

NNSplice, HFF) la consideran como posiblemente asociada a la enfermedad, al conllevar la pérdida del donador natural del *splicing*. Aunque esta variante no se ha descrito previamente en población general (dbSNP, Exome Variant Server), en la literatura se ha indicado otra mutación en la misma posición, pero con otro cambio nucleotídico, en un paciente con síndrome de Marfan, lo que sugiere la importancia de esta posición para el correcto procesamiento del ácido ribonucleico<sup>6</sup>. Además, nuestro paciente presenta otras 2 mutaciones de patogenicidad desconocida, en *TGFBR1* (c.409G>A; p.Val137Ile) y en *LMNA* (c.1158-6C>T, NM\_170707.3).

En el estudio familiar, la madre cumple criterios diagnósticos de síndrome de Marfan (afección aórtica y antecedente familiar) con una puntuación sistémica de 3 (escoliosis, miopía >3 dioptrías, *pectus excavatum*). Tiene 3 hermanas que no expresan fenotipo y ambos progenitores fallecidos hace años, a edad avanzada, aparentemente sin afección cardiovascular, aunque no estudiados.

En el estudio de cosegregación familiar se comienza con la madre, con estudio dirigido hacia *FBN1* y *TGFBR1* (este último, por considerarse gen relacionado con síndromes aórticos familiares), y resulta no portadora para *TGFBR1* pero sí para *FBN1*, en mosaico (figura). La presencia de este mosaicismo somático permite interrumpir el estudio genético en cascada en sus hermanas, ya que este fenómeno implica que la mutación se produjo *de novo* en algunas células durante el desarrollo embrionario de la madre. Siguiendo las recomendaciones genéticas para los estudios de sospecha de mosaicismo, se realizaron estudios adicionales en otros tejidos (mucosa bucal) y también con una pareja de cebadores independientes, y se obtuvo un porcentaje similar para el alelo mutado, lo que sugiere que el suceso mutacional ocurrió en los primeros estadios de la embriogénesis.

Al revisar en la literatura médica los casos descritos hasta la fecha, el progenitor portador de la alteración en mosaico, independientemente del sexo, presentaba un fenotipo menos grave que el índice, o incluso ausente<sup>2-5</sup>. Sin embargo, en nuestra familia destaca la alta expresión fenotípica vascular en la madre, a pesar de ser mosaico. Si bien podría pensarse que esta discrepancia es consecuencia del tipo de alteración genética, los datos publicados no apoyan tal hipótesis ya que la menor expresión fenotípica de los progenitores mosaico está presente asociada a cualquier tipo de mutación (tanto de cambio de aminoácido como de proteína truncada)<sup>2-5</sup>. En consecuencia, consideramos necesario un estrecho seguimiento clínico de los pacientes aunque presenten la mutación en un bajo porcentaje de células.

Respecto a la variabilidad intrafamiliar, en nuestro caso podría explicarse por un posible efecto protector de la variante encontrada en *TGFBR1* en el hijo, o por la diferencia de edad entre ambos en relación a la posible expresión tardía de esta enfermedad, ya que es conocido que la afección aórtica en el

síndrome de Marfan es progresiva y que el embarazo, además, es un factor de riesgo añadido<sup>1</sup>.

En resumen, se presenta un ejemplo de mosaicismo somático en *FBN1* que ilustra la importancia de considerar dicha posibilidad al realizar un adecuado consejo genético, permitiendo adoptar una estrategia en cascada más restringida de lo que se hubiera planteado inicialmente. Asimismo, el hallazgo del mosaicismo no siempre permite asegurar una evolución menos grave del síndrome de Marfan.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen al paciente y sus familiares su colaboración para el desarrollo de este trabajo.

Javier Rekondo<sup>a,b</sup>, María Robledo-Inarritu<sup>a</sup>, Yerai Vado<sup>c</sup>, Guiomar Pérez de Nanclares<sup>c,\*</sup> y Fernando Arós<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Hospital Universitario, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

<sup>b</sup>CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup>Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Hospital Universitario, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [gnanclares@osakidetza.eus](mailto:gnanclares@osakidetza.eus)

(G. Pérez de Nanclares).

On-line el 30 de marzo de 2016

#### BIBLIOGRAFÍA

- Loeys B, Dietz H, Braverman A, Callewaert B, de Backer J, Devreux R, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85.
- Montgomery R, Geraghty M, Bull E, Gelb B, Johnson M, McIntosh I, et al. Multiple molecular mechanisms underlying subdiagnostic variants of Marfan syndrome. *Am J Hum Genet*. 1998;63:1703-11.
- Blyth M, Foulds N, Turner C, Bunyan D. Severe Marfan syndrome due to *FBN1* exon deletions. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:1320-4.
- Hilhorst-Hofstee Y, Hamel BC, Verheij JB, Rijlaarsdam ME, Mancini GM, Cobben JM, et al. The clinical spectrum of complete *FBN1* allele deletions. *Eur J Hum Genet*. 2011;19:247-52.
- Sipek Jr A, Grodecká L, Baxová A, Cibulková P, Dvořáková M, Mazurová S, et al. Novel *FBN1* gene mutation and maternal germinal mosaicism as the cause of neonatal form of Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:1559-64.
- Hung C, Lin S, Lee C, Cheng H, Lin S, Chen M, et al. Mutation spectrum of the fibrillin-1 (*FBN1*) gene in Taiwanese patients with Marfan syndrome. *Ann Hum Genet*. 2009;73:559-67.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2016.01.019>

#### Estudio Longitudinal de Obesidad Infantil (ELOIN): diseño, participación y características de la muestra



#### The Longitudinal Childhood Obesity Study (ELOIN): Design, Participation and Characteristics of the Baseline Sample

#### Sr. Editor:

El control de la obesidad infantil es una prioridad de salud pública en todo el mundo<sup>1</sup>. La obesidad se asocia a la aparición de comorbilidad en la infancia y su persistencia en la edad adulta conlleva un mayor riesgo de enfermedades<sup>2</sup>. En España, según la Encuesta Nacional de Salud, la prevalencia de obesidad en la población de 2 a 17 años de edad ha aumentado, pasando del

8,4% en 1993 al 10,5% en 2011<sup>3</sup>. El balance energético, la ingesta alimentaria, la actividad física y el sedentarismo son los aspectos más estudiados para explicar la alta incidencia de obesidad infantil<sup>4</sup>.

El objetivo del estudio ELOIN (Estudio Longitudinal de Obesidad Infantil) es describir las variaciones de sobrepeso y obesidad, determinar su asociación con factores sociodemográficos y estilos de vida, y estimar sus efectos en la salud. Es un estudio prospectivo de cohortes poblacional iniciado en 2012. La cohorte es dinámica y la muestra basal la forman niños de 4 años de edad, con mediciones de seguimiento a los 6, 9, 12 y 14 años de edad. La población diana fueron los niños residentes en la Comunidad de Madrid nacidos entre el 15 de enero de 2008 y el 30 de noviembre de 2009, pertenecientes al cupo de los 31 pediatras de la Red de Médicos

**Tabla 1**  
Variables del estudio, métodos de obtención de los datos y cronograma del seguimiento

Métodos	Medida de interés	Variabes
Exploración física: antropometría	Estado ponderal del niño	Medias de peso, talla, perímetro abdominal y presión arterial sistólica y diastólica. Índice de masa corporal. Peso y talla del niño referidos por el acompañante. Diagnóstico de morbilidades: alergia, asma, hipertensión arterial, etc.
Cuestionario por entrevista telefónica asistida por ordenador: alimentación y estilos de vida	Hábitos de alimentación, calidad de vida, evaluación de la dieta, actividad física, sueño, uso de pantallas y entorno de residencia	<i>Niño participante:</i> lactancia materna e introducción de alimentos (4 años). Ingesta de energía: alimentos, macronutrientes y micronutrientes basados en tablas de composición de alimentos. Hábitos alimentarios: cambio de dietas, comida en colegio, comidas habituales a lo largo del día, frecuencia de comida rápida. Actividad física (horas/semana), sueño (horas/día), uso de ordenador, TV o videojuegos (horas/día). Índice de calidad de vida relacionada con la salud (a partir de los 6 años). <i>Padres:</i> peso y talla referidos. Actividad física y sedentarismo. Condiciones del barrio para practicar actividad física.
	Factores sociales	Estatus socioeconómico, tamaño/estructura familiar y nivel de estudios y adquisitivo de los padres.
Muestra de sangre a los 9 y 14 años de edad	Marcadores biológicos en sangre venosa del niño	<i>Todas las muestras:</i> lípidos (colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos), glucemia, insulina, glucohemoglobina (HbA <sub>1c</sub> ), proteína C reactiva, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, ferritina y transferrina. Vitaminas A, B12, E, ácido fólico, D y carotinoides individualizados. <i>Submuestra para marcadores genéticos:</i> análisis de la expresión genética en linfocitos de los genes seleccionados.
Registros clínicos: historia clínica electrónica de atención primaria (APMADRID) y especializada (CMBD)	Historial médico y consumo de medicamentos del niño	Índices antropométricos, problemas de salud y morbilidad diagnosticada, hábitos de alimentación y descanso. Determinaciones analíticas: lípidos, glucemia, minerales, vitaminas. Prescripción de medicación y vacunas. Utilización de servicios de asistencia sanitaria. (Estas variables se recuperarán de los registros desde el nacimiento del niño.)

Cronograma del seguimiento				
2012-2013	2014-2015	2017-2018	2020-2021	2023-2024
T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
4 años de edad	6 años de edad	9 años de edad	12 años de edad	14 años de edad
<i>Recogida de datos</i> - Exploración física - Cuestionario - Registros historia clínica	- Exploración física - Cuestionario - Registros historia clínica	- Exploración física - Cuestionario - Registros historia clínica - Muestras de sangre	- Exploración física - Cuestionario - Registros historia clínica	- Exploración física - Cuestionario - Registros historia clínica - Muestras de sangre

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CMBD: conjunto mínimo básico de datos; HTA: hipertensión arterial; TV: televisión.

Centinela. Su diseño ya ha sido descrito previamente<sup>5</sup>. La recogida de información se realizó en 2 etapas consecutivas: a) exploración física por los pediatras en el centro de salud y b) cuestionario estructurado mediante entrevista telefónica asistida por ordenador, respondido por el responsable de la alimentación del menor.

Se envió una carta a las familias explicándoles los objetivos del estudio y se recogió su consentimiento informado por escrito. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

La **tabla 1** muestra las variables y los procedimientos utilizados. En la exploración se realizaron 2 mediciones estandarizadas de peso, talla, perímetro de cintura y presión arterial. El peso se obtuvo con báscula digital, la talla mediante tallímetro telescópico, el perímetro abdominal con cinta métrica inextensible por encima de las crestas ilíacas, y la presión arterial con esfigmomanómetro aneroides validado. Para la definición de obesidad se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud, la *International Obesity Task Force* y las tablas españolas de la Fundación Orbegozo.

El cuestionario incluye los siguientes módulos: variables sociodemográficas, hábitos dietéticos y de estilos de vida, frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativo diseñado a partir del cuestionario de Martín-Moreno et al<sup>6</sup> y calidad de vida (KINDSCREEN-10).

Las determinaciones de laboratorio se realizaron con procedimientos estandarizados y controles de calidad. De los registros

clínicos se recogió información desde el nacimiento del niño sobre crecimiento y desarrollo (peso y talla), problemas de salud (alteraciones cardiometabólicas, musculoesqueléticas, obstrucción de vías respiratorias altas, ansiedad, depresión y trastornos del comportamiento), determinaciones analíticas, uso de medicamentos y vitaminas, y vacunaciones. Las fuentes de datos fueron la historia clínica electrónica única de atención primaria (programa APMADRID) y los registros de altas hospitalarias (Conjunto Mínimo Básico de Datos [CMBD]). Se aplicó un identificador único que garantiza la trazabilidad de la historia clínica en toda la Comunidad de Madrid.

En 2011 se llevó a cabo un estudio piloto y de formación para la estandarización de medidas. A fin de fomentar la participación se realizaron actividades con las familias y los pediatras. El proyecto se difundió en el Portal Salud de la Comunidad de Madrid.

En el análisis estadístico, las variables cualitativas se describieron con medidas de frecuencia y las cuantitativas como media y desviación estándar. La asociación de los determinantes se evaluó con modelos de regresión logística multinivel usando como variable dependiente los estados antropométricos según las puntuaciones del índice de masa corporal y sus modificaciones en el seguimiento. Todas las estimaciones se calcularon con intervalos de confianza del 95%, teniendo en cuenta el diseño muestral complejo.

En total participaron en el cuestionario y la exploración 2.627 de los 4.571 niños seleccionados de 4 años de edad, lo que supone una tasa de respuesta del 57,5%. Los participantes (**tabla 2**)

**Tabla 2**

Características antropométricas, nutricionales y de estilos de vida, y presión arterial, de la muestra basal

	Total (n=2.627)	Niños (n=1.334)	Niñas (n=1.293)
Edad (meses)	48,6 ± 1,6	48,6 ± 1,6	48,6 ± 1,5
Peso (kg)	17,0 ± 2,5	17,2 ± 2,4	16,9 ± 2,5
Talla (cm)	103,4 ± 4,4	103,9 ± 4,4	103,0 ± 2,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15,9 ± 1,6	15,9 ± 1,5	15,9 ± 1,7
Perímetro cintura (cm)	52,0 ± 4,1	51,8 ± 3,9	52,3 ± 4,3
Presión arterial sistólica (mmHg)	88,5 ± 8,9	88,8 ± 8,9	88,1 ± 9,0
Presión arterial diastólica (mmHg)	51,6 ± 8,8	51,5 ± 8,7	51,7 ± 8,8
Frecuencia de desayuno diario (%)	97,5	98,2	96,8
Lactancia materna exclusiva (meses)	3,3 ± 2,4	3,2 ± 2,5	3,4 ± 2,4
Ingesta de hidratos de carbono (g/día)	226,9 ± 66,6	231 ± 68,9	222,2 ± 63,8
Ingesta de proteínas (g/día)	87,5 ± 24,6	88,0 ± 24,9	86,9 ± 24,3
Ingesta de lípidos (g/día)	82,4 ± 20,1	83,2 ± 20,3	81,4 ± 19,7
Consumo de frutas (raciones/día)	1,9 ± 1,1	1,8 ± 1,1	1,9 ± 1,1
Consumo de verduras (raciones/día)	1,7 ± 2,9	1,6 ± 0,9	1,7 ± 4,0
Horas de sueño (horas/día)	10,5 ± 1,1	10,5 ± 1,1	10,5 ± 1,1
Actividad física (horas/semana)	2,7 ± 1,7	2,7 ± 1,7	2,7 ± 1,6
Uso TV, consola y ordenador (horas/día)	2,7 ± 1,6	2,8 ± 1,7	2,7 ± 1,7

IMC: índice de masa corporal; TV: televisión.

Salvo otra indicación, las cifras expresan media ± desviación estándar.

presentaron un índice de masa corporal de 15,9 y una presión arterial sistólica y diastólica de 88,5 y 51,6 mmHg, respectivamente. La ingesta media de hidratos de carbono, proteínas y lípidos fue de 226,9 g, 87,5 g y 82,4 g. La media de raciones de consumo/día de frutas fue 1,9, y la de verduras fue 1,7. Las horas semanales de actividad física fueron 2,7 y el uso de la televisión, la videoconsola o el ordenador alcanzó 2,7 horas al día.

El estudio ELOIN sienta las bases para el seguimiento de una muestra representativa de la población infantil. Su principal fortaleza es su diseño longitudinal de base poblacional, que incluye niños de diferentes niveles socioeconómicos, ámbitos territoriales y procedencias. El estudio ELOIN podrá utilizar esta información de la cohorte hasta la edad adulta y contribuir al mejor conocimiento clínico-epidemiológico de los factores relacionados con la aparición y el mantenimiento de la obesidad infantil y sus consecuencias de salud a corto y medio plazo.

Las características de la muestra basal son bastante similares a las de la población general. Sin embargo, el porcentaje de madres con estudios primarios o inferiores es ligeramente más bajo en el ELOIN que en el ámbito regional. El principal reto en el seguimiento será mantener un alto porcentaje de participación, para lo cual se han diseñado estrategias de captación por parte de los pediatras y un sistema de llamadas telefónicas y notificaciones a las familias.

Consideramos que el ELOIN es un proyecto viable y que incorpora en su diseño un aprovechamiento eficiente de los recursos sanitarios. Los resultados generados constituirán una excelente oportunidad para reforzar las estrategias de prevención y control de la obesidad infantil en nuestra región.

#### Agradecimientos

Agradecemos la participación voluntaria de las familias, la contribución de los pediatras y la realización de las entrevistas por las empresas Demométrica y Sondaxe.

#### FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, con N° de proyecto: RS\_AP10-13.

Honorato Ortiz-Marrón<sup>a,\*</sup>, José I. Cuadrado-Gamarra<sup>a</sup>, María Esteban-Vasallo<sup>b</sup>, Olga Cortés-Rico<sup>c</sup>, Jesús Sánchez-Díaz<sup>d</sup> e Iñaki Galán-Labaca<sup>e</sup>, en representación de los investigadores del estudio ELOIN

<sup>a</sup>Servicio de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Informes de Salud y Estudios, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Madrid, España

<sup>c</sup>Centro de Salud Canillejas, Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad, Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio Territorial de Salud Pública Área 11, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Madrid, España

<sup>e</sup>Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [honorato.ortiz@salud.madrid.org](mailto:honorato.ortiz@salud.madrid.org)  
(H. Ortiz-Marrón).

On-line el 20 de marzo de 2016

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766-81.
- Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13:985-1000.
- Malecka-Tendera E, Mazur A. Childhood obesity: a pandemic of the twenty-first century. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30 Suppl 2:S1-3.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Evaluación y seguimiento de la Estrategia NAOS: conjunto mínimo de indicadores. Agencia Española de Seguridad Alimentaria. (Consultado el 15 de julio de 2015). Disponible en: <http://www.observatorio.naos.aesan.msssi.gob.es/web/indicadores/indicadores.shtml>
- Pérez-Farinós N, Galán I, Ordobás M, Zorrilla B, Cantero JL, Ramírez R. A sampling design for a sentinel general practitioner network. *Gac Sanit*. 2009;23:186-91.
- Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22:512-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2016.01.018>