
8	✓	✓

**Tabla 2. Pacientes con diagnóstico clínico de acuerdo con criterios clínicos clásicos y escala de Natchine-Harbison**

Acorde al consenso internacional una vez establecido el diagnóstico se deben vigilar la presencia de comorbilidades asociadas al síndrome; identificamos (tabla 3) las comorbilidades asociadas observando que los trastornos de la pubertad se presentan en el 66.6% (n=4); el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se presenta el 37.5% (n=3).

La escoliosis se reportó en solo uno de nuestros pacientes; sin requerir manejo quirúrgico. La asimetría de extremidades se presentó en 37.5% (n=3), de los cuales dos corrigieron después del uso con hormona de crecimiento. El único paciente que no corrigió la asimetría de extremidades encontrándose con una diferencial de 15 mm, fue asociado a que presentaba necrosis avascular de la cabeza femoral no asociado al uso de hormona de crecimiento.

N° pacientes	Pubertad acelerada	TDAH	Escoliosis	Asimetría de extremidades	hormona de crecimiento (dosis)	IMC ACTUAL	Altercaciones en hidratos de carbono
1	✓	-	-	-	50 mcgkgdía	17.7kg/m2	-
2	✓	-	-	✓	60 mcgkgdía	19.6kg/m2	-
3	✓	✓	-	✓	50 mcgkgdía	31.9kg/m2	-
4	-	✓	-	✓	66 mcgkgdía	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-
6	-	✓	✓	-	50 mcgkgdía	17.1kg/m2	-
7	-	-	-	-	50 mcgkgdía	22.6kg/m2	-
8	✓	✓	-	-	64mcgkgdía	17.7kg/m2	-

**Tabla 3. Comorbilidades asociadas a Síndrome de Silver Russell.**

En nuestra institución todos los pacientes con Síndrome de Silver Russell han sido tratados con hormona de crecimiento a excepción de una paciente que se espera alcanzar el peso e IMC para iniciar el tratamiento.

Los pacientes tratados con hormona de crecimiento iniciaron el tratamiento a una edad promedio de 5 años. Iniciando con un IMC promedio de 13 kg/m2. con una dosis promedio de 55.7mcgkgdía.

Hasta el último seguimiento de los pacientes ninguno ha presentado resistencia a la insulina y uno se encuentra con sobrepeso siendo una de las complicaciones a largo plazo. (tabla 3)

El trastorno puberal que se observó con mayor frecuencia fue la aceleración de la misma demostrada por rápida maduración ósea y aparición de caracteres sexuales, se observó con mayor frecuencia en el género masculino con un 75% (n=3) y en el género femenino con un 25% (n=1).

Para el diagnóstico de pubertad acelerada se consideraron las modificaciones en edad ósea de más 1.4 años en relación a la valoración previa y el cambio súbito en caracteres sexuales, asociado al deterior en el proyecto final de talla. (tabla 4)

	1			2			3			4		
	Previo diagnóstico	Diagnóstico	Ultima consulta	Previo diagnóstico	Diagnóstico	Ultima consulta	Previo diagnóstico	Diagnóstico	Ultima consulta	Previo diagnóstico	Diagnóstico	Ultima consulta
Edad cronológica	12	13	16.3	8	13	15.7	6	9.7	14	11	12	12.9
Edad ósea	11	13	16	5	13	16	4	11.6	14	10	12	13
Tanner Púbico	1	3	4	1	3	2	1	2	2	1	1	1
Genital	2	3	4	1	3	2	1	3	2			
Mamario										1	2	1
Volumen testicular	4	8	16	3	8	12	3	6	6			
Proyecto talla	152	154	167	151	155	160 (talla final)	150	142	156	148	152	155

**Tabla 4. Pubertad acelerada**

Se bloqueó la pubertad en todos los pacientes con análogos GnRH.

En la tabla 5 podemos observar que la edad promedio de inicio de hormona de crecimiento fue de 4 años encontrándose un proyecto talla promedio de los niños de 143 cm, así mismo observamos que de acuerdo a la velocidad de crecimiento basal con la que se encontraban los niños antes del uso de la hormona de crecimiento aumentó el doble al año del uso del tratamiento teniendo un promedio de tiempo de uso del tratamiento de 7 años.

Edad de inicio de tratamiento (años)	Proyecto de talla (cm)	Velocidad de crecimiento basal (cm/año)	Velocidad de crecimiento al año de tratamiento (cm/año)	Tiempo de uso de hormona (años)
1-8 (4)	125-150 (143)	1.5-5.6 (3.5)	6-10.8 (8.4)	2-10 ( 7)

**Tabla. 5 evaluación del tratamiento con hormona de crecimiento**

## DISCUSIÓN

Considerando que nuestra institución es un hospital materno infantil, y que los nacimientos con prematuridad y peso bajo se reportan frecuentemente; el objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia de la una patología asociada al paciente pequeño para la edad gestacional como es el Síndrome de Silver Russell; así como las comorbilidades asociadas y la oferta terapéutica que tenemos para estos pacientes en nuestra institución.

La incidencia encontrada fue similar a la literatura; los criterios previamente usados nos permiten identificar a los pacientes candidatos y los criterios actuales no excluyeron a ningún paciente en seguimiento; lo anterior reafirma el trabajo del equipo multidisciplinario para el diagnóstico temprano.

Si bien el Síndrome de Silver Russell no es una enfermedad frecuente se presentó con una incidencia de 2.4 por cada 1000 nacidos vivos siendo casi similar la incidencia con la que se reporta a nivel mundial de acuerdo con la bibliografía.<sup>14</sup>

En cuanto al crecimiento si bien en la bibliografía (Diagnosis and management of Silver-Russell Syndrome: First international Consensus Statement. Nature Reviews/Endocrinology, 13, 105-124. 2017) menciona que las mujeres alcanzan una talla promedio de 143 cm y los hombres de 152 cm sin tratamiento con somatropina, pero si reciben tratamiento se puede alcanzar un incremento en la talla estimada adulta de 7 a 11 cm.

Lo encontrado en nuestra población indica que 2 pacientes han concluido terapia con somatropina ya que reportaban una velocidad de crecimiento menor 2 cm por año y mostraron edad ósea mayor de 16 años cabe mencionar que son hermanos y ambos presentaban TBF 165 cm y lograron 159 y 162 cuando su talla proyecto inicial libre de maniobra era 137 y 151 respectivamente.

De los pacientes que aún se encuentran en seguimiento y en tratamiento con hormona de crecimiento crecen en promedio a más o menos 3 cm de su carril

familiar resaltando que previo a la terapia el promedio de crecimiento era menos 8 cm del carril.

Por lo tanto, con el uso de hormona de crecimiento alcanzamos a aumentar significativamente la talla ya que al primer año de uso aumentó la velocidad de crecimiento de los pacientes al doble de su velocidad de crecimiento basal. Encontrando que utilizando de manera sostenida la hormona de crecimiento alcanzamos a aumentar la talla proyectada 9 cm, si bien no alcanzando la talla blanco familiar si encontrándose 2-5 cm por debajo de esta.

La pubertad precoz se describe en la literatura como el trastorno más frecuentemente asociado en nuestra población; ningún paciente desarrollo pubertad precoz sin embargo la aceleración en la misma se presentó en (n=4) 66% de la población mayor de 8 años; esto manifestado por edad ósea 1.4 años mayor a la cronológica, rápida aparición de caracteres sexuales secundarios y deterioro en el proyecto de talla final. Todos los pacientes con pubertad acelerada se manejaron con análogo de GnRH de forma exitosa.

Todos los pacientes que presentaron pubertad acelerada se trataron con análogo de GnRH teniendo como objetivo retardar el cierre de fisis de crecimiento y así ayudarlos junto con la hormona de crecimiento tener una mejor talla final.

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad se reportó el 3 de los 8 pacientes y la totalidad de estos ameritaron terapia farmacológica con buenos resultados.

Las alteraciones de los hidratos de carbono previo al uso de hormona y durante la misma no se reportaron en nuestra población y solo un paciente demostró incremento de peso importante ubicándose en sobrepeso.

La asimetría corporal constituye un criterio diagnóstico y que se ha documentado que ante el uso de la somatropina existe una mejoría en la misma; del 37.5% que mostro asimetría al diagnóstico no ameritó manejo



ortopédico quirúrgico y solo terapia de rehabilitación y ante el uso de la somatropina y el crecimiento lineal efectivo se mejoraron los parámetros iniciales.

## CONCLUSIONES

El Hospital materno infantil es una institución que goza de importantes recursos clínicos, diagnósticos y terapéuticos para la atención a sus derechohabientes; en México en general los estudios moleculares no son accesibles y no somos la excepción y a pesar de ello la clínica bien aplicada nos permite el diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado de esta patología.

Como se ha mencionado en la literatura la incidencia del Síndrome de Silver Russell es de 3 por cada 1000 nacidos vivos, no encontrando diferencia significativa de los pacientes en seguimiento por este padecimiento en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

A partir de los resultados del presente estudio podemos decir que los pacientes diagnosticados con el síndrome de Silver Russell de acuerdo con los criterios clínicos clásicos que anteriormente se utilizaban, todos los pacientes cumplen con los nuevos criterios de Natchine-Harbison sin embargo dos de ellos requieren de estudio molecular para su confirmación diagnóstica.

En nuestro estudio 7 pacientes de los 8 que se encuentran con Síndrome de Silver Russell se encontraban pequeños para la edad gestacional al momento del nacimiento por lo cual es de importancia dar seguimiento estrecho a los pacientes pequeños para la edad y tener sospecha de síndrome de Silver Russell en los pacientes que no se recuperan más otras características clínicas.

El tratamiento con hormona de crecimiento es fundamental para los pacientes que se encuentran con dicho diagnóstico, en nuestro estudio la totalidad de los pacientes una vez cumplido el criterio recomendado de IMC para la administración de terapia iniciaron tratamiento con somatropina.

Los pacientes que iniciaron tratamiento con hormona de crecimiento fue a una edad promedio de 5 años sobrepasando la edad recomendada en la bibliografía esto es debido a que el punto detonante no fue el aspecto perinatal de peso bajo ni por características clínicas sugestivas del síndrome sino una valoración inicial por talla baja en sus clínicas periféricas poniendo de manifiesto que debemos enfatizar el seguimiento de los pacientes que son egresados con el diagnóstico de pequeño para la edad gestacional.

Los resultados observados en nuestra población en relación al uso de hormona de crecimiento confirman lo descrito en la literatura de los beneficios que existen no solo en crecimiento lineal sino también en la disminución de comorbilidades, como lo son la asimetría corporal y la disminución de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Por lo anterior nos damos cuenta de que en esta institución nos encontramos alineados a las guías en cuanto al diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Se sugiere llevar seguimiento estrecho en todos los pacientes pequeños para edad gestacional, así mismo siempre tener en mente este diagnóstico para poder enviar tempranamente a las diferentes subespecialidades y así poder iniciar tratamiento oportuno y llevar un seguimiento multidisciplinario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pombo M, Castro L, Cabanas P. Tratado de endocrinología pediátrica. 4ta ed. México.2009;15:150-188.
2. Guía de práctica clínica de Abordaje, Diagnóstico y Seguimiento del Paciente Pediátrico con Talla Baja. [internet]. México, DF. : © Copyright IMSS “Derechos Reservados”;2011 [citado 10 enero 2019]. <http://www.imss.gob.mx>; [aprox. 64 p.]. disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/510GER.pdf>
3. Silver H. K., Kiyasu W, George J, Dearner W C . Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. Pediatrics. 1953;12: 368–373.
4. Guía de práctica clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Restricción del Crecimiento Intrauterino. [internet]. México, DF: © Copyright IMSS “Derechos Reservados”;2011 [citado 10 enero 2019]. <http://www.imss.gob.mx>; [aprox. 63 p.]. disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/500GER.pdf>
5. Sepúlveda E, Crispi F, Pons A, Gratacos E. Restricción del crecimiento intrauterino. clin. Condes. 2014; 25(6): 958-963.
6. Russell A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). Proc. R. Soc. Med. 1954; 47:1040–1044.
7. Silver HK. Asymetry, short stature, and variations in sexual development. A syndrome of congenital malformatios. Am J DisChild. 1964;107(5):495-515.
8. Russell A. A syndrome of intra uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionnated short arms and other anomalies. Proc R Soc Med. 1954; 47(12):1040-1044.
9. Black J. Low Birth Weight Dwarfism. Archives of Disease in Childhood. 1961; 36(190): 633–644.

10. Wollmann H A, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review based on 386 patients. *Eur. J. Pediatrics*. 1995;154: 958-968.
11. Lapunzina P. Síndrome de Russell-Silver. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011;2 (1):35-36.
12. Yakoreva M, Kahre T, Žordania R, Reinson K, Teek R, Tillmann V, et al. A retrospective analysis of the prevalence of imprinting disorders in Estonia from 1998 to 2016. *Eur. J. Hum. Genet*. 2019;(1): 325.
13. Schönherr N, Meyer E, Eggermann K, Ranke MB, Wollmann HA, Eggermann T. (Epi)mutations in 11p15 significantly contribute to Silver–Russell syndrome: but are they generally involved in growth retardation?. *Eur. J. Med. Genet*. 2006; 49: 414–418.
14. De Villiers MR, Pierre JT, Kent AP. The Delphi technique in health sciences education research. *Med. Teach*. 2005;27(7): 639–643.
15. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O’Connell SM, Salem J, Blik J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell Syndrome: First international Consensus Statement. *Nature Reviews/Endocrinology*. 2017;13: 105-124.
16. Martinez AM, Teixeira MJ, Saraiva HP, Araujo H. Síndrome de Russel-Silver. *medicina fetal y neonatología. An Esp Pediatr*. 2001; 54: 591-594.
17. Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S, Arslan-Kirchner M, Binder G, Schönherr N. Broad clinical spectrum in Silver–Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics*. 2009;123(5): e929–e931.
18. Monk D, Bentley L, Hitchins M, Myler RA, Clayton-Smith J, Ismail S, et al. Chromosome 7p disruptions in Silver Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. *Hum. Genet*. 2002;111(4-5): 376–387.
19. Joyce CA, Sharp A, Walker JM, Bullman H, Temple IK. Duplication of 7p12.1-p13, including GRB10 and IGFBP1, in a mother and daughter with features of Silver–Russell syndrome. *Hum. Genet*. 1999;105(3): 273–280.

20. Monk D, Wakeling EL, Proud V, Hitchins M, Abu-Amero SN, Stanier P, et al. Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10, in Silver–Russell syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;66(1), 36–46.
21. Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kontiokari T, Kere J. A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver–Russell syndrome delimits a candidate gene region. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68(1): 247–253.
22. Reboul M, Tandonnet O, Biteau N, Belet-de Putter C, Rebouissoux L, Moradkhani K, et al. Mosaic maternal uniparental isodisomy for chromosome 7q21-qter. *Clin. Genet.* 2006;70(3): 207–213.
23. Leach NT, Chudoba I, Stewart TV, Holmes LB, Weremowicz S. Maternally inherited duplication of chromosome 7, dup(7)(p11.2p12), associated with mild cognitive deficit without features of Silver–Russell syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007;143A(13): 1489–1493.  
Eggermann T, Schönherr N, Jäger S, Spaich C, Ranke MB, Wollmann HA, Binder G. Segmental maternal UPD(7q) in Silver–Russell syndrome. *Clin. Genet.* 74(5):486-489.
24. Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-term results of GH treatment in Silver–Russell syndrome (SRS): do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(5): 2105–2112.
25. Clayton PE, Cianfarani S, Cxernichow P, Johansson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(3): 804–810.
26. Vu- Hong TA, Rossignol S, Chivu O, Cabrol S, Netchine I. Aggressive adrenarche in Silver-Russell Syndrome Compromises final height despite GH treatment. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;76(2): 234.
27. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA.* 2009; 301(2): 2234–2242.

28. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(1): 347–353.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### Criterios clínicos del sistema de puntuación clínica

Natchine-Harbison	Definición
SGA (peso al nacer y/o la longitud al nacer)	$\leq -2$ SDS para la edad gestacional
Retraso del crecimiento posnatal	$\leq -2$ SDS o altura $\leq -2$ DE por debajo de la altura del objetivo mediados de los padres.
Macrocefalia relativa al nacer	Perímetro cefálico al nacer $\geq$ SDS por encima del peso al nacer y/o longitud al nacer
Frente prominente*	Frente proyecta más allá del plano facial en una vista lateral como un niño pequeño(1-3 años)
Asimetría del cuerpo	LLD de $\geq 0.5$ cm o asimetría de brazo o LLD $\leq 0.5$ con al menos otras dos partes del cuerpo asimétrico
Dificultades en la alimentación y/o debajo del índice de masa corporal	IMC $\leq -2$ SDS a 24 meses o el uso actual de tubo de alimentación o la ciproheptadina para estimulación del apetito

(LLD) discrepancia de longitud de pierna; (SDS) la puntuación SD; (SGA) pequeños para la edad gestacional. (Diagnosis and management of Silver-Russell Syndrome: First international Consensus Statement. Nature Reviews/Endocrinology, 13, 105-124 (2017))



## ANEXO 2

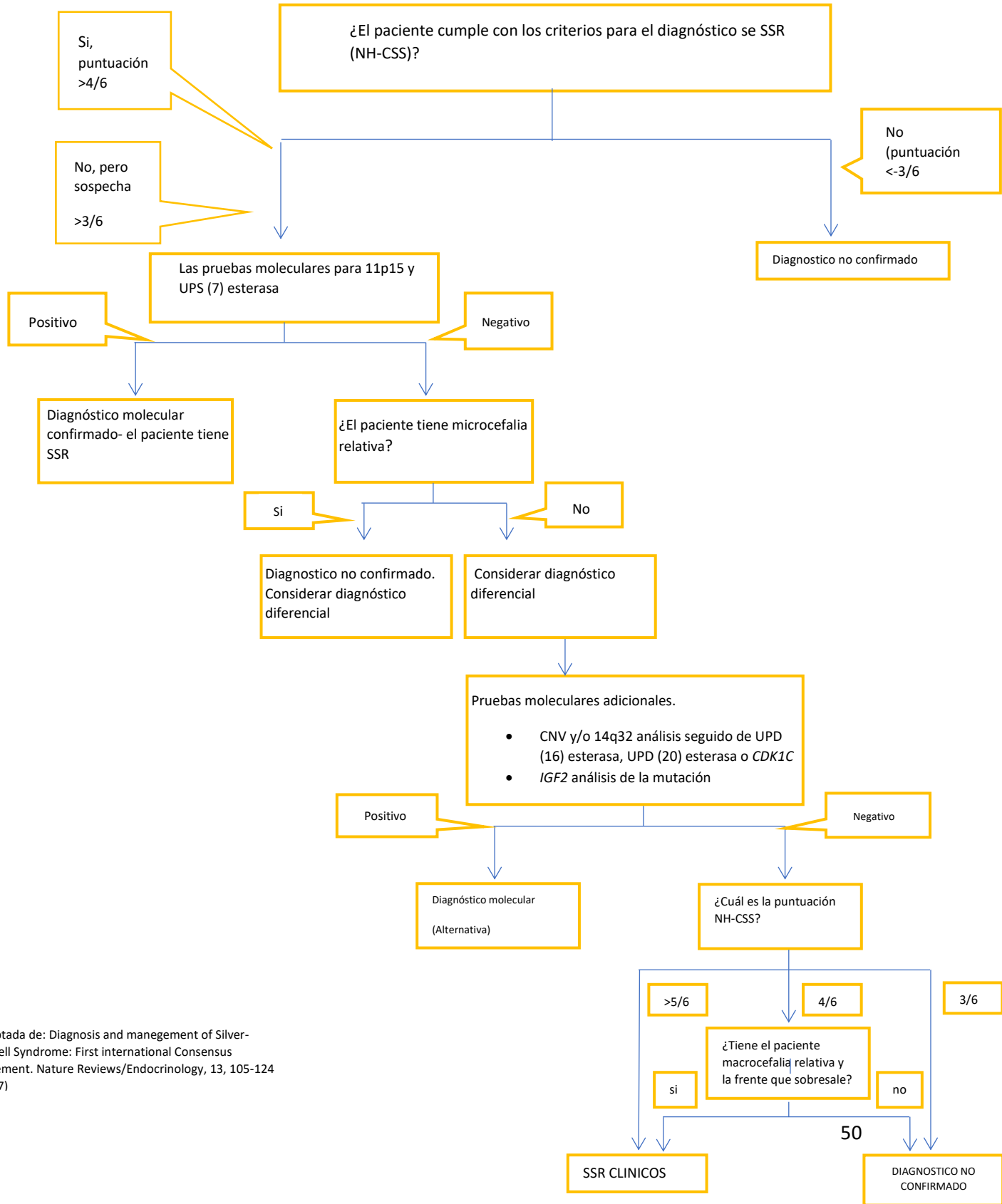
### Otros rasgos clínicos frecuentes en Síndrome de Silver Russell.

Características	Frecuencia
Cara triangular	94%
Clinodactilia quinto dedo	75%
Hoyuelos en los hombros	66%
Micrognatia	62%
Baja masa muscular	56%
Sudoración excesiva	54%
Voz aguda	45%
Talones prominentes	44%
Retraso en el cierre de la fontanela	43%
Anormalidades genitales en el sexo masculino	40%
retraso en el habla	40%
Dientes irregulares o múltiples	37%
Retraso motor	37%
Sindactilia en dedos de los pies	30%
Hipoglucemia	22%
Escoliosis y/o cifosis	18%

(Diagnosis and management of Silver-Russell Syndrome: First international Consensus Statement. Nature Reviews/Endocrinology, 13, 105-124 (2017))

### ANEXO 3

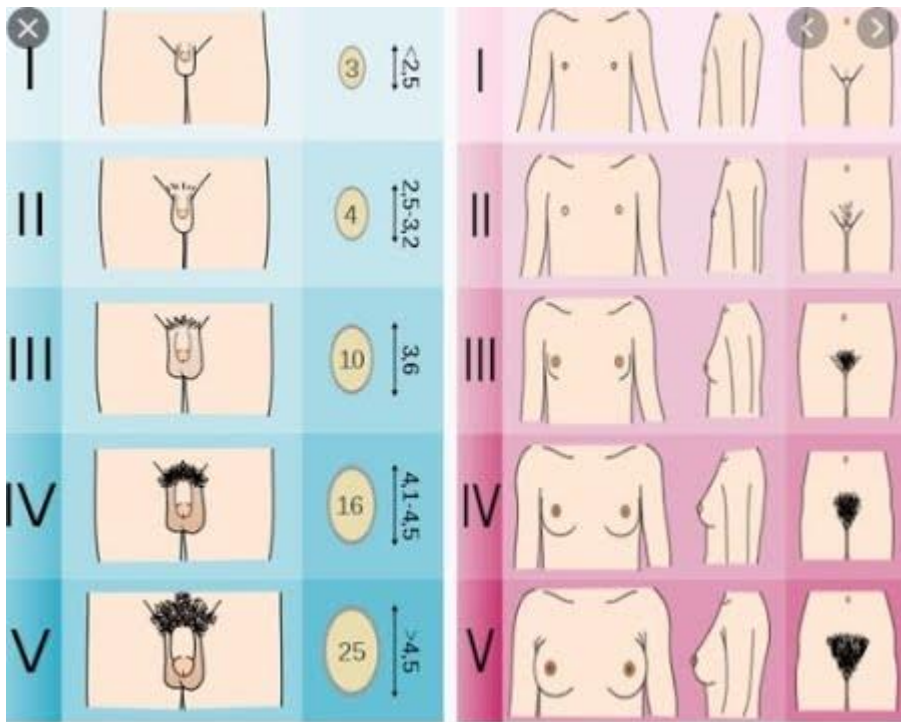
### Diagrama de flujo para investigación y diagnóstico del Síndrome de Silver Russell



Adaptada de: Diagnosis and management of Silver-Russell Syndrome: First international Consensus Statement. Nature Reviews/Endocrinology, 13, 105-124 (2017)

## ANEXO 4

### Escala de Tanner



## ANEXO 5

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

LA EXPERIENCIA SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SILVER RUSSELL EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM

CLAVE \_\_\_\_\_

GENERO:                    MASCULINO                    FEMENINO

EDAD: \_\_\_\_\_

BAJO PESO/TALLA BAJA PARA LA EDAD GESTACIONAL:    SI            NO

RETRASO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO:            SI            NO

DIAGNOSTICO CON ESCALA DE NATCHINE-HARBISON:    SI            NO

COMORBILIDADES:

PUBERTAD ACELERADA    SI            NO

TRASTORNO DE DEFICIT DE ATENCION E HIPERACTIVIDAD SI            NO

ESCOLIOSIS    SI            NO

ASIMETRÍA DE EXTREMIDADES                                SI            NO

SI PUBERTAD ACELERADA:

EDAD OSEA Y CRONOLÓGICA, TANENER Y PROYECTO TALLA PREVIO  
DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

EDAD OSEA Y CRONOLÓGICA, TANNER Y PROYECTO TALLA AL MOMENTO DEL  
DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

EDAD OSEA Y CRONOLOGICA, TANNER Y PROYECTO TALLA EN ULTIMA  
CONSULTA \_\_\_\_\_