



Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

Calidad de vida en pacientes con Síndrome de Noonan

Quality of life in patients with Noonan Syndrome

AUTOR: Andrea González Tubío

TUTOR: Isolina Riaño Galán

COTUTOR: Alicia Pérez Pérez

RESUMEN

El síndrome de Noonan (SN) es una patología de origen genético que pertenece al grupo de las rasopatías. En la literatura actual, existen pocos estudios que valoren la calidad de vida en estos pacientes. El objetivo de este trabajo es evaluar la calidad de vida medida mediante el cuestionario KINDL^R en pacientes diagnosticados de SN y con una edad comprendida entre 0 y 18 años. Se realizó un estudio descriptivo observacional y transversal de datos obtenidos por medio de un formulario distribuido a través de las diferentes asociaciones españolas de SN.

Se obtuvieron 22 respuestas de pacientes diagnosticados de síndrome de Noonan. La puntuación total en el cuestionario KINDL^R para menores de 7 años fue de 69.1 puntos $\pm$ 13 y para mayores de 7 años 72.4 $\pm$ 11.1, siendo estos valores similares a otros estudios encontrados en la literatura.

Además, se estudió la correlación entre las principales manifestaciones clínicas del SN y la calidad de vida. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes de nuestro estudio, excepto en aquellos que tenían problemas de alimentación, quienes obtuvieron puntuaciones más bajas en los cuestionarios.

En conclusión, a pesar de que el SN es una patología con diversas manifestaciones clínicas, los pacientes de nuestra muestra no parecen tener peor calidad de vida que la población de referencia.

Abstract

Noonan syndrome is a genetic disorder classified within the group of RASopathies. Currently, there is limited research evaluating the quality of life in patients diagnosed with Noonan syndrome, aged 0 to 18 years, using the KINDL^R questionnaire. A descriptive, observational, and cross-sectional study was conducted based on data collected through a survey distributed via various Spanish Noonan syndrome associations.

A total of 22 responses were obtained from patients diagnosed with Noonan syndrome. The overall KINDL^R score was $69,1 \pm 13$ for children under 7 years and 72.4 ± 11.1 for those older than 7 years, showing values similar to those reported in other studies.

Additionally, the correlation between the main clinical features of Noonan syndrome and quality of life was analyzed. No significant differences were observed among patients, except for those with feeding difficulties, who showed lower questionnaire scores, indicating a poorer quality of life.

In conclusion, although Noonan syndrome presents with a wide range of clinical manifestations, the patients in our sample do not appear to have a lower quality of life compared to the reference population.

Palabras clave: Síndrome de Noonan, calidad de vida, KINDL^R, problemas de alimentación.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN:	5
a. Enfermedades de la vía RAS-MAPK	5
b. Clínica del síndrome de Noonan	6
c. Heterogeneidad genética	8
d. Antecedentes del tema	8
2. HIPÓTESIS	10
3. OBJETIVOS	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS	16
a. Objetivo principal: calidad de vida	16
a. Objetivo secundario: manifestaciones clínicas	18
6. DISCUSIÓN	20
7. CONCLUSIONES	23
8. ANEXOS	24
9. BIBLIOGRAFÍA	32

1. INTRODUCCIÓN:

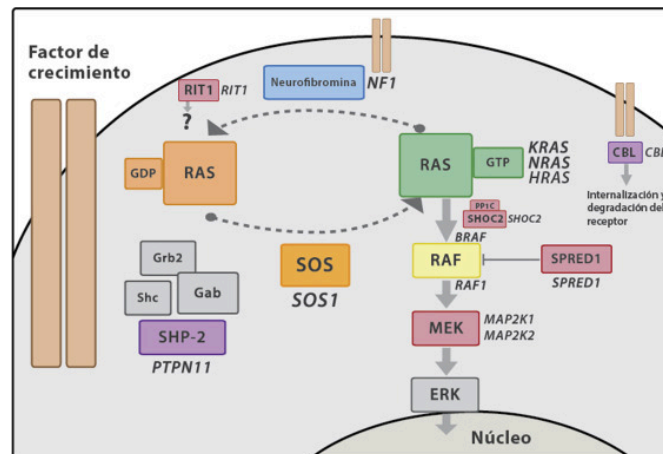
a. Enfermedades de la vía RAS-MAPK

El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad de origen genético, de herencia autosómica dominante, que pertenece al grupo de las rasopatías. Las rasopatías son un conjunto de enfermedades que afectan a la vía RAS-MAPK. A través de esta vía se transducen señales extracelulares que van a activar a la proteína RAS, y esta estimulará a la cascada de las quinasas MAPK (RAF, MEK y ERK) para finalmente modular la actividad de la célula y estimular diferentes procesos como proliferación, diferenciación, metabolismo y apoptosis¹. Estos procesos son imprescindibles para el correcto desarrollo y funcionamiento del organismo. Las mutaciones en los genes que participan en esta vía suelen producir una ganancia de función o una desregulación de la vía, alterando el correcto desarrollo del organismo.

Algunos ejemplos de rasopatías son el síndrome de Costello, el síndrome cardiofaciocutáneo o la neurofibromatosis tipo 1. Cada una de ellas tiene un fenotipo único, pero todas comparten características clínicas comunes por lo que es necesario realizar un correcto diagnóstico diferencial.^{2, 3}

Las rasopatías en su conjunto tienen una prevalencia de 1 de cada 1000 personas (*Rauen KA et al*²) siendo la más frecuente el SN, que afecta a 1 de cada 1000/2500 recién nacidos vivos. A pesar de ser un síndrome genético, al menos un 20% de pacientes no tienen variante genética identificada. Por tanto, su diagnóstico es fundamentalmente clínico^{1, 4, 5}.

Figura 1. Cascada de señalización de la vía RAS-MAPK (Carcavilla A. et al¹) Se activa tras la unión de un ligando al receptor celular que tras una serie de fosforilaciones activa RAS que estimulará la cascada de las quinasas: RAF, MEK y ERK.



b. Clínica del síndrome de Noonan

La tríada clínica característica que manifiestan los pacientes con SN consiste en: cardiopatías congénitas, talla baja y anomalías craneofaciales que producen un fenotipo característico.

El SN es la segunda causa sindrómica más común de cardiopatía congénita, siguiendo a la trisomía 21. La afección más frecuente es la estenosis pulmonar (afecta a un 50-60% de los pacientes con SN) que puede aparecer con válvulas displásicas. Otras alteraciones pueden ser la miocardiopatía hipertrófica o el defecto del septum atrial. Las asociaciones genotipo-fenotipo permiten un mejor pronóstico de estas afectaciones.^{1, 6}

El peso al nacimiento y la longitud suelen ser normales. Sin embargo suelen presentar un patrón de hipocrecimiento postnatal además de un retraso puberal con

escaso aumento de velocidad de crecimiento durante esta etapa, pudiendo condicionar una talla adulta más baja, aunque esta no siempre se ve afectada. Desde el año 2020 está aprobado en España el tratamiento con hormona de crecimiento para pacientes con SN que asocian talla baja. Este tratamiento no solo tiene efectos beneficiosos sobre la talla en estos pacientes, sino que se ha asociado también con una mejora en el metabolismo de los carbohidratos y de la sensibilidad a la insulina.^{7, 8}

Los rasgos craneofaciales más característicos son: hipertelorismo, frente prominente, ptosis palpebral, implantación baja de las orejas y cejas arqueadas en forma de diamante⁹. Sin embargo, estos rasgos van evolucionando con el tiempo y en la edad adulta se van volviendo cada vez más tenues.

La capacidad intelectual no se suele ver afectada. Un 80% tienen un coeficiente intelectual normal entre 70 y 120. A pesar de ello, aproximadamente la mitad de los pacientes con SN reciben apoyo escolar. Sin embargo, en la edad adulta la mitad son capaces de tener un trabajo normal a tiempo completo.

Algunos estudios sugieren que la parte que se puede ver más afectada es la cognitivo-social, con problemas para exteriorizar sus emociones adecuadamente, alteraciones del estado de ánimo o problemas de comportamiento. También se observa una incidencia más alta que en la población general de TDAH y TEA, problemas para mantener el empleo o las relaciones sociales.^{5, 10-12}

El SN también puede asociar manifestaciones a otros niveles, principalmente se ha relacionado con alteraciones nutricionales, genitourinarias y renales, hipotiroidismo,

alteraciones musculoesqueléticas, oncohematológicas, neurológicas, linfáticas, cutáneas, problemas en la vista y en la audición.

c. Heterogeneidad genética

Los genes más frecuentemente implicados son el PTPN11, SOS1, BRAF, KRAS y RAF1. De todas ellas, PTPN11 puede aparecer hasta en el 50% de los casos. Está asociado a mayor prevalencia de estenosis pulmonar, a una estatura más baja y a poca o ninguna discapacidad intelectual. Otras como RAF1 tienen más prevalencia de léntigos, manchas café con leche y miocardiopatía hipertrófica. En los pacientes con mutaciones en el gen KRAS prácticamente todos tienen discapacidad intelectual leve o moderada.⁴

La heterogeneidad genética explica un espectro fenotípico tan amplio, pudiendo tener desde adultos prácticamente asintomáticos a neonatos que fallecieron por una cardiopatía congénita.

No obstante, no todas las personas con mutaciones en estos genes tienen SN. La genotipificación nos puede ayudar al diagnóstico, sobre todo en los primeros años de vida donde la clínica puede ser muy similar a la de otras rasopatías.⁴

d. Antecedentes del tema

En la literatura actual, se cuenta con numerosos estudios que describen la clínica del SN, las correlaciones genotipo-fenotipo y sus comorbilidades o pronóstico de vida. Sin embargo, no hay tantos estudios que hablen de la calidad de vida de estas personas, las cuales requieren un seguimiento regular por un equipo multidisciplinar (pediatra, genetista, cardiólogo, endocrinólogo...). Esto implica un número de

consultas elevado cada año que pueden repercutir en su personalidad o en su desarrollo psicológico. También es importante saber cómo afecta a las familias de estos pacientes y el trastorno adaptativo que puede generar tener un hijo con esta condición.

En algunos estudios sobre el tema^{5, 11}, se puede ver una relación inversa entre los pacientes con mayores comorbilidades y una puntuación más baja en los cuestionarios de calidad de vida, así como un mayor riesgo de desarrollar una patología psicológica. Sin embargo, en otros trabajos los pacientes tienen puntuaciones similares a la población de referencia, sobre todo cuando se realizan los cuestionarios en personas de edad adulta.^{1, 13}

A veces es difícil identificar estas necesidades de la esfera psicosocial en las familias, pasando desapercibidas, ya que la atención médica se suele focalizar más en lo biológico. Puede ser complicado el manejo de un niño con una enfermedad crónica o rara, se requiere adaptación y comprensión de la situación. Además es fundamental la colaboración dentro del núcleo familiar para intentar garantizar la mejor calidad de vida posible al niño.¹⁴

Algunos estudios muestran puntuaciones más altas de estrés y dificultades en la interacción padres-hijo que las poblaciones de referencia por lo que es importante el seguimiento y apoyo psicológico de las familias y personas con SN. Prevenir y abordar estos problemas de forma precoz va a repercutir en una mejora de la salud no solo de los pacientes si no también de sus familias.

2. HIPÓTESIS

La hipótesis nula de este trabajo es: “Los pacientes con síndrome de Noonan tienen peor calidad de vida que la población general”.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es:

- Analizar la calidad de vida en los pacientes con SN.

Los objetivos secundarios son:

- Identificar la existencia de problemas psicosociales.
- Analizar, de forma descriptiva, las manifestaciones clínicas de los pacientes con SN y si estas tienen repercusión en su calidad de vida.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal con datos recogidos en diciembre de 2022 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). La población de estudio está formada por pacientes diagnosticados de SN que cumplen los criterios de inclusión definidos.

Los criterios de inclusión son:

- Tener el diagnóstico de SN
- Tener 18 años o menos
- Querer participar en el estudio

Por otro lado, los criterios de exclusión son:

- Ser mayor de 18 años.
- No querer participar en el estudio.

- Haber respondido a menos del 70% de las preguntas del cuestionario.

A través de las Asociación de SN de Asturias se facilitó el cuestionario KINDL^R al resto de asociaciones de otras comunidades autónomas. La variable principal del estudio es la calidad de vida evaluada por el cuestionario validado KINDL^R.

Instrumento de medición de la calidad de vida relacionada con la salud

El cuestionario que utilizamos fue el KINDL^R para medir la calidad de vida relacionada con la salud en niños y adolescentes.

Para seleccionar el cuestionario más adecuado utilizamos la plataforma Bibliopro. Es un banco de instrumentos de medición de salud, sobre todo cuenta con diferentes cuestionarios para medir la calidad de vida. Se introducen las características del estudio y el buscador sugiere diferentes encuestas que pueden ajustarse a los requisitos. En nuestra búsqueda, sugirió dos cuestionarios: el KINDL^R y el TAPQOL. KINDL fue el cuestionario seleccionado por varias razones: su corta extensión podría facilitar la adherencia al estudio, estaba traducido y validado en español y tiene versiones para varias edades, menores de 7 años, adolescentes y padres. Por otro lado, el TAPQOL consta de 43 preguntas y su versión traducida está validada para niños entre 3 meses y 5 años, lo cual acotaba nuestro estudio solamente a esas edades.^{15, 16}

Este cuestionario era inicialmente de origen alemán pero fue traducido a diferentes idiomas, entre ellos el español, y se puede aplicar tanto a poblaciones sanas como a niños afectados por alguna enfermedad. Para ello, cuenta con diferentes versiones, adaptadas a los distintos rangos de edad y también versiones para padres.¹⁷

Figura 2: Versiones del cuestionario KINDL para los diferentes rangos de edad.

Kiddy-KINDL [®] for Parents of children aged 3 to 6	Kid-/Kiddo-KINDL [®] for parents of children and adolescents aged 7-17
Quality of Life Questionnaire for Children 3 - 6 years Parents' Questionnaire Kindl [®] 	Quality of Life Questionnaire for Children 7 - 17 years Parents' Questionnaire Kindl [®] 

Kiddy-KINDL [®] for children aged 4 to 6	Kid-KINDL [®] for children aged 7 to 13	Kiddo-KINDL [®] for adolescents aged 14 to 17
Children's Questionnaire Kiddy-KINDL[®] Interview 	Children's Questionnaire Kid-KINDL[®] 	Children's Questionnaire Kiddo-KINDL[®] 

En nuestra investigación, utilizamos los cuestionarios sugeridos para cada rango de edad: para el rango de 7-13 años el kid-KINDL y de 14-17 años el kiddo-KINDL. En los menores de 7 años, utilizamos una versión para padres: kiddy-kindl (padres). (Anexo A)

El cuestionario consiste en 24 preguntas que engloban 6 dimensiones básicas: bienestar físico, bienestar emocional, autoestima, familia, amigos y escuela. Las preguntas del cuestionario hacen referencia a cómo se ha sentido la semana anterior y se responden en una media de 10 minutos. Además, en todas las versiones hay un módulo opcional: “Enfermedad”. Este consiste en 7 preguntas añadidas que interrogan sobre cómo se siente el niño con respecto a tener una enfermedad o si siente que recibe un trato diferente por ello. En nuestro caso, introducimos este módulo en la versión kiddy-kindl para padres. Esta versión es un poco más extensa que las de los niños y consta de un total de 53 preguntas, añadiendo el módulo de enfermedad.^{16,17, 18}

Cada pregunta tiene una puntuación que será transformada a través de una fórmula en una escala de 0 a 100 donde la puntuación máxima representa una mejor calidad de vida. Después, se puede obtener una puntuación única que englobe a las 6 dimensiones.^{16, 17, 18}

La fiabilidad del cuestionario se analizó con el coeficiente alfa de Cronbach, una media ponderada de la correlación de las variables que forman parte del cuestionario. Cuanto más cercano a 1, más consistencia tiene el instrumento de medida. Si $\alpha > 0.7$ se considera suficiente consistencia. En este caso, el kid-kindl y el kiddo-kindl tienen un coeficiente alfa de Cronbach de 0.84 y el kiddy-kindl (padres) de 0.89.¹⁸

Otras manifestaciones clínicas

Junto con los cuestionarios sobre calidad de vida, se envió otro documento en el que los propios pacientes referían si presentaban o no las siguientes manifestaciones clínicas: cardiopatías, alteraciones del desarrollo psicomotor, talla baja a tratamiento con hormona de crecimiento, alteraciones oftalmológicas, alteraciones traumatológicas, alteraciones del área ORL o problemas para la alimentación (*Anexo B*). También debían indicar peso y talla actual, así como peso al nacimiento, edad materna en el momento del parto y antecedentes familiares de SN. Se recogieron además variables epidemiológicas como edad (en años) y sexo.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se siguieron las indicaciones del cuestionario validado. En primer lugar, se revisaron los cuestionarios asegurando que estaban bien

cumplimentados. Para que un cuestionario sea considerado válido tiene que estar respondido en al menos el 70% del total de las preguntas. Las preguntas no respondidas se completan con los valores estimados para ese individuo en concreto. Si aparecen dos respuestas marcadas adyacentes, se sortea una de las dos y se introduce en el análisis. Si no son adyacentes o se marcan 3 respuestas o más, se anula la pregunta y se califica como “valor perdido”.¹⁸

El siguiente paso es sumar la puntuación obtenida en cada ítem. Cada pregunta tiene 5 respuestas, siendo la respuesta “*siempre*” equivalente a 5 puntos y “*nunca*” equivalente a 1 punto. Todas las demás puntuaciones tendrán los valores intermedios correspondiéndose con números naturales. Hay preguntas en las que se invierten los valores de la puntuación como por ejemplo: “*Durante la semana pasada me ha dolido algo*” lo equivalente en este caso, a 1 punto, sería la respuesta “*siempre*” y “*nunca*” a 5 puntos. El cuestionario tiene 10 preguntas en las que los valores están invertidos. Dentro de la subescala “Enfermedad” es necesario invertir 5 de las 6 preguntas.¹⁸

Una vez los puntos están sumados, se utilizarán las fórmulas explicadas en el manual del cuestionario KINDL^R (Anexo C) con las que se obtendrá una puntuación para cada subescala, una puntuación total y sus respectivos valores transformados a una escala de 0 a 100.

Para la interpretación de resultados, se realiza de dos formas diferentes: en primer lugar, si se obtiene la puntuación de cada subescala, se puede observar si está más o menos alejada de los valores máximos y mínimos lo cual puede dar una idea de

cómo es la autoevaluación del encuestado. En segundo lugar, se han de comparar los valores obtenidos con aquellos de la población de referencia para su correspondiente edad y sexo.

Posteriormente, se realizó el análisis estadístico de los datos con el programa informático SPSS. Para las variables cualitativas, se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas, se calcularon medias, medianas, desviaciones estándar y rangos. Se calcularon los datos por grupos de edad, es decir, clasificándolos en menores y mayores de 7 años. Para comparar ambos grupos se aplicó la prueba U de Mann Whitney, prueba no paramétrica utilizada para dos muestras independientes. Posteriormente, para la comparación de subgrupos, la relación entre los valores obtenidos en los cuestionarios de calidad de vida y la presencia o no de las distintas patologías estudiadas, se aplicó también la prueba U de Mann Whitney. Para considerar la significación estadística, fijamos un valor $p < 0,05$. Si el p valor es menor, el resultado será estadísticamente significativo.

El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias (*Anexo D*), la participación fue voluntaria y se garantiza la confidencialidad de los datos de los participantes en el estudio. Junto con el cuestionario se adjuntó una hoja informativa para los padres de los pacientes en la que se explicaba en qué consiste el estudio. (*Anexo E*)

5. RESULTADOS

La muestra inicial estaba formada por 23 pacientes, de los cuales se excluyó uno por ser mayor de 18 años. Por tanto, se analizaron los datos de 22 sujetos, 12 de ellos varones (54,54%) y 10 mujeres (45,45%) con una edad media de 7,9 años y una mediana de 6,5 años (rango 3-15). Del total de pacientes, 11 eran mayores de 7 años. La edad materna media fue de 35,6 años (mediana de 36 años) y solo 2 personas (11,1%) tenían antecedentes de otros familiares con SN.

a. Objetivo principal: calidad de vida

1. Mayores de 7 años

La puntuación total, en una escala de 0 a 100, obtenida de los cuestionarios kid/kiddo-KINDL (*Tabla 1*) fue de $72,4 \pm 11,1$. La puntuación más baja fue la escala “escuela” con una media de $59,1 \pm 15,6$. La puntuación más alta fue en la escala “familia” con una media de $79 \pm 15,6$.

Tabla 1: Resultados de los cuestionarios kid-kindl y kiddo-kindl para mayores de 7 años. (N=11)

	Bienestar físico	Bienestar emocional	Autoestima	Familia	Amigos	Colegio	Total (n=11)
Media	76,7	72,1	71,6	79	76,1	59,1	72,4
DE	15,3	16,8	23,8	15,6	18,5	15,6	11,1
Mediana	75	68,7	68,7	81,2	75	62,5	76
Rango	56,2-100,0	50,0-100,0	37,5-100,0	43,7-100,0	43,7-100,0	25,0-81,2	51,0-85,4

2. Menores de 7 años

En cuanto a los pacientes menores de 7 años entrevistados con el Kiddy-KINDL parents (*Tabla 2*), se obtuvo una puntuación total de $69,1 \pm 13$. En este caso, las puntuaciones más bajas fueron en las preguntas adicionales (referentes a la

enfermedad) con una media de $62,9 \pm 10,9$. Las puntuaciones más altas fueron en la subescala bienestar emocional con una media de $80,7 \pm 18,8$.

Tabla 2: Resultados del cuestionario Kiddy-kindl (padres) para menores de 7 años.

	Bienestar físico	Bienestar emocional	Autoestima	Familia	Amigos	Colegio	Enfermedad	Total (n=11)
Media	72,7	80,7	70,5	75,6	80,1	69,8	62,9	69,1
DE	15,4	18,8	19,4	15,9	22,5	19,6	10,9	13
Mediana	75	87,5	75	75	87,5	75	65,9	72,3
Rango	50,0-93,75	50,0-100,0	37,5-100	50,0-100,0	31,2-100	31,2-93,7	44,3-79,5	48,9-87,5

3. Comparación entre menores de 7 y mayores de 7 años (Tabla 3, Fig. 3)

Las diferencias entre las puntuaciones totales son ligeramente menores en los más pequeños: 69,1 para los menores de 7 y 72,4 para los mayores de 7 años. La subescala “escuela” presenta los valores más dispares entre un grupo y otro, habiendo 10 puntos de referencia entre grupos.

Tabla 3: Comparación de puntuaciones en escala Kiddy/Kid/Kiddo KINDL

	Bienestar físico (p= 0,620)		Bienestar emocional (p= 0,259)		Autoestima (p= 0,843)		Familia (p= 0,573)		Amigos (p= 0,427)		Colegio (p= 0,044)		Enfermedad	Total (n=22) (p= 0,490)	
	< 7a	>7a	<7a	>7a	<7a	>7a	<7a	>7a	<7a	>7a	<7a	>7a	<7a	<7a	>7a
Media	72,7	76,7	80,7	72,1	70,5	71,6	75,6	79	80,1	76,1	69,8	59,1	62,9	69,1	72,4
DE	15,4	15,3	18,8	16,8	19,4	23,8	15,9	15,6	22,5	18,5	19,5	15,6	10,9	13	11,1
Mediana	75	75	87,5	68,7	75	68,7	75	81,2	87,5	75	75	62,5	65,9	72,3	76

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas excepto en la escala “colegio” que presenta puntuaciones más altas en los más pequeños ($p=0,044$).

Comparación de medias en <7 y >7 años

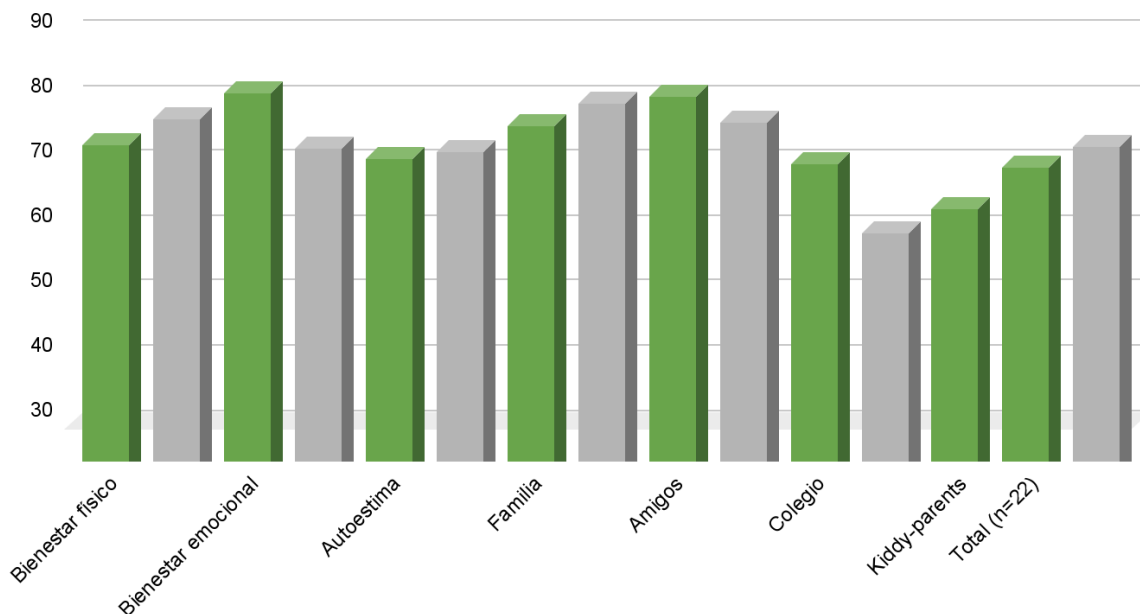


Figura 3: Comparativa de la media de las puntuaciones en los cuestionarios kiddy/kid/kiddo KINDL. En verde <7 años, en gris >7 años

a. Objetivo secundario: manifestaciones clínicas

En cuanto a las manifestaciones clínicas asociadas al SN obtuvimos 18 respuestas. 15 pacientes presentaron cardiopatías (83,3%), 11 alteraciones en el desarrollo psicomotor (61,1%), 7 talla baja y tratamiento con GH (38,9%), 8 alteraciones traumatológicas (44,4%), 11 alteraciones del área ORL (61,1%) y 9 de ellos problemas con la alimentación (50%). (Tabla 5).

Tabla 5: Presencia o no de las manifestaciones clínicas estudiadas. (N=18)

	Cardiopatía	Alteraciones desarrollo psicomotor	Talla baja a tto con GH	Alteraciones traumatológicas	Alteraciones oftalmológicas	Alteraciones ORL	Problemas alimentación
SÍ	15	11	7	8	11	11	9
NO	3	7	11	10	7	7	9

1. Relación entre las diferentes manifestaciones clínicas y calidad de vida

En los sujetos mayores de 7 años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida según el sexo ($p=0.783$), cardiopatía ($p= 0.571$), talla baja a tratamiento con GH ($p= 0.114$), alteraciones del desarrollo psicomotor ($p= 0.381$), alteraciones traumatológicas ($p= 0.857$), alteraciones oftalmológicas ($p= 0.286$), de la esfera ORL ($p= 0.571$) ni con problemas de la alimentación, ($p= 0.857$).

En los niños menores de 7 años, los pacientes con problemas de alimentación obtuvieron puntuaciones significativamente menores en los cuestionarios de calidad de vida. En cuanto al resto de manifestaciones clínicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 6: *P valor de la posible asociación entre calidad de vida y manifestaciones clínicas para menores de 7 años*

Variable	p-valor
Cardiopatía (n=15)	0,582
GH (n=7)	0,927
Psicomotor (n=11)	0,052
Trauma (n=8)	0,329
Oftalmo (n=11)	1,000
ORL (n=11)	0,792
Alimentación (n=9)	0,009

6. DISCUSIÓN

Actualmente, son escasos los estudios que evalúan la calidad de vida en pacientes con SN. Los hallazgos de este estudio permiten identificar cuáles son los puntos más débiles de estos pacientes y dónde deberíamos prestar más atención.

Las puntuaciones más bajas se obtuvieron en la escala colegio y autoestima en todos los rangos de edad. Las cardiopatías son las manifestaciones clínicas más frecuentes, sin embargo, no presentan una puntuación significativamente menor en ninguna escala. Los problemas con la alimentación en menores de 7 años sí que presentaron puntuaciones significativamente menores que el resto de la muestra.

Al comparar a los pacientes mayores de 7 años de nuestra muestra con otros estudios encontrados en la literatura como el de *Serra-Sutton V et al*¹⁶, *Fernández-López JA et al*¹⁷ y *Orgilés et al*¹⁹ todos ellos realizados en niños sanos, de los mismos rangos de edad y en España, podemos observar que nuestros pacientes tienen resultados similares en las puntuaciones totales de calidad de vida.
(Anexo G)

Sin embargo, la escala bienestar emocional presenta puntuaciones más alejadas de los valores obtenidos en otros estudios. En nuestro estudio se obtuvo una puntuación media de 72,1 a 10 puntos de diferencia de los valores medios obtenidos en otros estudios: 82,5 en *Serra-Sutton V et al*¹⁶ y 82,86 en *Fernández-López JA et al*¹⁷. En la escala escuela también se obtuvieron valores alejados, pero esta vez se corresponde con unas puntuaciones más altas, es decir, con mejor calidad de vida.

Si comparamos nuestros resultados con la población de referencia del manual KINDL^R ¹⁸, las puntuaciones son bastante similares también (*Anexo H*). La escala bienestar emocional vuelve a ser la más alejada, habiendo 10 puntos de diferencia con los pacientes de nuestra muestra. En este caso, la escala “escuela” no presenta puntuaciones más altas, así que la percepción de los pacientes de nuestro estudio es similar a la población de referencia.

Otros estudios de calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con SN^{1, 13}, utilizan otros cuestionarios o instrumentos de medición como el Medical Outcome Study Short Form-36. En sus resultados tampoco encuentran diferencias significativas con la población general. Las puntuaciones más bajas se aprecian sobre todo en lo relacionado con el bienestar físico. Se puede observar que la percepción sobre la calidad de vida de estos pacientes es similar a la población de nuestro estudio.

Revisando la literatura, no hemos encontrado estudios en los que se realice el cuestionario KINDL^R a personas con SN. Por lo que este sería el primero de estas características.

Con respecto a los problemas con la alimentación, algunos estudios como *Tiemens DK et al*²⁰, *Croonen EA et al*²¹ y *Draaisma JMT et al*²² describen dificultades fundamentalmente en los primeros años de vida, pudiendo repercutir en la talla y peso. No obstante, según van creciendo, solo una minoría persiste con estos problemas. Entre estos problemas para la alimentación se incluyen falta de interés,

succión deficiente o vómitos recurrentes, pudiendo repercutir de forma directa en la calidad de vida ²⁰⁻²³. Estos resultados, concordaron con los obtenidos en nuestro estudio: los menores de 7 años obtuvieron diferencias significativas, sin embargo, los mayores de 7 años ya no. Es probable que influya el hecho de que son los padres los que responden el cuestionario de los menores de 7 años y los propios niños los que responden en los mayores de 7. Seguramente, los problemas en la alimentación generan mucha ansiedad en las familias y éstas tienen una peor percepción de su calidad de vida, siendo los niños menos conscientes de ello y afectando menos por tanto, a su calidad de vida. Esto destaca la necesidad de tener en cuenta a todos los miembros de la familia cuando estamos ante una enfermedad crónica, ya que no solo afecta a la calidad de vida del propio paciente si no que muchas veces, especialmente en pediatría, son las familias las más afectadas y las que soportan una mayor carga de la enfermedad.

Estos pacientes requieren un seguimiento constante desde que son pequeños que permita tener controladas las posibles manifestaciones clínicas. Sin embargo, debemos abordar también el rendimiento académico, la esfera psicológica y social de pacientes y padres para poder garantizar una mejor calidad de vida.

Las limitaciones de este estudio son por un lado, el pequeño tamaño muestral. Además, la participación voluntaria en el estudio pudo hacer que fueran los pacientes con fenotipos menos agresivos los que respondieron a los cuestionarios, y estos tendrán, presumiblemente, una mejor calidad de vida que aquellos que tengan manifestaciones clínicas más graves o dificultades en el aprendizaje (para los cuales, responder el cuestionario requeriría un esfuerzo mayor).

Como posibles investigaciones futuras, se podría plantear ampliar el tamaño muestral del estudio y obtener un grupo control de similares características para poder comparar los resultados con niños sin SN del mismo entorno. Podríamos correlacionar los resultados de ambos grupos y obtener un estudio con mayor validez científica.

7. CONCLUSIONES

Los pacientes con SN de nuestro estudio no parecen tener peor calidad de vida que la población de referencia. Por tanto, se rechaza la hipótesis nula.

Además, no se encontró correlación entre peor calidad de vida y las distintas manifestaciones clínicas, a excepción de los problemas de alimentación que sí parecen tener cierta repercusión. Debemos vigilar a estos pacientes y a sus familias, ofreciéndoles el apoyo necesario para procurar que su condición repercuta lo menos posible en su calidad de vida.

8. ANEXOS

A. Cuestionario kindl (versión kiddo-kindl)



¡Hola!

Nos gustaría saber cómo te encuentras actualmente. Para ello hemos preparado algunas preguntas a las que te pedimos contestes.

- ⇒ Lee, por favor, cada una de las preguntas,
- ⇒ piensa cómo te fue durante la semana pasada,
- ⇒ pon en cada respuesta una cruz que creas mejor para ti.

No hay respuestas correctas o falsas. Lo que nos importa es tú opinión.

Un ejemplo:	nunca	casi nunca	algunas veces	casi siempre	siempre
Durante la semana pasada me gustó escuchar música	☐	☐	☐	☒	☐

Cuestionario rellenado el:

Día/Mes/Año

SITIO
PARA PEGATINA O
NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN

4. Las siguientes preguntas son sobre tu familia...

Durante la semana pasada ...	nunca	casi nunca	algunas veces	casi siempre	siempre
1. ... me he llevado bien con mis padres	☐	☐	☐	☐	☐
2. ... me he sentido a gusto en casa	☐	☐	☐	☐	☐
3. ... hemos tenido fuertes discusiones o peleas en casa	☐	☐	☐	☐	☐
4. ... me he sentido agobiado/a por mis padres	☐	☐	☐	☐	☐

5. ...y ahora sobre tus amigos.

Durante la semana pasada ...	nunca	casi nunca	algunas veces	casi siempre	siempre
1. ... he hecho cosas con mis amigos/as	☐	☐	☐	☐	☐
2. ... les he caído bien a los demás	☐	☐	☐	☐	☐
3. ... me he llevado bien con mis amigos/as	☐	☐	☐	☐	☐
4. ... me he sentido diferente de los demás	☐	☐	☐	☐	☐

6. Ahora nos gustaría saber algo sobre la escuela.

La semana pasada cuando estuve en el colegio...	nunca	casi nunca	algunas veces	casi siempre	siempre
1. ... he podido hacer bien las tareas escolares	☐	☐	☐	☐	☐
2. ... me han interesado las clases	☐	☐	☐	☐	☐
3. ... me ha preocupado mi futuro	☐	☐	☐	☐	☐
4. ... he tenido miedo de sacar malas notas	☐	☐	☐	☐	☐

Por favor, cuéntenos primero algo sobre ti. ¡Pon una cruz o escribe!

Yo soy un/a ☐ niña o ☐ niño

Yo tengo _____ años

¿Cuántos hermanos tienes? ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ sobre 5

¿En qué escuela vas tú?

☐ Colegio público ☐ Colegio privado
☐ Instituto ☐ Tomo clases particulares

1. Primero queremos saber algo sobre tu cuerpo, ...

Durante la semana pasada ...	nunca	casi nunca	algunas veces	casi siempre	siempre
1. ... me he sentido enfermo/a	☐	☐	☐	☐	☐
2. ... me ha dolido algo	☐	☐	☐	☐	☐
3. ... he estado muy cansado/a o agotado	☐	☐	☐	☐	☐
4. ... he tenido mucha fuerza y energía	☐	☐	☐	☐	☐

2. ... ahora algo sobre cómo te sientes...

Durante la semana pasada ...	nunca	casi nunca	algunas veces	casi siempre	siempre
1. ... me he reído y divertido mucho	☐	☐	☐	☐	☐
2. ... me he aburrido mucho	☐	☐	☐	☐	☐
3. ... me he sentido solo/a	☐	☐	☐	☐	☐
4. ... he sentido miedo o me he sentido inseguro/a	☐	☐	☐	☐	☐

3. ... y lo que piensas de ti mismo/a.

Durante la semana pasada ...	nunca	casi nunca	algunas veces	casi siempre	siempre
1. ... me he sentido orgulloso/a de mí mismo/a	☐	☐	☐	☐	☐
2. ... me he gustado a mí mismo	☐	☐	☐	☐	☐
3. ... me he sentido bien conmigo mismo/a	☐	☐	☐	☐	☐
4. ... he tenido muchas buenas ideas	☐	☐	☐	☐	☐

7. ¿Estás en el hospital o hace mucho tiempo que estás enfermo?

☐ Si

contesta, por favor, las 6 preguntas siguientes

☐ No

entonces ya has terminado

Durante la semana pasada ...	nunca	casi nunca	algunas veces	casi siempre	siempre
1. ... he tenido miedo de que mi enfermedad pudiera empeorar	☐	☐	☐	☐	☐
2. ... me he encontrado triste debido a mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐
3. ... me las he arreglado bien con mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐
4. ... mis padres me han tratado como a un niño pequeño por culpa de mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐
5. ... no he querido que nadie se diera cuenta de mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐
6. ... me he perdido actividades en el colegio por culpa de mi enfermedad	☐	☐	☐	☐	☐

¡MUCHAS GRACIAS POR TU COLABORACIÓN!

B. Cuestionario google para los participantes del estudio

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA

Mi nombre es Alicia Pérez Pérez, soy Peditra en el Hospital Universitario Central de Asturias.
Como proyecto de tesis doctoral, me gustaría realizar un estudio de la situación de los niños y adolescentes con síndrome de Noonan para conocer cuales son sus problemas principales y cuales de ellos están más descuidados por los profesionales sanitarios. Para ello, les sugerimos contestar a este cuestionario, que consta de una primera parte con preguntas generales sobre datos somatométricos y antecedentes médicos. Posteriormente encontrarán una segunda parte que debe contestar el propio paciente y por último, unas preguntas que deben responder los padres o cuidadores.

Puede pinchar en el siguiente enlace si desea más información acerca del estudio:
https://docs.google.com/document/d/1_fvjP1KZ_j9S_Jao-QV12TLaN3TfH0HPmxrnBc9wv/edit

E-mail de contacto: estudiosnoonan@gmail.com

¡MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN!

andrea.gonzalez01@csioviado.com [Cambiar de cuenta](#)

No compartido

Identificación

Dado que tiene que ser anónimo, en este apartado has de poner la fecha de nacimiento al revés. Por ejemplo, para un niño nacido el día 01/04/2016 la identificación sería 20160401. Así evitamos poner nombre y apellidos

Tu respuesta

CUESTIONARIO GENERAL

A continuación, encontrarán una serie de preguntas generales acerca de su estado somatométrico (peso, talla) y antecedentes médicos.

Fecha de nacimiento

Fecha

dd/mm/aaaa

Edad del paciente (años/meses)

Tu respuesta

Peso (en kg)

Tu respuesta

Talla (en cm)

Tu respuesta

Sexo

☐ Hombre

☐ Mujer

Edad materna al nacimiento (años)

Tu respuesta

Antecedentes familiares de síndrome de Noonan

☐ Sí

☐ No

Peso al nacimiento (gramos)

Tu respuesta

¿Presenta o ha presentado alteraciones cardíacas?

☐ Sí

☐ No

¿Recibe o ha recibido tratamiento con hormona de crecimiento?

☐ Sí

☐ No

¿Presenta o ha presentado en algún momento alteraciones del desarrollo psicomotor?

☐ Sí

☐ No

¿Presenta o ha presentado en algún momento alteraciones oftalmológicas?

☐ Sí

☐ No

¿Presenta o ha presentado en algún momento alteraciones traumatológicas?

☐ Sí

☐ No

¿Presenta o ha presentado en algún momento hipoacusia o ha seguido controles en otorrinolaringología por algún otro motivo?

☐ Sí

☐ No

¿Presenta o ha presentado en algún momento problemas de alimentación?

☐ Sí

☐ No

¿A qué rango de edad pertenece?

☐ < 7 años

☐ 7-13 años

☐ >13 años

[Siguiente](#)

[Borrar formulario](#)

Nunca envíes contraseñas a través de Formularios de Google.

Este formulario se creó fuera de tu dominio. - [Términos del Servicio](#) - [Política de Privacidad](#)

C. Fórmulas utilizadas para el cálculo de la puntuación del cuestionario.

2.5.2 Formulae and examples for calculating sub-scale sum scores

Sum score = Sum of sub-scale items

Sub-scale score = $\frac{\text{Sum of sub - scale items}}{\text{Number of sub - scale items}}$

Example: Physical well-being sub-scale score = $\frac{\text{Sum of Items 1, 2, 3, 4}}{4}$

Total sub-scale score = $\frac{\text{Sum of all items}}{24}$

Sub-scales transformed to 100 = $\frac{\text{Sub - scale score - lowest possible score}}{\text{Possible range of raw score}} \times 100$

The calculations described here may be found in the SPSS file "kid_kindl_k.sps" (or the corresponding files for other versions) on the disc for data analysis.

D. Aprobación del Comité de Ética del Principado de Asturias

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SALUD

Dirección General de Calidad,
Transformación y Gestión del
Conocimiento

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos
del Principado de Asturias
Hospital Universitario Central de Asturias
N-1, S3.19
Avda. de Roma, s/n
33011 Oviedo
Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/38028),
ceim.asturias@asturias.org

Oviedo, 20 de julio de 2022

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de investigación (Tesis Doctoral) nº 2022.330, titulado *"Caracterización de perfil metabólico y estudio de calidad de vida en pacientes con síndrome de Noonan"*. Investigadora Principal, Dña. Alicia Pérez Pérez, Hospital Universitario Central de Asturias.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.



Fdo: PABLO HIDRO MARRON
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias

E. Hoja informativa para padres que participaron en el estudio:

ESTUDIO DE CALIDAD DE VIDA PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN

El síndrome de Noonan, es uno de los trastornos monogénicos más prevalentes, con una incidencia que se estima entre 1/1000 – 1/2500 recién nacidos vivos.

Se caracteriza por tener un fenotipo facial característico, cardiopatía congénita y talla baja, entre otro amplio abanico de manifestaciones clínicas también frecuentes. Actualmente, algunos trabajos advierten también sobre el mayor riesgo de estos pacientes de desarrollar alteraciones psicológicas (ansiedad, depresión), y síntomas de TDAH o TEA, lo cual podría empeorar el funcionamiento global y la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familias.

Sin embargo, existen escasas publicaciones sobre la esfera psicosocial y la calidad de vida de estos pacientes. Consideramos que un manejo global de estos niños, que incluya también la esfera psicosocial puede mejorar el pronóstico y la calidad de vida.

Por ello, nos gustaría realizar un estudio de la situación de los pacientes con síndrome de Noonan para conocer su situación actual y saber cuales son sus problemas principales así como cuáles de ellos están más descuidados por los profesionales sanitarios y así poder realizar intervenciones posteriores.

¿En qué consiste la participación en el estudio?

Para valorar aspectos psicosociales les invitamos a rellenar estos cuestionarios de calidad de vida validados, que contestarán tanto el paciente como su familia.

¿Cuáles son los riesgos del estudio?

La participación en este estudio no supone ningún riesgo para el paciente ya que no se realizarán pruebas terapéuticas ni tratamientos adicionales al manejo habitual.

¿Cuáles son los beneficios de participar en el estudio?

La participación en el estudio no supone un beneficio directo para el paciente, pero ayudará a avanzar en el conocimiento de este síndrome, de forma que se puedan detectar áreas de mejora en la atención de estos pacientes.

¿Qué pasa si decido no participar en el estudio?

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si se decide no participar en el estudio, esto no repercutirá en el trato que reciba por parte de los profesionales sanitarios ni en el seguimiento ni tratamiento de la enfermedad.

¿Existen intereses económicos?

El investigador no recibirá retribución económica por su participación en el estudio. Usted no será retribuido por participar.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Si usted tiene dudas acerca de este proyecto, puede solicitar cualquier explicación que desee a lo largo de todo el estudio, contactando con la investigadora principal del proyecto, Alicia Pérez Pérez (estudiosdnoonan@gmail.com).

Confidencialidad:

Se guardará confidencialidad acerca de su identidad en todo momento. Los datos resultantes del estudio serán anónimos y sólo se utilizarán con fines científicos. Dichos resultados pueden ser remitidos a una publicación médica para su difusión en la comunidad científica. Se respetarán los derechos del paciente tal y como contempla la La Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

F. Manifestaciones clínicas separadas por grupos de edad

	Mayor o igual a 7 (N=11)	Menor de 7 (N=11)
sexo		
Mujer	5 (45.5%)	5 (45.5%)
Varón	6 (54.5%)	6 (54.5%)
edad		
Mean (SD)	11.2 (3.19)	4.64 (1.12)
Median [Min, Q1, Q3, Max]	11.0 [7.00, 8.50, 14.5, 15.0]	5.00 [3.00, 4.00, 5.50, 6.00]
edadmat		
Mean (SD)	35.4 (3.26)	35.7 (2.49)
Median [Min, Q1, Q3, Max]	34.0 [31.0, 33.5, 38.0, 40.0]	36.0 [31.0, 35.0, 37.0, 39.0]
Missing	4 (36.4%)	0 (0%)
af		
No	5 (71.4%)	11 (100%)
Si	2 (28.6%)	0 (0%)
Missing	4 (36.4%)	0 (0%)

cardiopatía		
No	1 (14.3%)	2 (18.2%)
Si	6 (85.7%)	9 (81.8%)
Missing	4 (36.4%)	0 (0%)
gh		
No	4 (57.1%)	7 (63.6%)
Si	3 (42.9%)	4 (36.4%)
Missing	4 (36.4%)	0 (0%)
psicomotor		
No	2 (28.6%)	5 (45.5%)
Si	5 (71.4%)	6 (54.5%)
Missing	4 (36.4%)	0 (0%)
oftalmo		
No	1 (14.3%)	6 (54.5%)
Si	6 (85.7%)	5 (45.5%)
Missing	4 (36.4%)	0 (0%)
trauma		
No	4 (57.1%)	6 (54.5%)
Si	3 (42.9%)	5 (45.5%)
Missing	4 (36.4%)	0 (0%)
orl		
No	1 (14.3%)	6 (54.5%)
Si	6 (85.7%)	5 (45.5%)
Missing	4 (36.4%)	0 (0%)
alimentación		
No	4 (57.1%)	5 (45.5%)
Si	3 (42.9%)	6 (54.5%)
Missing	4 (36.4%)	0 (0%)

G. Comparación de la puntuación de nuestro estudio con otros estudios encontrados en la literatura

>7 AÑOS					
BIENESTAR FÍSICO			AMIGOS		
Nuestro	Serra et al	Fernández López et al	Nuestro	Serra et al	Fernández López et al
76,7 (15,3)	76,9 (16,9)	77,02 (15,8)	76,1 (18,5)	82,7 (14,8)	75,76 (18,3)
BIENESTAR EMOCIONAL			COLEGIO		

Nuestro	Serra et al	Fernández López et al		Nuestro	Serra et al	Fernández López et al
72,1 (16,8)	82,5 (15,3)	82,86 (14,3)		59,1 (15,6)	53 (15,8)	55,6 (17,5)
AUTOESTIMA				TOTAL		
Nuestro	Serra et al	Fernández López et al		Nuestro	Serra et al	Fernández López et al
71,6 (23,8)	70,7 (20,5)	65,3 (22,5)		72,4 (11,1)	74,5 (12,3)	77,33 (10,6)
FAMILIA						
Nuestro	Serra et al	Fernández López et al				
79 (15,6)	80,6 (19,3)	80,14 (17)				

H. Valores de la muestra de referencia según el cuestionario kindl

	Children (7 - 13 years old) n = 918				Adolescents (14 - 17 years old) n=583			
	Girls		Boys		Girls		Boys	
	mean	s.d.	mean	s.d.	mean	s.d.	mean	s.d.
KINDL ^R – Total Quality of Life Score –100	76,83	8,63	76,67	8,66	70,78	10,01	73,54	8,83
KINDL ^R – Physical Well-being-100	74,43	14,19	76,68	13,03	68,24	17,38	77,18	13,07
KINDL ^R – Emotional Well-being –100	83,11	11,33	82,89	10,67	79,41	12,89	79,49	11,80
KINDL ^R – Self-Esteem –100	66,68	17,83	66,52	18,95	58,14	19,06	63,27	19,34
KINDL ^R – Family –100	84,40	12,85	83,58	13,14	75,51	17,68	79,56	17,05
KINDL ^R – Friends –100	78,10	13,78	78,21	12,78	78,06	13,47	78,43	11,96
KINDL ^R – School –100	74,10	12,29	72,35	12,88	65,19	13,21	63,58	14,04
KINDL ^R – Disease –100	60,56	15,25	64,17	13,75	60,10	14,80	64,91	12,90

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 93(4): 244.e1-244.e9. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.04.008.
2. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:355-69. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153523. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23875798; PMCID: PMC4115674.
3. Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):676-700. doi: 10.1210/er.2017-00232. PMID: 29924299.
4. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):333-42. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23312968; PMCID: PMC4267483.
5. Davico C, Borgogno M, Campagna F, D'Alessandro R, Ricci F, Amianto F, et al. Psychopathology and Adaptive Functioning in Children, Adolescents, and Young Adults with Noonan Syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2022 Feb-Mar 01;43(2):e87-e93. doi: 10.1097/DBP.0000000000000991. PMID: 34269737.
6. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020 Mar;184(1):73-80. doi: 10.1002/ajmg.c.31765. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022400; PMCID: PMC7682536.
7. Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, Gregory JW, Hertel NT, Sipilä I, Otten BJ. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan

syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Mar;21(3):267-73. doi: 10.1515/jpem.2008.21.3.267. PMID: 18540254.

8. Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018 Feb;25(1):67-73. doi: 10.1097/MED.0000000000000380. PMID: 29120925.
9. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007 Aug 15;145C(3):274-9. doi: 10.1002/ajmg.c.30138. PMID: 17639592.
10. Alfieri P, Cumbo F, Serra G, Trasolini M, Frattini C, Scibelli F, et al. Manic and Depressive Symptoms in Children Diagnosed with Noonan Syndrome. *Brain Sci.* 2021 Feb 13;11(2):233. doi: 10.3390/brainsci11020233. PMID: 33668418; PMCID: PMC7918671.
11. Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2005 Jan;47(1):35-8. doi: 10.1017/s001216220500006x. PMID: 15686287.
12. Verhoeven W, Wingbermühle E, Egger J, Van der Burgt I, Tuinier S. Noonan syndrome: psychological and psychiatric aspects. *Am J Med Genet A.* 2008 Jan 15;146A(2):191-6. doi: 10.1002/ajmg.a.32115. PMID: 18080322.
13. Binder G, Grathwol S, von Loeper K, Blumenstock G, Kaulitz R, Freiberg C, et al. Health and quality of life in adults with Noonan syndrome. *J Pediatr.* 2012 Sep;161(3):501-505.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.043. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22494877.
14. Perri L, Viscogliosi G, Trevisan V, Brogna C, Chieffo DPR, Contaldo I, et al. Parenting Stress Index in Caregivers of Individuals With Noonan Syndrome.

Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2024 Sep 27:e33009. doi: 10.1002/ajmg.b.33009. Epub ahead of print. PMID: 39333035.

15. Sardón Prado O, Morera G, Herdman M, Moreno Galdó A, Pérez-Yarza EG, Detmar S, et al. Versión española del TAPQOL: calidad de vida relacionada con la salud en niños de 3 meses a 5 años. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(5):420–4.
16. Rajmil L, Serra-Sutton V, Fernandez-Lopez JA, Berra S, Aymerich M, Cieza A, et al. Versión española del cuestionario alemán de calidad de vida relacionada con la salud en población infantil y de adolescentes: el Kindl. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(6):514-21.
17. Fernández-López JA, Fernández Fidalgo M, Cieza A, Ravens-Sieberer U. Medición de la calidad de vida en niños y adolescentes: comprobación preliminar de la validez y fiabilidad de la versión española del cuestionario KINDL. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(6):514-21.
18. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. KINDLR: Questionnaire for measuring health-related quality of life in children and adolescents – Revised version. Manual. Hamburg: University Hospital Hamburg-Eppendorf; 2000 [citado 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.kindl.org>
19. Orgilés M, Melero S, Penosa P, Espada JP, Morales A. Calidad de vida relacionada con la salud informada por los padres en preescolares españoles: propiedades psicométricas del Kiddy-KINDL-R. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(5):263–71. doi:10.1016/j.anpedi.2018.04.019.
20. Tiemens DK, van Haaften L, Leenders E, van Wegberg AMJ, Gunther Moor B, Geelen J, et al. Feeding problems in patients with Noonan syndrome: a narrative review. *J Clin Med*. 2022;11(3):754. doi:10.3390/jcm11030754.

21. Croonen E.A., Draaisma J.M.T., van der Burgt I., Roeleveld N., Noordam C. First-year growth in children with Noonan syndrome: Associated with feeding problems? *Am. J. Med. Genet. A.* 2018;176:951–958. doi: 10.1002/ajmg.a.38649.
22. Draaisma, JMT, Drossaers, J., van den Engel-Hoek, L. et al. Niños pequeños con síndrome de Noonan: evaluación de problemas de alimentación. *Eur J Pediatr* 179 , 1683–1688 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03664-x>
23. Onesimo R, Giorgio V, Viscogliosi G, Sforza E, Kuczynska E, Margiotta G, Iademarco M, Proli F, Rigante D, Zampino G, Leoni C. Management of nutritional and gastrointestinal issues in RASopathies: A narrative review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022 Dec;190(4):478-493. doi: 10.1002/ajmg.c.32019. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36515923.