



## Sumario

Julio 2021, VOLUMEN 12 (1)

### Editorial

Obesidad infantil en tiempos de COVID-19.....	1
<i>Childhood obesity in times of COVID-19</i>	

### Originales

Preservación del tejido gonadal en pediatría. ¿Qué sabemos? .....	6
<i>What do we know about paediatric gonadal tissue preservation?</i>	
Adherencia al tratamiento de hormona del crecimiento biosimilar .....	14
<i>Adherence to biosimilar growth hormone therapy</i>	

### Revisiones

Talla baja de etiología no determinada y cada vez menos idiopática.....	21
<i>Short stature of undetermined and increasingly less idiopathic aetiology</i>	

### Casos Clínicos

Hipogonadismo hiper- hipogonadotropo y otras complicaciones endocrinológicas en superviviente de cáncer infantil.....	35
<i>Hyper- hypogonadotropic hypogonadism, and other endocrine disorders in a pediatric cancer survivor</i>	
Raquitismo hipofosfatémico asociado a déficit de 1 alfa-hidroxilasa .....	42
<i>Hypophosphatemic rickets associated with 1 alpha-hydroxylase deficiency</i>	
Recurrent ovarian torsion in a girl with peripheral precocious puberty.....	47
<i>Torsión ovárica recurrente en una niña con pubertad precoz periférica</i>	
Mutación del gen <i>TITF1/NKX2-1</i> , asociado al síndrome cerebro-pulmón-tiroides. A propósito de un caso con ataxia e hipotiroidismo congénito, sin afectación pulmonar.....	51
<i>TITF1/NKX2-1 mutation, associated with brain-lung-thyroid syndrome. A case report with ataxia and congenital hypothyroidism, without lung involvement</i>	

### Premios

Premios de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2021 .....	58
<i>FSEEP Awards 2021</i>	



## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidencia

Itxaso Rica Echevarría

### Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

### Tesorería

Francisco Javier Arroyo Díez

### Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Roque Cardona Hernández

José M<sup>a</sup> Gómez-Vida

### SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7<sup>a</sup> Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

**NOTA:** Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Lidia Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. IDIS.

### Directores asociados

Laura Audí Parera

Unidad de Investigación en Endocrinología e Investigación Pediátricas (*retired*).

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron

Universidad Autónoma de Barcelona

Diego De Sotto Esteban

Servicio de Pediatría

Clínica Rotger Quirónsalud

Palma Islas Baleares

Concepción Fernández-Ramos

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario. Basurto. Vizcaya

José M<sup>a</sup> Gómez-Vida

Servicio de Pediatría

Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" de Granada

Alfonso Lechuga Sancho

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Leandro Soriano Guillén

Servicio de Pediatría

Hospital Fundación Jiménez Díaz

Universidad Autónoma de Madrid

Revista Española  
Endocrinología Pediátrica.



**PULSO**  
ediciones

Rambla del Cellar, 117-119  
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona  
Telf.: +34 935 896 264

Paseo Club Deportivo, 1  
Edificio 15-A, 1<sup>a</sup> planta  
28223 Pozuelo de Alarcón · Madrid  
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383  
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,  
México D.F. (México)  
Telf.: + -52 55 5980 9735

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

### Publicación en línea [Internet]

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

### Normas de publicación

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

### Contacto

soporte.revista@seep.es

# sumario



Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

Volumen 12  
Número 1

## EDITORIAL

- Obesidad infantil en tiempos de COVID-19 ..... 1  
*Childhood obesity in times of COVID-19*  
María Gloria Bueno Lozano

## ORIGINALES

- Preservación del tejido gonadal en pediatría. ¿Qué sabemos? ..... 6  
*What do we know about paediatric gonadal tissue preservation?*  
Gertrudis Martí-Aromir, María Chueca-Guindulain, María de los Ángeles Donoso-Sanz, Isolina Riaño-Galan, Lidia Castro-Feijóo, Ignacio Díez-López, María Alija-Merillas, Pilar Terradas-Mercader, Ana Dolores Alcalde-de Alvare, María del Carmen Mingo-Aleman (Grupo de Trabajo de Bioética de la SEEP)
- Adherencia al tratamiento de hormona del crecimiento biosimilar ..... 14  
*Adherence to biosimilar growth hormone therapy*  
Clara Notario Dongil, Alejandro Marcos de la Torre, María Teresa Gómez Lluch, Beatriz Proy Vega, Natalia Andrés Navarro

## REVISIONES

- Talla baja de etiología no determinada y cada vez menos idiopática ..... 21  
*Short stature of undetermined and increasingly less idiopathic aetiology*  
Juan Pedro López Siguero, Ana Belén Ariza Jiménez

## CASOS CLÍNICOS

- Hipogonadismo hiper- hipogonadotropo y otras complicaciones endocrinológicas en superviviente de cáncer infantil ..... 35  
*Hyper- hypogonadotropic hypogonadism, and other endocrine disorders in a pediatric cancer survivor*  
Sandra Marco Campos, Paloma Cabanas Rodríguez, Lidia Castro-Feijóo, Alexandra Regueiro García, Celia Varela Pájaro, Jesús Barreiro Conde
- Raquitismo hipofosfatémico asociado a déficit de 1 alfa-hidroxilasa ..... 42  
*Hypophosphatemic rickets associated with 1 alpha-hydroxylase deficiency*  
Mercedes Ubetagoyena Arrieta, Vanesa Cancela Muñoz, Beatriz Rocandio Cilveti, Ainhoa Igarzabal Irizar
- Recurrent ovarian torsion in a girl with peripheral precocious puberty ..... 47  
*Torsión ovárica recurrente en una niña con pubertad precoz periférica*  
Nuria López Barrena, Belén Sagastizabal Cardelús, María Luisa Lorente Jareño, Rubén Martín Alelu, Andrés José Alcaraz Romero
- Mutación del gen *TITF1/NKX2-1*, asociado al síndrome cerebro-pulmón-tiroides.  
A propósito de un caso con ataxia e hipotiroidismo congénito, sin afectación pulmonar ..... 51  
*TITF1/NKX2-1 mutation, associated with brain-lung-thyroid syndrome. A case report with ataxia and congenital hypothyroidism, without lung involvement*  
Carmen Temboury Molina, María Coch Martínez, Sara García Guixot, Raquel Villamor Martín, Noelia Moreno Acero

## PREMIOS

- Premios de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2021 ..... 58  
*FSEEP Awards 2021*

# Obesidad infantil en tiempos de COVID-19

## Childhood obesity in times of COVID-19

María Gloria Bueno Lozano

*Profesora titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Grupo de investigación GENUD. Universidad de Zaragoza. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" Ciberobn. Instituto Carlos III. Zaragoza (España)*

La enfermedad COVID-19 ha puesto del revés nuestra vida familiar, social, laboral y cotidiana. En marzo de 2020, los gobiernos del mundo instituyeron una serie de medidas de protección que tenían como objetivo frenar la expansión de este virus y la difusión de la infección. Entre estas medidas se encontraban la *cuarentena*, entendida como separación de personas o comunidades que han estado expuestas a una enfermedad infecciosa, el *aislamiento* o separación de personas infectadas y el *distanciamiento social* <sup>(1)</sup>.

Más de 2.600 millones de personas se confinaron en casa y se calcula que, entre ellas, se encontraban 650 millones de personas obesas que habrían agravado su situación <sup>(2)</sup>. El uso de la cuarentena para combatir la pandemia de COVID-19 parece haber tenido éxito desde una perspectiva epidemiológica, pero este aislamiento ha tenido consecuencias negativas en otros aspectos de la salud de las familias, entre los que se encuentran los psicológicos, los socioeconómicos y los metabólicos. En Estados Unidos, en diciembre de 2020 ya se publicaban 1,27 millones de nuevos casos de obesidad infantil, lo que supondría un aumento de su

prevalencia en torno al 15% en muchos de los estados americanos. Se intuye que un incremento semejante puede haberse producido en otros países del mundo <sup>(3)</sup>.

Las circunstancias mencionadas dieron lugar a un cambio radical en el estilo de vida y en los hábitos alimentarios, y esto ha incidido de forma crucial en el acúmulo excesivo de grasa a nivel corporal. La preocupación es creciente, de ahí que se haya acuñado un nuevo término, "*covibesidad*" <sup>(2)</sup>.

Otro punto de vista no menos importante que el anterior es el hecho de que la obesidad en el adulto se considera uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar formas graves de enfermedad por COVID-19, aumentando el riesgo de mortalidad. Esta situación también se ha objetivado en un número importante de casos de adolescentes obesos <sup>(4)</sup>.

Por tanto, la obligación del pediatra es volver a incidir en un tratamiento urgente de esta situación, no sin antes realizar una seria reflexión sobre cómo se han modificado esos factores ambientales que siguen incidiendo de forma tan negativa en la etiopatogenia de la obesidad infantil.

### Correspondencia:

María Gloria Bueno Lozano  
Profesora titular de Pediatría  
Facultad de Medicina. Grupo de investigación GENUD.  
Universidad de Zaragoza  
Unidad de Endocrinología Pediátrica  
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" Ciberobn.  
Instituto Carlos III, Zaragoza, España

### Impacto de la COVID-19 en los hábitos alimentarios

En España, alrededor de 18.625.000 hogares sufrieron restricciones de movilidad. Los primeros

días, tan solo se podía salir a las compras más esenciales. El gasto en la cesta de la compra se incrementó hasta en un 25%, sobre todo en esa primera semana denominada “*semana de la histeria*”, en la que las cadenas de alimentación notificaron un incremento del 26% en la compra de bebidas fermentadas, en especial cerveza, chocolate y harinas, y una disminución en las ventas de pescado <sup>(5)</sup>.

Para algunos, es cierto que fue la ocasión de cocinar en casa, vivir en familia y teletrabajar. De volver a esas compras pequeñas de alimentos frescos en los locales más próximos. Se aprovecharon estos tiempos difíciles como la oportunidad perfecta para cocinar comida casera y el reencuentro familiar. En un estudio realizado en nuestro país en un grupo de 1.155 adultos mediante encuesta electrónica, los cambios más frecuentes detectados fueron: aumento del consumo de fruta (27%), huevos (25,4%), legumbres (22,5%), verduras (21%) y pescado (20%). Además, se redujo el consumo de carnes procesadas (35,5%), cordero o conejo (32%), pizza (32,6%), bebidas alcohólicas destiladas (44,2%), bebidas azucaradas (32,8%) o chocolate (25,8%), con algunas diferencias, sobre todo en función de la edad y la situación socioeconómica <sup>(6)</sup>. Ojalá esta positiva experiencia de algunos pueda tener un efecto a largo plazo en las preferencias alimentarias de los niños de estas familias.

Pero esto no fue lo más habitual, sobre todo en los sectores de población más desfavorecidos. Se calcula que un tercio de la población ha sufrido un revés económico de tal envergadura que se ha producido el fenómeno denominado por los americanos como “*inseguridad alimentaria*”, que ha hecho desplazar los hábitos de compra hacia los alimentos más baratos y duraderos, susceptibles de ser almacenados. Este ha sido el caso de los alimentos ultraprocesados, ricos en sal, azúcar y grasas *trans*, todos ellos íntimamente relacionados con el riesgo de obesidad <sup>(6,7)</sup>.

La cuarentena produjo estrés y el estrés conduce a ansiedad, que se puede aliviar con la comida y la bebida: es lo que algunos autores han dado en llamar “*stress-related eating*” <sup>(8,9)</sup>, que ha podido condicionar esa falta de adherencia al tratamiento de las personas con obesidad. En condiciones normales, aproximadamente el 50% de los niños y el 65-90% de los adolescentes no son adherentes al tratamiento cuando este es crónico; estas cifras han aumentado aún más <sup>(10)</sup>. También se ha incrementado en estos días otro trastorno conductual relacionado con el estrés: el denominado “*food craving*” o deseo imperioso de comer un determinado tipo de alimento <sup>(11)</sup>, lo que tendría además una explicación fisiológica, ya que el deseo de tomar carbohidratos aumenta la secreción de serotonina, la cual, a su vez, tiene un efecto positivo so-

bre el estado de ánimo, y este efecto es proporcional al índice glucémico del alimento que los contiene. El estrés supone, además, un aumento de los niveles circulantes de glucocorticoides relacionados con el consumo de alimentos más sabrosos y, por tanto, con más sal y grasa <sup>(10,11)</sup>.

Durante la cuarentena, los adolescentes aumentaron hasta en un 20,7% la ingesta de dulces y bebidas azucaradas, y el 64% refiere haber consumido comida rápida al menos una vez a la semana en comparación con el 44,6% de antes del confinamiento. Esto se ha asociado a un incremento de peso en el 25% de los adolescentes encuestados. Las tasas más altas de adherencia a la ingesta semanal de alimentos saludables ha tenido lugar en mujeres adolescentes que viven en Europa en las que la educación materna era superior <sup>(11,12)</sup>.

Otro hecho que hay que tener en cuenta es que, al inicio de la pandemia de COVID-19, las mujeres embarazadas formaban parte del grupo aparentemente vulnerable y algunos gobiernos les recomendaron quedarse en casa <sup>(13)</sup>. Se ha demostrado también un aumento global de peso en las mujeres embarazadas durante esta pandemia, lo que tendrá implicaciones futuras en el desarrollo de obesidad infantil, diabetes y enfermedad cardiovascular de los niños producto de estas gestaciones <sup>(14)</sup>.

### Impacto de la COVID-19 sobre la actividad física y el sedentarismo

Datos previos a la pandemia reflejaban que las cuatro quintas partes de los adolescentes del mundo no seguían las recomendaciones internacionales de actividad física. De hecho, tendían a experimentar aumento de peso durante las vacaciones de verano que era difícil de perder y se acumulaba de un verano a otro. Por tanto, si se considera el período de cuarentena por la COVID-19 como un “*verano con inicio temprano de las vacaciones*”, se podría anticipar que la tasa de obesidad aumentará proporcionalmente al número de meses en que las escuelas permanecieron cerradas <sup>(13,15,16)</sup>.

Los niños que han residido en áreas urbanas y/o dentro de viviendas pequeñas se han llevado la peor parte, porque, además, durante la primera ola de COVID-19 también cerraron los centros de ocio y los parques infantiles <sup>(3,13)</sup>.

Es bien sabido que la actividad física regular reduce la inflamación y el acúmulo de grasa corporal y visceral. Su limitación se asocia a efectos metabólicos que inciden en un aumento en el riesgo cardiovascular <sup>(17)</sup>. Por eso, la Organización Mundial de la Salud publicó durante la cuarentena recomen-

daciones sobre permanecer activos y realizar ejercicio físico a domicilio. Sugirió clases “on line”, videos y aplicaciones móviles (“apps”) para mantener la salud física y mental <sup>(17)</sup>.

Algunos países lo supieron transmitir de forma adecuada a su población. A modo de ejemplo, en la pequeña isla europea de Malta se transmitió un programa diario de actividad física en la televisión nacional que siguieron niños y adultos por igual mientras se permanecía en casa <sup>(13)</sup>.

Pero esto no ha sido así en todos los países del mundo. Durante la pandemia, tan solo un 10,4% de los niños participó en actividades deportivas en equipo, el 28,9% recibió clases de baile o yoga y el 2,4% practicó deporte *on line*. La distribución geográfica fue desigual, y los países de Latinoamérica fueron los que menos deporte practicaron <sup>(12)</sup>.

La otra cara de la moneda es el incremento de los hábitos sedentarios en los niños y adolescentes durante la pandemia, lo que ya resultaba ser una preocupación previa <sup>(20)</sup>. Antes de esta, ya se había especulado sobre el importante papel que las plataformas virtuales estaban adquiriendo en los niños y adolescentes que las utilizaban para comunicarse con otros, jugar a videojuegos y acceder a redes sociales. El año escolar 2019-2020 se detuvo abruptamente y los niños dejaron de ir al colegio. Esto les obligó a permanecer en casa e intentar desarrollar su enseñanza a través de medios virtuales <sup>(21)</sup>.

La pandemia trajo consigo un mayor tiempo frente a la pantalla para los niños a medida que las escuelas trasladaron el aprendizaje a la virtualidad. Aunque esto ha sido beneficioso para fines educativos y para la comunicación social entre los niños, el aumento del tiempo de pantalla puede exacerbar aún más los hábitos sedentarios, así como aumentar los riesgos de ansiedad, depresión y falta de atención. Publicaciones recientes nos informan de que el tiempo de pantallas (televisión, móviles y ordenador) aumentó en los niños aproximadamente cinco horas por día en comparación con el período anterior a la COVID-19; también se incrementaron los trastornos del sueño <sup>(21-23)</sup>.

Existe una asociación entre el aumento del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal a medida que aumenta el tiempo frente a las pantallas, lo que lleva consigo, además, un aumento en la ingesta de alimentos que condicionará aumento de peso, hipertensión arterial y resistencia a la insulina. Por lo tanto, es imperativo restablecer ese equilibrio entre el tiempo que consumen los niños con pantallas y la actividad física, aconsejando que el primero sea inferior a las dos horas diarias <sup>(20,21)</sup>.

Sin embargo, la tecnología aporta también aspectos positivos. De hecho, se han multiplicado las aplicaciones relacionadas con la salud, lo que ofrece una oportunidad para difundir intervenciones en el estilo de vida que se deben aprovechar en un futuro. En este sentido, algunas escuelas han organizado clases de actividad física para niños que se pueden seguir fácilmente en casa a través de plataformas virtuales. Tales iniciativas deben proseguir y ser implementadas después de estos tiempos de COVID-19 <sup>(13)</sup>.

## Obesidad infantil e infección por COVID-19

La relación entre la obesidad y las enfermedades virales se ha estudiado durante muchos años. Durante la epidemia de gripe por H1N1, cobró especial interés, ya que se observó que los pacientes obesos tenían mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mayor mortalidad <sup>(24)</sup>. Este hecho se demostró incluso en niños, los cuales, cuando eran obesos, presentaban un deterioro de la respuesta inmunitaria, especialmente celular, al virus de la influenza, así como también una respuesta inadecuada a la vacuna <sup>(25)</sup>. Durante la epidemia de COVID-19 en Canadá, la obesidad fue el tercer factor demográfico más prevalente entre los niños ingresados en la UCI, detrás de aquellos con enfermedades graves, inmunodeprimidos o con procesos oncológicos <sup>(4)</sup>. En Nueva York, la obesidad fue la comorbilidad más prevalente en los 50 casos graves de COVID-19 que afectaron a niños y adolescentes <sup>(26)</sup>.

Los efectos de la obesidad pediátrica en la COVID-19 no han podido ser estudiados hasta el momento de forma adecuada y algunos de los datos se interpretan a partir de lo conocido en el adulto. No existen por el momento suficientes estudios publicados sobre este tema en este grupo de edad. Lo cierto es que los tres principales factores de riesgo que relacionan la obesidad con la COVID-19 demostrados en adultos también están presentes en niños y adolescentes y no son otros que la inflamación subclínica crónica, una respuesta inmunitaria alterada y enfermedades cardiorrespiratorias subyacentes, como el asma <sup>(27)</sup>.

La enzima convertidora de la angiotensina-2 (ACE-2) es el receptor funcional para el SARS-CoV-2. Los estudios en modelos animales muestran que las ratas alimentadas con una dieta alta en grasas tienen una mayor expresión de ACE-2 en los pulmones, lo que podría ayudar a explicar la mayor gravedad de la enfermedad entre individuos obesos <sup>(28)</sup>. En el momento actual, se considera que es precisamente la alta prevalencia de obesidad entre los jóvenes la que puede estar desplazando la curva de mortali-



dad por edades en los países donde la prevalencia de sobrepeso es mayor <sup>(29)</sup>.

Los mecanismos implicados incluyen numerosos aspectos relacionados con la propia obesidad y también con sus comorbilidades. Se ha especulado sobre el papel de la deficiencia en vitamina D y zinc y la ferropenia, que se asocian a la obesidad. En ocasiones, con escasa evidencia científica, se ha aconsejado suplementar a los obesos con dichos micronutrientes para mejorar su inmunidad. Entre lo especulado también existen datos objetivos, como el que a continuación se expone. La resistencia a la insulina, la dislipidemia, el estado proinflamatorio y el incremento del estrés oxidativo presentes en la obesidad tienen un importante papel en la disminución de la producción de óxido nítrico en todos los órganos (entre ellos, el pulmón y el riñón). El óxido nítrico es una de las sustancias más potentes desde un punto de vista antiinflamatorio que ayudaría a combatir la infección por SARS-CoV-2 <sup>(29)</sup>.

### Recomendaciones pos-COVID

Frenar la propagación viral mientras se protege la salud de la población deberá seguir siendo una prioridad máxima hasta que la vacunación contra la COVID-19 avance. Sin embargo, es imperativo abordar otros problemas, como el de la obesidad infantil, que, si no se controlan, pueden tener un profundo impacto económico y de salud a largo plazo.

Es necesario nuevamente comprometer a los pediatras en realizar la evaluación del estado nutricional de los niños, reeducar a los padres sobre la disponibilidad de alimentos, su conveniencia y cómo elegirlos. Es imprescindible defender la realización de actividad física manteniendo el distanciamiento social, si es necesario a través de las aplicaciones móviles. También lo es el respetar las horas de sueño y limitar el tiempo de sedentarismo en la medida de lo posible. Asimismo, es necesario incidir en que los tratamientos de las enfermedades crónicas no se interrumpan y reflexionar en lo que la telemedicina puede aportar al respecto.

Una vez más, la prevención y el manejo de la obesidad infantil deben establecerse como una prioridad a nivel individual, comunitario y poblacional durante y tras esta pandemia. Urge ponerse en marcha ya. Como diría Mario Benedetti *“que no se nos pase la vida esperando mejores tiempos”*.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. Disponible online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Khan MA, Moverley Smith JE. Covibesity, a new pandemic. *Obes Med* 2020; 19: 100282.
3. Cuschieri S, Grech S. COVID-19: A one-way ticket to a global childhood obesity crisis? *J Diabetes Metab Disord* 2020; 19: 1-4.
4. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 868-73.
5. Pérez-Rodrigo C, Gianzo M, Hervás G, Ruiz-Litago F, Casis L, Arijia V, et al. Patterns of Change in Dietary Habits and Physical Activity during Lockdown in Spain Due to the COVID-19 Pandemic. *Nutrients* 2021; 13(2): 300.
6. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg* 2020; 78: 185-93.
7. Huizar MI, Arena R, Laddu DR. The global food syndemic: The impact of food insecurity, malnutrition and obesity on the healthspan amid the COVID-19 pandemic. *Prog Cardiovasc Dis* 2021; 64: 105-7.
8. Mattioli AV, Pinti M, Farinetti A, Nasi M. Obesity risk during collective quarantine for the COVID-19 epidemic. *Obes Med* 2020; 20: 100263.
9. Laitinen J, Ek E, Sovio U. Stress-related eating and drinking behavior and body mass index and predictors of this behavior. *Prev Med* 2002; 34: 29-39.
10. Plevinsky JM, Young MA, Carmody JK, Durkin LK, Gamwell KL, Klages KL, et al. The Impact of COVID-19 on Pediatric Adherence and Self-Management. *J Pediatr Psychol* 2020; 45: 977-82.

11. Rodríguez-Martín BC, Gómez-Quintana A, Díaz-Martínez G, Molerio-Pérez O. Bibliotherapy and food cravings control. *Appetite* 2013; 65: 90-5.
12. Ruíz-Roso MB, de Carvalho Padilha P, Matilla-Escalante DC, Brun P, Ulloa N, Acevedo-Correa, et al. Changes of physical activity and ultra-processed food consumption in adolescents from different countries during Covid-19 pandemic: An Observational Study. *Nutrients* 2020; 12: 2289.
13. Cuschieri S. COVID-19 panic, solidarity and equity. The Malta exemplary experience. *J Public Health* 2020;1-6. Online ahead of print.
14. Leddy MA, PowerML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol. MedReviews LLC* 2008; 1: 170-8.
15. Wu X, Han LH, Zhang JH, Luo S, Hu JW, Sun K. The influence of physical activity, sedentary behavior on health related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review. *PLoS One* 2017; 9: e0187668.
16. Von Hippel PT, Workman J. From Kindergarten Through Second Grade, U.S. Children's Obesity Prevalence Grows Only During Summer Vacations. *Obesity (Silver Spring)*. 2016; 24: 2296-300.
17. De Miguel-Etayo P, Bueno G, Garagorri JM, Moreno LA. Interventions for treating obesity in children. *World Rev Nutr Diet* 2013; 108: 98-106.
18. World Health Organization. Stay physically active during self-quarantine. 2020. Available online <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/stay-physically-active-during-self-quarantine>.
19. Stavridou A, Kapsali E, Panagouli E, Thirios A, Polychronis K, Bacopoulou F, et al. Obesity in children and adolescents during COVID-19 pandemic. *Children (Basel)* 2021; 8:135.
20. Barker AR, Gracia-Marco L, Ruiz JR, Castillo MJ, Aparicio-Ugarriza R, González-Gross M, et al. Physical activity, sedentary time, TV viewing, physical fitness and cardiovascular disease risk in adolescents: The HELENA study. *Int J Cardiol* 2018; 254: 303-9.
21. Nagata JM, Abdel Magid HS, Pettee Gabriel K. Screen time for children and adolescents during the Coronavirus disease 2019 pandemic. *Obesity* 2020; 28: 1582-3.
22. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res* 2018; 164: 149-57.
23. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, et al. Effects of covid-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. *Obesity* 2020; 28: 1382-5.
24. Milner JJ, Rebeles J, Dhungana S. Obesity increases mortality and modulates the lung metabolome during pandemic H1N1 influenza virus infection in mice. *J Immunol* 2015; 194: 4846-59.
25. Dossett LA, Dageforde LA, Swenson BR. Obesity and site-specific nosocomial infection risk in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10: 137-42.
26. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2020; 174: e202430.
27. Fruhbeck G, Baker JL, Busetto L, Dicker D, Goossens GH, Halford JCG, et al. European Association for the study of obesity position statement on the Global COVID-19 pandemic. *Obes Facts* 2020; 13: 292-6.
28. Heialy SA, Hachim M, Senok A, Tayoun AA, Hamoudi R, Alsheikh-Ali A, et al. Regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in obesity: implications for COVID-19. *Front Physiol* 2020; 11: 555039.
29. Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Del Ciampo IRL, Contini AA, Ued FDV. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: A clinical review. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96: 546-58.



# Preservación del tejido gonadal en pediatría. ¿Qué sabemos?

## What do we know about paediatric gonadal tissue preservation?

Gertrudis Martí-Aromir<sup>1</sup>, María Chueca-Guindulain<sup>2</sup>, María de los Ángeles Donoso-Sanz<sup>3</sup>, Isolina Riaño-Galan<sup>4</sup>, Lidia Castro-Feijóo<sup>5</sup>, Ignacio Díez-López<sup>6</sup>, María Alija-Merillas<sup>7</sup>, Pilar Terradas-Mercader<sup>8</sup>, Ana Dolores Alcalde-de Alvare<sup>9</sup>, María del Carmen Mingo-Alemany<sup>10</sup>: Grupo de Trabajo de Bioética de la SEEP

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Quironsalud Barcelona. Barcelona, Barcelona (España)

<sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital de Navarra. Pamplona, Navarra (España)

<sup>3</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario del Henares. Madrid, Madrid (España)

<sup>4</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias (España)

<sup>5</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (España)

<sup>6</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Txagorritxu. Vitoria, Álava (España)

<sup>7</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara, Guadalajara (España)

<sup>8</sup>Endocrinología Pediátrica. Pius Hospital de Valls. Tarragona, Tarragona (España)

<sup>9</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Infanta Sofía. Madrid, Madrid (España)

<sup>10</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia, Valencia (España)

### Resumen

**Introducción.** La preservación del tejido gonadal ha experimentado grandes avances. Los profesionales de la salud deben conocer y ofrecer a los pacientes con riesgo de infertilidad las mejores opciones disponibles. **Objetivos.** Evaluar el conocimiento y la actitud de los endocrinólogos pediátricos hacia las técnicas de preservación del tejido gonadal. **Métodos.** Análisis descriptivo de encuesta en línea enviada a los miembros de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. **Resultados.** La tasa de respuesta fue del 23,6%. El 96,9% de los respondedores conocía la existencia de técnicas de conservación del tejido gonadal en las mujeres y el 93,9% en los hombres; el 3,1% cree que actualmente no es posible preservar el tejido gonadal en los hombres. El 63% declaró que no existe un protocolo sobre la preservación de la fertilidad en su lugar de

trabajo ni en su comunidad autónoma. El 53% de los endocrinólogos pediátricos ofrece la posibilidad de conservación en condiciones específicas (el 42,9% de ellas, tumores) y el 62,5% ayuda a los pacientes o sus cuidadores a tomar decisiones. La información sobre técnicas de conservación la proporcionan con mayor frecuencia oncólogos y ginecólogos (39,5%) en lugar de los propios endocrinólogos (13,6%). Casi el 60% de los endocrinólogos pediátricos se enfrenta a dilemas éticos en este ámbito y más del 90% considera imprescindible realizar un consentimiento informado. **Conclusiones.** Los endocrinólogos pediátricos están cada vez más interesados en el conocimiento de las técnicas de preservación del tejido gonadal.

Nuestra encuesta ha revelado que esta área es fuente de problemas éticos, que merecen un análisis y una reflexión más profundos. La preservación de la fertilidad requiere equipos multidisciplinares, con el fin de proporcionar a los pacientes información actualizada y personalizada.

### Correspondencia:

Grupo de trabajo de Bioética de la SEEP  
E-mail: gertrudismarti@gmail.com

**Palabras clave:** Preservación de tejidos, Tejido gonadal, Endocrinología pediátrica

## Abstract

**Introduction.** Gonadal tissue preservation has undergone significant progress in recent years. Health professionals should know and offer patients at risk of infertility the best options available. **Objectives.** To evaluate the knowledge and attitude towards paediatric gonadal tissue preservation techniques among paediatric endocrinologists. **Methods.** Descriptive analysis of the responses to an online survey sent to all members of the Spanish Paediatric Endocrinology Society. **Results.** The response rate was 23.6%. Of the total number of responders, 96.9% were aware of the existence of gonadal tissue preservation techniques in women, and 93.9% in men; 3.1% believed that it is currently not possible to preserve gonadal tissue in men. Sixty-three percent of physicians declared that there is no protocol on the preservation of fertility in their workplace or in their autonomous community. Although 53% of paediatric endocrinologists offer the possibility of preservation in specific conditions (42.9% of them tumours) and 62.5% help patients or their caregivers to make decisions, information about preservation techniques is more frequently provided by oncologists and gynaecologists (39.5%) rather than by the endocrinologists themselves (13.6%). Almost 60% of paediatric endocrinologists face ethical dilemmas in relation to this area and more than 90% consider the existence of informed consent to be essential. **Conclusions.** Paediatric endocrinologists are increasingly interested in gonadal tissue preservation. Our survey has revealed that this area is a significant source of ethical dilemmas, which warrants further analysis and reflection. Fertility preservation should be addressed by multidisciplinary teams, in order to provide patients with the most up-to-date and tailored information.

**Key Words:** *Tissue preservation, Gonadal tissue, Paediatric Endocrinology*

## Introducción

La alteración de la fertilidad, definida como la capacidad reproductiva de un individuo, puede generar importantes secuelas psicológicas y emocionales que condicionen su calidad de vida. Pacientes con alteraciones cromosómicas, como síndrome de Turner o síndrome de Klinefelter, enfermedades hematológicas, inmunodeficiencias graves y cáncer, y personas transexuales que se someten a tratamientos hormonales cruzados pueden ver alterada su fertilidad <sup>(1-3)</sup>.

Los tratamientos administrados en determinadas patologías en la población infanto-juvenil producen efectos secundarios tardíos graves, entre los que se incluye la alteración de la fertilidad. Estos efectos van a depender del sexo, la edad y el estadio

puberal en el momento del tratamiento, así como de la patología y las intervenciones terapéuticas. Los agentes alquilantes y las dosis de radiación, superior a 1 Gy en el testículo y superior a 5 Gy en el ovario, son los que van a ocasionar alteración en la función gonadal <sup>(4)</sup>. Esta afectación puede aparecer muchos años después de dar por finalizado el tratamiento, y no debemos olvidar el seguimiento de estos pacientes, garantizando una correcta transición a los servicios de endocrinología de adultos. El daño gonadal producido varía según la terapia administrada, y es necesario individualizar el seguimiento de cada paciente dependiendo del protocolo administrado <sup>(5)</sup>.

En la población adulta en riesgo alto de pérdida de fertilidad, se emplea la criopreservación de semen y de oocitos previa al inicio del tratamiento agresivo, con el fin de preservar la capacidad reproductiva. En la población infanto-juvenil, estas técnicas no pueden realizarse, y hoy en día se puede ofrecer solamente la criopreservación de corteza ovárica en las niñas, ya que la técnica en varones es todavía experimental <sup>(6,7)</sup>.

La criopreservación de corteza ovárica empezó a realizarse en humanos en los años noventa, y fue a finales de 1999 cuando se produjo el primer trasplante de tejido criopreservado en una paciente de Dinamarca, del grupo del *Dr. Andersen* de Copenhague <sup>(8,9)</sup>, y el primer nacimiento con esta técnica llegó en 2004 <sup>(10)</sup>. Desde entonces, se han notificado más de 130 recién nacidos. Por ello, dada su utilización y los resultados obtenidos, se acepta mayoritariamente hoy en día como práctica clínica habitual. En España existen centros de referencia para realizar este procedimiento, a los cuales se debería plantear remitir a estas pacientes <sup>(11)</sup>.

Una terapia emergente en los niños pre y peripuberales es la criopreservación de tejido testicular con el objetivo de preservar las espermatogonias para un posible trasplante autólogo o su maduración *in vitro* en la edad adulta. En 2002, el Centro de Medicina Reproductiva de la Universidad de Ziekenhuis en Bruselas fue el primer centro del mundo en iniciar un programa para la preservación de la fertilidad en jóvenes varones en riesgo de perderla, y tiene ya recogidas muestras de tejido gonadal de 112 pacientes entre 2002 y 2018 <sup>(12)</sup>. La técnica se ha ido expandiendo a otros centros de investigación del mundo.

La American Society of Clinical Oncology, en su guía clínica de 2006, actualizada en 2013 y 2018 <sup>(13)</sup>, recomienda plantear desde las unidades de oncología pediátrica los aspectos de la fertilidad en todos los pacientes en las que esta pueda verse afectada. La guía sugiere informar a los padres o responsables de los niños tan pronto como sea posible antes del inicio del tratamiento oncológico

para maximizar las opciones disponibles y derivar a especialistas en reproducción en caso de procedimientos no disponibles en sus centros. Sin embargo, es posible que muchos oncólogos no puedan seguir estas recomendaciones por diferentes motivos: falta de formación continuada, desestimar la importancia del tema o falta de experiencia en menores. De este modo, son muchos menos a los que se les transmite y plantea la preservación de tejido gonadal en el momento del diagnóstico. Es cierto que este periodo es especialmente estresante y abrumador para las familias, y todo ello hace que la decisión sea difícil y compleja tanto a nivel clínico como emocional <sup>(14,15)</sup>.

Como profesionales de la salud, y concretamente dentro de nuestra especialidad, endocrinología pediátrica, es imprescindible que seamos conscientes de esta realidad y que seamos capaces de proporcionar una respuesta individualizada a nuestros pacientes, ofertándoles nuevas oportunidades que la investigación científica va aportando.

Son varias las publicaciones sobre encuestas realizadas a diferentes grupos profesionales, obstetras y ginecólogos <sup>(16)</sup>, hematólogos y oncólogos pediátricos <sup>(17)</sup>, sobre su experiencia y conocimiento respecto al consejo a pacientes en edad fértil y la elección de la preservación de la fertilidad.

Dentro del marco ético, también surgen dudas que deberían ser expuestas y valoradas por expertos que puedan orientar en la búsqueda de una decisión consensuada con el paciente y la familia, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de las personas en estos grupos de riesgo.

Por ello, desde el Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), se decidió elaborar una encuesta entre los socios que fue distribuida durante 2019 en línea a todos los miembros de nuestra sociedad. Su título, *"Preservación del tejido gonadal en pediatría. ¿Qué sabemos?"*, pretende reflejar una discreta fotografía de nuestra sociedad científica sobre este tema.

## Material y métodos

Se diseñó una encuesta anonimizada, orientada a endocrinólogos pediatras, de 15 preguntas con una única respuesta en la que se exploraron los conocimientos sobre la preservación de tejido gonadal en pediatría (Tabla 1.a y 1.b). Se envió a través de la secretaría técnica de la SEEP a todos sus socios mediante su base de datos, entre el 28 de enero de 2019 y el 3 de mayo de 2019. Se utilizó como herramienta de diseño el formato *google docs* y se realizó un análisis estadístico descriptivo.

## Resultados

Se recibieron 66 encuestas, lo que supone un índice de respuesta del 23,6% de los miembros de la SEEP.

En las Tablas 1.a y 1.b se recogen las preguntas junto con los resultados de la encuesta realizada.

Entre los socios que han contestado, un 48,5% manifiesta tener una experiencia en su práctica profesional, incluida la formación MIR, entre 10 y 20 años; un 25,8%, superior a 30 años, y un 24,2%, entre 21 y 30 años.

La mayoría de los pediatras endocrinólogos refieren conocer la posibilidad de preservar tejido gonadal en niñas y en niños. Más de la mitad indicaron la no existencia en su centro de trabajo o dentro de su comunidad autónoma de un protocolo referente a la preservación de tejido gonadal.

Cuando se pregunta qué profesionales inician el procedimiento y facilitan la información a las familias, un 13,6% manifiesta que son los endocrinólogos pediatras, y sobre todo los oncólogos pediatras y los ginecólogos especialistas en fertilidad, quienes habitualmente la facilitan.

La mitad de profesionales de la SEEP ofrecen la posibilidad de preservación ante unos motivos de consulta concretos, y un 10,6% la propone siempre que se presente el caso. En relación con cuándo se oferta esta posibilidad, un 42,9% lo plantea en procesos tumorales, un 15,9% en el síndrome de Klinefelter, un 4,8% en el síndrome de Turner, el 4,8% en transexuales y un 23,8% en ningún caso.

Las razones reveladas en la encuesta por las que no se ofrece a las familias la preservación de la fertilidad son, en un 43,4%, por falta de conocimientos científicos; en un 10%, por ser actualmente una técnica experimental; en un 3,3%, por ausencia de su indicación, y en un 3,3%, por la falta de protocolo en su comunidad autónoma y no existir centro acreditado para su realización.

La mayor parte de los profesionales se plantean abordar estos tratamientos, independientemente de la edad, y el resto, una vez que el paciente inicia la pubertad. Un tercio aproximadamente no lo ofrece en su hospital o comunidad autónoma.

El 62,5% de los endocrinólogos pediatras reconoce que da explicaciones al paciente/familia sobre las técnicas de preservación, ayudándoles a tomar la decisión.

La preservación del tejido gonadal genera conflictos éticos: siempre en un 21,2% de los profesiona-

les, un 37,9% manifiestan tenerlos solamente en determinadas ocasiones y un 40,9% nunca. La realización del consentimiento informado por representación es el principal dilema ético (en 4 de cada 10 respuestas), seguida en frecuencia por la edad del paciente, su madurez y ser una técnica experimental; a ninguno de los profesionales les preocu-

pó el coste del procedimiento y de la conservación del tejido.

Cuando se pregunta sobre el número aproximado de casos en los que se ha realizado en la práctica clínica la indicación de preservación de tejido gonadal en niñas pre y peripuberales, un 43,8% lo ha

Tabla 1a. Encuesta distribuida a los socios de la SEEP.

<b>1. ¿Cuántos años llevas de práctica profesional (incluida la formación MIR)?</b>	
<10 años	1,5%
10-20 años	48,5%
21-30 años	24,2%
>30 años	25,8%
<b>2. ¿Conoces la existencia de la capacidad de preservar tejido gonadal para la futura fertilidad en las niñas pre y peripuberales afectas de diversas patologías? (tumores, hipogonadismo, etc.)</b>	
Sí	96,9%
No	3,1%
Creo que no es posible en la actualidad	0%
<b>3. ¿Conoces la existencia de la capacidad de preservar tejido gonadal para la futura fertilidad en los niños pre y peripuberales afectos de diversas patologías? (tumores, hipogonadismo, etc.)</b>	
Sí	93,9%
No	3,1%
Creo que no es posible en la actualidad	3%
<b>4. ¿Existe en tu centro de trabajo/comunidad un protocolo para este procedimiento?</b>	
Sí	36,9%
No	63,1%
<b>5. En tu centro de trabajo/comunidad, ¿quién facilita la información a las familias e inicia el procedimiento?</b>	
Los oncohematólogos pediátricos	31,8%
Los ginecólogos especialistas en fertilidad	7,7%
Los endocrinólogos pediátricos	13,6%
No se realiza	24,2%
Lo desconozco	22,7%
<b>6. ¿Ofreces a las familias la posibilidad de la preservación de la fertilidad?</b>	
Sí, siempre	10,6%
Sí, solamente en patologías determinadas	53%
No, nunca	36,4%
<b>7. ¿En qué patología ofreces con más frecuencia el protocolo?</b>	
Síndrome de Klinefelter	15,9%
Síndrome de Turner	4,8%
Procesos tumorales	42,9%
Transexuales	4,8%
Problemas hematológicos benignos con riesgo de fallo gonadal prematuro	0%
Otras	7,8%
Ninguna	23,8%
<b>8. Si la respuesta núm. 6 ha sido no, el motivo es:</b>	
Falta de tiempo en la consulta	0%
Actualmente es una técnica experimental	10%
No tengo conocimientos científicos sobre el tema	43,4%
Otros	40%
Ausencia de indicación	3,3%
No hay protocolo en mi comunidad autónoma, no existe centro acreditado	3,3%

Respuestas a la encuesta en relación con el tema (1-8)

Tabla 1b. Encuesta distribuida a los socios de la SEEP.

<b>9. ¿A qué edad ofreces el protocolo?</b>	
A todas las edades	27,7%
A partir de los 10 años	16,9%
Una vez el niño/a entra en la pubertad	18,5%
No lo ofrecemos en nuestro hospital/comunidad	36,9%
<b>10. En mi consulta habitual y en casos de este tipo:</b>	
Yo tomo las decisiones y derivó a la familia a un centro de preservación	10,9%
Doy explicaciones al paciente/familia ayudándoles a tomar decisiones	62,5%
No explico las diversas opciones a la familia/paciente	26,6%
<b>11. ¿Te genera dilemas éticos este tema?</b>	
Sí, siempre	21,2%
Sí, solamente en determinadas ocasiones	37,9%
No, nunca	40,9%
<b>12. Si la respuesta fue sí, ¿cuál sería el principal dilema?</b>	
Creo que es un procedimiento experimental, no entra en nuestra práctica habitual	7%
No se conocen los resultados de la técnica y no puedo informar de la evolución	18,5%
La edad del paciente, su madurez y que es una técnica experimental	9,5%
La realización del consentimiento informado por parte de los padres/tutores	4,6%
La capacidad de decisión del menor	1,2%
El riesgo de transmisión de cáncer genético	1,2%
El riesgo de filtración de células malignas en el tejido criopreservado	4,7%
El tiempo limitado antes del inicio del tratamiento del cáncer	4,7%
El estrés físico para el paciente	1,2%
El estrés psicológico para el paciente	1,2%
La limitación por el hecho de ser gónadas inmaduras	7%
El coste del procedimiento y de la criopreservación	0%
Otras	9,2%
<b>13. Indica, por favor, el número aproximado de casos en los que has realizado en tu práctica clínica indicación de preservación de tejido gonadal en niñas pre y peripuberales</b>	
<10 pacientes	43,8%
Entre 10-20 pacientes	3,1%
>20 pacientes	0%
Ninguna	50%
Lo desconozco	3,1%
<b>14. Indica, por favor, el número aproximado de casos en los que has realizado en tu práctica clínica indicación de preservación de tejido gonadal en niños pre y peripuberales</b>	
<10 pacientes	40,6%
Entre 10-20 pacientes	0%
>20 pacientes	0%
Ninguna	57,8%
Lo desconozco	1,6%
<b>15. ¿Consideras necesario el consentimiento informado del menor previo a la realización de la técnica de preservación?</b>	
Sí	90,8%
No	9,2%

Respuestas a la encuesta en relación con el tema (9-15)

indicado en menos de 10 pacientes, y el 50%, en ninguna ocasión.

Al realizar la misma pregunta, pero con indicación de preservación de tejido gonadal en niños pre y peripuberales, un 40,6% lo ha indicado en menos de 10 pacientes.

La mayoría de los profesionales consideran necesario realizar un consentimiento informado al menor y a su familia, y disponer del documento que lo acredite, antes de la realización de la técnica de preservación.

En general, los socios de la SEEP comentan de forma libre que sería necesaria más información y formación sobre el tema.



## Discusión

Los pacientes pediátricos en riesgo de sufrir alteración en su fertilidad presentan unas peculiaridades específicas: se enfrentan a un diagnóstico muchas veces incomprensible para ellos (cáncer, alteración genética) y, a su vez, la toma de decisiones o la información (a ellos mismos o a sus familiares) hace todavía más complejo, a nivel clínico y emocional, la exposición de temas específicos, como puede ser la preservación gonadal.

Es importante tener en consideración el grado de maduración del tejido gonadal del paciente pediátrico para exponer las posibilidades reales. Si estamos ante un paciente con madurez completa, como ocurre en varones y mujeres en fases finales de la pubertad, la criopreservación de semen y la de oocitos, respectivamente, son técnicas muy consolidadas, posibles y de práctica clínica habitual <sup>(6)</sup>.

En las niñas pre y peripuberales, sin madurez completa, la única posibilidad de preservar su fertilidad es criopreservar la corteza ovárica. A la luz de publicaciones recientes que abordan dicho tema, especialmente en pacientes con cáncer, muchos profesionales la defienden como una técnica de práctica clínica, aunque otros todavía la sigan considerando experimental <sup>(18)</sup>.

Sin embargo, la criopreservación del tejido testicular en varones pre y peripuberales está en desarrollo experimental incipiente, y habrá que esperar varios años hasta que se consolide como práctica clínica <sup>(19)</sup>.

Respecto a la participación en la encuesta, es posible que las respuestas hayan sido contestadas por los profesionales con un interés especial en la temática. Dentro de la endocrinología pediátrica, estos planteamientos novedosos en pacientes con patologías con una baja prevalencia nos demuestran la importancia de trabajar en equipos multidisciplinares, con visión integrada, para dar una atención correcta a todos ellos. Sobre este tema de la fertilidad en particular (sobre todo en pacientes con cáncer), los especialistas en oncohematología, ginecología y centros de fertilidad son, en muchas ocasiones, los primeros a los que consultan estos pacientes de riesgo, porque se los derivan directamente o porque atienden a esta población con riesgo potencial, y no nos llegan a los endocrinólogos pediatras como primera consulta sobre fertilidad.

Puede resultar llamativo que la mayoría de los pediatras refieran conocer la posibilidad de preservar tejido gonadal en niñas y especialmente en niños pre y peripuberales, e incluso que las hayan indicado. Ello podría estar influenciado por el hecho de que esta encuesta se realizara poco tiempo des-

pués de la actualización en fertilidad en una mesa redonda en el congreso nacional de la SEEP en 2018, donde se expusieron los últimos avances sobre el tema <sup>(7)</sup>. Es probable que cuando se preguntara sobre estas técnicas en edades pre y peripuberales, los encuestados pensarán que nos referíamos a todas las técnicas posibles en los niños y adolescentes (pre, peri y pospuberales).

Toda técnica experimental debería realizarse de modo centralizado en centros especializados con experiencia, dentro de estudios protocolizados y aprobados por los comités de bioética; siempre en un contexto multidisciplinar que incluya apoyo psicológico para el paciente y su familia <sup>(20)</sup>.

Las técnicas de fertilidad que incluyan la maduración *in vitro* de gametos, hoy en día todavía experimental, generan otras cuestiones éticas, que no abordaremos en este artículo, pero que deben ser tomadas en consideración <sup>(21)</sup>.

De cara a la información que se debe transmitir a las familias, debemos tener en cuenta si la técnica de la que hablamos es de práctica clínica o experimental. En el caso de técnicas experimentales, no se conocen los resultados a largo plazo, y existe incertidumbre sobre su eficacia y seguridad, de ahí la dificultad para informar a los padres, que son los que deben tomar la decisión, al no disponer aún de suficiente evidencia científica sobre los riesgos <sup>(13,22)</sup>.

Además, es importante para todos los profesionales que tratan a menores conocer tanto la normativa legal como las bases éticas que fundamentan el consentimiento informado y la capacidad de decidir de los menores <sup>(23)</sup>. El menor tiene el derecho a ser informado con un lenguaje comprensible y adaptado a su desarrollo; también a ser escuchado cuando tenga 12 años o más y a decidir acerca del tratamiento médico a partir de los 16 años. Conviene recordar que en nuestro país se han de alcanzar los 18 años para poder consentir las técnicas de reproducción asistida <sup>(24)</sup>.

Podría ser útil disponer de un consentimiento informado común en todos los centros para estas técnicas. Algunos equipos proponen un consentimiento informado en dos tiempos <sup>(19)</sup>: el primero con el fin de recolectar las células germinales en el momento del diagnóstico; y el segundo para decidir su uso cuando el paciente tenga ya una edad adulta. La custodia y el destino de las muestras en caso de fallecimiento de los pacientes es un tema delicado que debería reflejarse en los documentos.

Entre los conflictos éticos que plantea este tema están: la edad del paciente, la capacidad de decisión del menor y su madurez, que hacen que el consen-



timiento informado lo realicen los padres/tutores y no el menor. La valoración del menor maduro junto con la edad en la que se ofrecen estas técnicas son cuestiones importantes que se plantea el endocrino pediatra en el momento de ofrecer la información a las familias. Otros conflictos surgen por ser una técnica experimental que añade una mayor incertidumbre a la hora de informar y en la toma de decisiones por el desconocimiento de sus resultados, condicionando que no se pueda informar adecuadamente <sup>(25)</sup>. El riesgo de permanencia de células malignas en el tejido criopreservado, el tiempo limitado antes del inicio del tratamiento del cáncer, el estrés físico para el paciente, el riesgo de transmisión de cáncer genético y la limitación al ser gónadas inmaduras son otras de las cuestiones éticas importantes <sup>(20)</sup>. El hecho de que ningún profesional se plantee como problema ético el coste del procedimiento y de la criopreservación podría interpretarse como una falta de concienciación o sensibilidad en relación con estos temas. Tener en cuenta el coste de los tratamientos para su acceso universal sin discriminar obliga a tener presente el conjunto coste-equidad, coste-oportunidad y recordar que los recursos siempre son limitados, y no olvidar el sentido de justicia <sup>(20,22)</sup>.

Los datos recogidos y analizados confirman la necesidad y protocolización de la actuación en la preservación de tejido gonadal en la edad pediátrica.

Como refleja la encuesta, destacamos la sensibilidad hacia este tema por parte de los profesionales, así como su aptitud para informar a las familias y la actitud de estar abiertos a las nuevas opciones que la ciencia y la tecnología nos vayan ofreciendo. Recogemos el interés de los pediatras endocrinos en la creación de un protocolo/guía dentro de los centros de trabajo para informar a sus pacientes/familias. Por ello que resaltamos la importancia de la formación continuada dentro de nuestra carrera profesional con el fin de adquirir un conocimiento general <sup>(18,20)</sup>.

## Conclusión

Es necesaria una adecuada difusión del conocimiento científico sobre la preservación de tejido gonadal en pediatría para que los avances lleguen a las personas que lo necesiten. Como miembros de una sociedad científica, tenemos la responsabilidad de trabajar en equipos multidisciplinares con visión integral para que esto suceda y que ningún paciente se quede sin la información precisa. Es muy importante lograr la equidad en el acceso para que dentro del mismo territorio nacional, en las diferentes comunidades, se den las mismas oportunidades a estos potenciales pacientes.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias bibliográficas

1. Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol* 2016; 12: 2333-44. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0176>.
2. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017; 377: 1657-65. <https://doi.org/10.1056/nejmra1614676>.
3. Chueca M, Martínez A, Berrade S, Dura T, Zabaleta J. Criopreservación ovárica y su aplicación en endocrinología pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (Supl 1): S9-18. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Mar.453>.
4. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117-21. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg016>.
5. Meirrow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 727-39. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181f96b54>.
6. Chueca M, Andrés C, Eguizabal C. Avances en fertilidad en la infancia y adolescencia. *Adolescercere* 2019; VII: 48.e1-15.
7. Eguizabal C. Futuras terapias celulares en preservación de la fertilidad en niños prepúberes con cáncer o síndromes genéticos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (Supl 1): 19. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Mar.454>.
8. Andersen C.Y, Rosendahl M, Byskov A.G, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008; 23: 2266-72. <https://doi.org/10.1093/humrep/den244>.

9. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1919. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422516>.
10. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17222-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17222-X).
11. Medrano JV, Andrés MDM, García S, Herraiz S, Vilanova-Pérez T, Goossens E, et al. Basic and Clinical Approaches for Fertility Preservation and Restoration in Cancer Patients. *Trends Biotechnol* 2018; 36: 199-215. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.10.010>.
12. Braye A, Tournaye H, Goossens E. Setting Up a Cryopreservation Programme for Immature Testicular Tissue: Lessons Learned After More Than 15 Years of Experience. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13: 1179558119886342. <https://doi.org/10.1177/1179558119886342>.
13. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Hugh S, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1994-2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>.
14. Terenziani M, Spinelli M, Jankovic M, Bardi E, Hjorth L, Haupt R. Practices of Pediatric Oncology and Hematology Providers Regarding Fertility Issues: A European Survey. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 2054-8. <https://doi.org/10.1002/pbc.25163>.
15. Suzuki N. Clinical Practice Guidelines for Fertility Preservation in Pediatric, Adolescent, and Young Adults with Cancer. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 20-7. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1269-4>.
16. Fritz R, Klugman S, Lieman H, Schulkin J, Taouk L, Castleberry N, et al. Counseling patients on reproductive aging and elective fertility preservation—a survey of obstetricians and gynecologists' experience, approach, and knowledge. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 1613-21. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1273-7>.
17. Garrido-Colino C, Lassaletta A, Vazquez MA, Echevarria A, Gutierrez I, Andión M, et al, en representación del Comité de Adolescentes de la SEHOP. Situación de la preservación de fertilidad en pacientes con cáncer en nuestro medio: grado de conocimiento, información e implicación de los profesionales. *An Pediatr (Barc)* 2017; 87: 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.04.019>.
18. Gornet ME, Lindheim SR, Christianson MS. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: what advances are necessary for this fertility preservation modality to no longer be considered experimental? *Fertil Steril* 2019; 111: 473-4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.009>.
19. Andre MM, Castel V. Preservación de la fertilidad en niños y adolescentes con cáncer: situación actual y perspectivas futuras *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 440-6. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.07.015>.
20. Lee PA, Rogol A, Houk CP. Optimizing Potential for Fertility: Fertility Considerations for the Pediatrician. *Pediatr Clin N Am* 2011; 58: 1201-15. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.07.011>.
21. Notini L, Gyngell C, Savulescu J. Drawing the line on in vitro gametogenesis. *Bioethics* 2020; 34: 123-34. <https://doi.org/10.1111/bioe.12679>.
22. Nuffield Council on Bioethics. Children and clinical research. (Disponible en: [www.nuffield-bioethics.org/children](http://www.nuffield-bioethics.org/children).) Traducido por la Fundació Victor Grífols i Lucas (Los niños y la investigación clínica: aspectos éticos). Barcelona. 2015. [Consultado 8/03/2021].
23. Sánchez Jacob M, Tasso Cereceda M, Martínez González C, de Montalvo Jáaskeläinen F, Riaño Galán I. Comité de Bioética de la AEP. Reflexiones del Comité de Bioética de la AEP sobre el rechazo de tratamientos vitales y no vitales en el menor. *An Pediatr (Barc)* 2017; 87: 175.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.11.009>.
24. De Montalvo Jáaskeläinen F. La capacidad del menor en el ámbito del tratamiento médico: problemas de autonomía e intimidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016; 7: 6-11. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Nov.383>.
25. Pinxten W, Nys H, Dierickx K. Frontline ethical issues in pediatric clinical research: ethical and regulatory aspects of seven current bottlenecks in pediatric clinical research. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1541-8. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1268-6>.

# Adherencia al tratamiento de hormona del crecimiento biosimilar

## Adherence to biosimilar growth hormone therapy

Clara Notario Dongil, Alejandro Marcos de la Torre, María Teresa Gómez Lluch, Beatriz Proy Vega, Natalia Andrés Navarro

*Farmacia Hospitalaria. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real (España)*

### Resumen

**Antecedentes.** La medida de adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento ha sido facilitada mediante el uso de dispositivos electrónicos de autoinyección y medición. El uso del medicamento biosimilar supone un ahorro en los costes. Sin embargo, no existe dispositivo para la medida de adherencia. **Objetivo.** El objetivo del estudio fue analizar si el uso del medicamento biosimilar tuvo impacto en la adherencia. **Material y métodos.** Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de la adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento biosimilar. El seguimiento se realizó durante 39 meses. Para medir la adherencia, se utilizó el registro de dispensación de los pacientes y el cuestionario de adherencia de Morisky-Green-Levine. Para ayudar a su medida, se diseñó una herramienta informática que calculaba la adherencia en función de las unidades dispensadas según la dosis prescrita (miligramos) y las fechas de dispensación del tratamiento. **Resultados.** Se incluyó a 22 pacientes (67%, mujeres; 33%, hombres), con una mediana de edad de 9,5 años. Diagnósticos: déficit de hormona de crecimiento (46%), crecimiento intrau-

terino retardado (42%), hipoplasia hipofisaria (8%) y panhipopituitarismo (4%). De acuerdo con los registros de dispensación, la adherencia media estimada fue del 99%. Considerando los resultados del cuestionario, el 91% fueron cumplidores totales. **Conclusiones.** Existe la necesidad de abordar el estudio de adherencia, ya que la falta de cumplimiento afecta negativamente a la respuesta al tratamiento. El 91% y el 99% fueron adherentes según los cuestionarios y registros de dispensación, respectivamente. Basándose en los resultados, el cambio de dispositivo al medicamento biosimilar no supuso un compromiso en la adherencia.

**Palabras clave:** Biosimilar, Adherencia, Hormona de crecimiento

### Abstract

**Background.** Measuring adherence to growth hormone therapy has been made easier with the development of electronic self-injection and measurement devices. The use of biosimilar drugs allows savings in costs. Yet, there are no electronic devices for measuring adherence. **Objective.** The aim of the study was to analyse whether the use of a biosimilar drug had an impact on adherence. **Material and methods.** A retrospective, longitudinal and descriptive study was conducted to determine adherence in patients treated with biosimilar growth hormone over a 39-month period. To measure adherence, we used the patients' dispensing record and the Morisky-Green-Levine adherence test. Fur-

### Correspondencia:

Clara Notario Dongil  
Farmacia Hospitalaria  
Hospital General La Mancha Centro  
Avenida de La Constitución, 3, 13600  
Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España  
E-mail: cnotariod@sescam.jccm.es

thermore, a computer tool was designed to calculate adherence, based on units dispensed according to the prescribed dose (in milligrams) and treatment dispensing dates. **Results.** During the study period, 22 patients under treatment were analysed (67% women, 33% men), the median age being 9.5 years. Diagnoses: growth hormone deficiency (46%), intrauterine growth retardation (42%), pituitary hypoplasia (8%), panhypopituitarism (4%). According to the dispensing records, the estimated mean adherence was 99%. According to the results of the questionnaire, 91% were fully compliant. **Conclusions.** There is a need to approach the study of adherence, as non-compliance has negative effects on the treatment response. Out of the total number of patients, 91% and 99% adhered to their therapy according to the questionnaires and dispensing records, respectively. Based on the results, changing the administration device did not lead to any compromise in adherence.

**Key Words:** *Biosimilar, Adherence, Growth hormone*

## Introducción

El déficit de hormona de crecimiento (HC) constituye una afección producida por la ausencia o disminución de la secreción de HC que desencadena una serie de anomalías en el individuo que lo presenta. Su tratamiento se basa en el reemplazo hormonal mediante medicamentos que contienen la HC.

En la actualidad, las indicaciones aprobadas en ficha técnica de la HC biosimilar<sup>(1)</sup> en lactantes, niños y adolescentes son trastornos del crecimiento debidos o asociados a: déficit de la secreción de HC, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, trastorno del crecimiento en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional y síndrome de Prader-Willi. En España, están autorizados numerosos dispositivos para la administración de HC, como plumas, jeringas con agujas para la administración, jeringas precargadas y dispositi-

vos electrónicos. Estos últimos proporcionan datos más objetivos en relación con la monitorización de la adherencia<sup>(2)</sup>. La HC biosimilar (Omnitrope®) presenta un sistema de pluma recargable como dispositivo para la administración, lo que, *a priori*, puede afectar a la adherencia por no tratarse de un dispositivo electrónico que proporcione un registro de administración verídico del paciente. La HC es un medicamento de uso hospitalario, dispensado en los servicios de farmacia de los hospitales. Los criterios de uso en España se evalúan y autorizan por los comités asesores de la HC. Para garantizar la eficacia de esta terapia, es fundamental considerar la adherencia como premisa para alcanzar objetivos terapéuticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el término adherencia como «*el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario*»<sup>(3)</sup>.

Dicha adherencia suele verse afectada, sobre todo, en tratamientos de larga duración<sup>(4)</sup>, como la HC. La OMS estima que el promedio de adherencia para tratamientos crónicos en pacientes de países desarrollados es del 50%<sup>(3)</sup>. Asegurar una correcta adherencia supone, por tanto, un desafío para el profesional sanitario, pues requiere una constante y correcta monitorización, y es necesario el desarrollo de estrategias para garantizar así resultados óptimos en los pacientes.

Son muchos los factores que pueden afectar de manera directa a la adherencia al tratamiento en los pacientes pediátricos en tratamiento con HC<sup>(5)</sup>. Estos factores se enuncian en la [Tabla 1](#).

Existen varios métodos para monitorizar la adherencia terapéutica, como la determinación de concentraciones plasmáticas del fármaco, los registros de dispensación de farmacia, el recuento de medicación sobrante, los dispositivos electrónicos o los

**Tabla 1.** Factores que influyen en la adherencia al tratamiento.

<b>Relacionados con el paciente</b>	Edad, nivel educativo, marco social y cultural, carácter del individuo
<b>Relacionados con el fármaco</b>	Complejidad del tratamiento, reacciones adversas, características intrínsecas del fármaco (vía de administración, forma farmacéutica...)
<b>Relacionados con la propia patología</b>	Enfermedades crónicas
<b>Relacionados con el personal sanitario</b>	Mala comunicación, explicación insuficiente sobre la patología o el tratamiento, tiempo insuficiente

cuestionarios de adherencia realizados a pacientes<sup>(6)</sup>. Debido a las limitaciones que presentan estos métodos de monitorización de adherencia de forma aislada, es necesaria la combinación de varios de ellos para conseguir una mayor fiabilidad de los resultados<sup>(7)</sup>.

## Material y métodos

Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, durante un período de 39 meses de seguimiento, cuyo objetivo fue conocer el grado de adherencia terapéutica en pacientes pediátricos en tratamiento con HC biosimilar (Omnitrope®) de la Unidad de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel. La población de estudio fueron todos los pacientes pediátricos tratados con HC biosimilar (Omnitrope®) que recogían medicación en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del hospital. Los pacientes que iniciaban tratamiento con HC lo hacían con la HC biosimilar (Omnitrope®) de acuerdo con los protocolos del centro sobre el uso de medicamentos biosimilares, siempre bajo prescripción del médico responsable y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, que establece la prescripción del medicamento biológico por marca comercial con el objetivo de asegurar la trazabilidad en los tratamientos<sup>(8)</sup>. La prescripción de Omnitrope® se mantuvo durante todo el periodo de estudio y permanece vigente en el momento de la elaboración del manuscrito. Además, se realizó formación a los padres/tutores en torno al medicamento y su sistema de administración.

Para estimar la adherencia al tratamiento, se utilizaron dos métodos: los registros de dispensación y la realización de cuestionarios de adherencia cumplimentados por los progenitores y/o tutores de los pacientes debido a su temprana edad y a que eran ellos los que supervisaban o realizaban la administración en la mayoría de los casos.

Las dispensaciones de cada paciente quedaron registradas en el módulo de pacientes externos del programa informático *Farmatools*® (versión 3.1), lo

que permitió calcular el porcentaje de adherencia de los pacientes. Además, se diseñó una herramienta informática que ayudaba al cálculo de la adherencia. Esta herramienta incluía las siguientes variables modificables: días prescritos de tratamiento, dosis prescrita al paciente, unidades dispensadas y fechas de dispensación. La adherencia se calculó en función de las unidades dispensadas según la dosis prescrita y las fechas de dispensación. Se tuvieron en cuenta todas las fechas de dispensación de medicación desde el inicio del tratamiento en cada paciente. La adherencia se consideró óptima si era  $\geq 95\%$ .

Para la realización de los cuestionarios de adherencia, se seleccionó el cuestionario Morisky-Green-Levine. Dicho cuestionario fue adaptado por el centro, pues el cuestionario original habla de "tomas de medicación" y no de "administraciones". El cuestionario constaba de cuatro preguntas sencillas, con respuestas dicotómicas, "sí" o "no". Además, se encuentra validado para un amplio número de patologías crónicas<sup>(9)</sup>. El cuestionario adaptado se muestra en la [Tabla 2](#). Dichos cuestionarios se realizaron de manera telefónica a los progenitores/tutores de los pacientes, de tal modo que el consentimiento informado se obtuvo de manera verbal.

Se recogieron los datos sobre la dosis en miligramos y presentación farmacéutica prescrita. Otras variables recogidas fueron: edad (estratificada en  $\leq 5$  años, de 6 a 10 años y de 11 a 16 años), sexo, indicación de tratamiento, persona que administraba la HC y duración del tratamiento. Los datos fueron obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas a través de la aplicación Mambrino XXI® y del programa de dispensación de farmacia.

Los resultados de adherencia obtenidos fueron registrados en la historia clínica informatizada de cada paciente, poniéndolo en conocimiento así al clínico responsable. Estos resultados correspondían a un único control de adherencia por paciente, que incluía los registros de dispensación correspondientes desde el inicio del tratamiento. Por otro lado, se realizó un único cuestionario por paciente.

**Tabla 2.** Cuestionario de Morisky-Green-Levine (adaptado)<sup>a</sup>.

1. ¿Deja de administrarse alguna vez el tratamiento para tratar su enfermedad?
2. ¿Se administra el medicamento a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de administrarse la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de administrarla?
<sup>a</sup> Se considera adherente si responde de forma correcta a las cuatro preguntas: no/sí/no/no



Dichos cuestionarios se efectuaron durante el mes de febrero de 2020, cerca de la fecha de finalización del estudio.

Finalmente, con el objetivo de realizar un seguimiento a largo plazo, se estableció un circuito de monitorización de la adherencia de manera anual, como medida de apoyo que contribuye al éxito terapéutico. Dicha monitorización se obtendría a partir de los registros de dispensación y la repetición del cuestionario de adherencia.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del centro hospitalario (código interno: 167-C).

## Resultados

Se incluyó a 22 pacientes tratados con HC biosimilar (Omnitrope®) que recogían medicación en la Unidad de Pacientes Externos del hospital.

Referente a las características sociodemográficas, 14 de los pacientes (64%) eran mujeres y 8 (36%) eran varones, con una mediana de edad de 9,5 años (4-16). El grupo de edad de 11 a 16 años fue el mayoritario (46%), seguido del grupo de 6 a 10 años (27%) y del grupo  $\leq$  a 5 años (27%).

El periodo de estudio comprende de noviembre de 2016 a febrero de 2020 (39 meses). Las fechas del estudio se corresponden con la primera y la última dispensación de HC biosimilar (Omnitrope®) registradas.

Los diagnósticos de los pacientes en tratamiento fueron: déficit de HC (46%), crecimiento intrauterino retardado (CIR) (42%), hipoplasia hipofisaria (8%) y panhipopituitarismo (4%) (Figura 1).

La administración de la HC la realizaban en un 73% de los casos el familiar, en un 18% el paciente y en un 9% ambos de forma compartida (Figura 2).

En cuanto a los resultados de los cuestionarios de adherencia utilizados, considerando únicamente la pregunta relacionada con la omisión de la toma, solo el 9% refirió olvidos en alguna ocasión. Por el contrario, el 91% afirmó administrarse el tratamiento siempre. Por otro lado, el 100% de los pacientes respetaban el horario de administración del tratamiento y eran adherentes, independientemente de si se encontraban bien o se sentían mal. Dichos resultados se recogieron en la Tabla 3.

Referente a los registros de dispensación, la adherencia media estimada desde el inicio de tratamiento hasta la fecha de corte en el estudio fue del 99%.

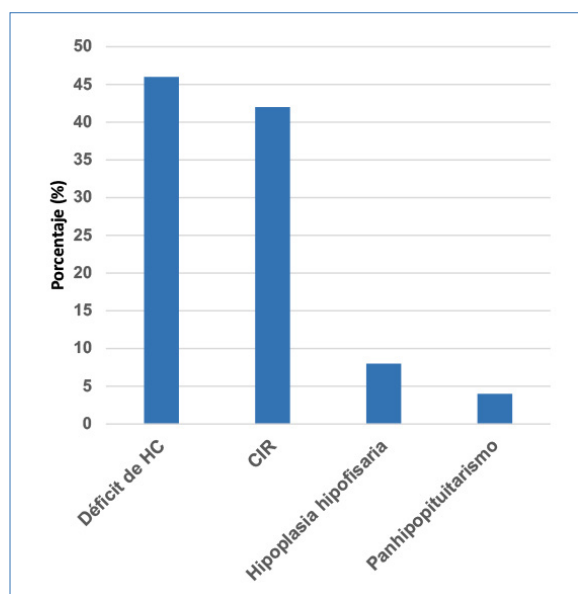


Figura 1. Diagnósticos de los pacientes en tratamiento con HC.

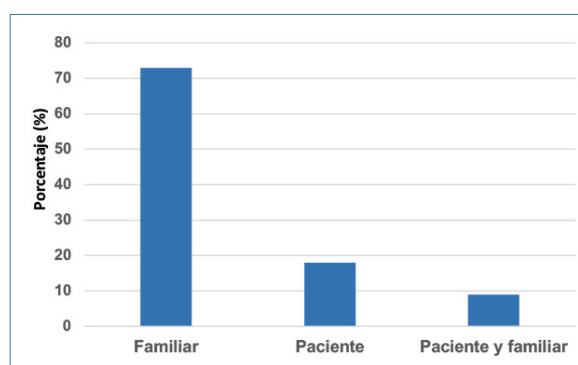


Figura 2. Administración de la HC.

## Discusión

El desarrollo del crecimiento viene determinado por distintos factores y queda regulado por distintas hormonas, entre ellas, la HC. La alteración de la talla del paciente puede estar relacionada, entre otras, con patologías endocrinológicas. En el tratamiento de talla baja se utiliza HC recombinante desde 1985<sup>(5)</sup>, autorizada en distintas indicaciones. Para alcanzar objetivos terapéuticos en los pacientes con tratamiento, es necesaria una correcta adherencia al mismo. En general, la falta de adherencia a tratamientos crónicos supone un problema prevalente en el ámbito sanitario, con consecuencias no solo clínicas, sino también económicas<sup>(10,11)</sup>.

La no adherencia se traduce en un crecimiento insuficiente, atribuido a unos peores resultados en salud en pacientes en tratamiento con HC<sup>(12)</sup>. Dado que el cumplimiento está relacionado con la efectividad del tratamiento, es crucial su continua moni-



Tabla 3. Resultados del cuestionario de Morisky-Green-Levine.

<b>Olvidos</b>	9%
<b>Adherencia al horario</b>	100%
<b>No adherencia cuando el paciente se encontraba bien</b>	0%
<b>No adherencia por mala tolerancia en el paciente</b>	0%

torización por parte del profesional sanitario. El registro de dispensación se considera uno de los métodos utilizados habitualmente para medir la adherencia terapéutica<sup>(6)</sup>. Por otra parte, el uso de cuestionarios puede considerarse como opción disponible para la monitorización de la adherencia a largo plazo<sup>(13)</sup>. El cuestionario de Morisky-Green-Levine utilizado es un cuestionario fácilmente reproducible, breve y sencillo de realizar por parte del clínico. Además, se encuentra validado para diferentes patologías crónicas<sup>(14)</sup>.

El tratamiento con HC constituye un tratamiento de larga duración. Según la bibliografía publicada, se estima una falta de adherencia al tratamiento con HC de en torno al 5-82% entre pacientes pediátricos<sup>(15)</sup>. Esta falta de adherencia supone, por tanto, un problema en el ámbito sanitario que afecta negativamente al crecimiento, lo que se traduce en un fracaso terapéutico<sup>(16)</sup>.

Los resultados de nuestro estudio muestran, sin embargo, un elevado porcentaje de cumplimiento terapéutico, con una media del 99% de adherencia según los registros de dispensación. Por otro lado, según los cuestionarios de adherencia realizados, el 91% fueron cumplidores totales del tratamiento.

La explicación derivada de la elevada tasa de adherencia obtenida en nuestro estudio puede estar relacionada con que, en la mayoría de los casos, eran los progenitores los que administraban el tratamiento, lo cual garantizaba la correcta adherencia debido al estrecho control parental. Esto podría justificar incluso el elevado grado de cumplimiento obtenido en el grupo de edad de entre 11 y 16 años, en el cual, de acuerdo con la bibliografía publicada, se encuentra un mayor fracaso en la adherencia<sup>(5)</sup>. Además, solo se realizó un único cuestionario para el estudio, lo cual puede dar lugar a su sobrestimación.

Como limitación del estudio hay que considerar que los registros de dispensación asumen la retirada de medicación equivalente a la adherencia, lo que puede producir acúmulos de esta. Se extrapola, por tanto, adherencia a la recogida de tratamiento de manera regular en el servicio de farmacia. Además, se parte de la hipótesis de que el

paciente se administra todo el tratamiento que se le dispensa, existiendo potencialmente una sobrestimación de la adherencia. Por otro lado, el cuestionario de adherencia de Morisky-Green-Levine mide la adherencia como variable dicotómica, lo que puede dar lugar, en este caso, a su infraestimación, de ahí la necesidad del uso de otros métodos añadidos para medir el cumplimiento terapéutico.

En cuanto al tipo de dispositivo de administración de la HC, hay estudios que demuestran que se trata de un factor importante en la adherencia al tratamiento<sup>(5)</sup>. En este sentido, el uso de dispositivos electrónicos de autoinyección y medición permite monitorizar la adherencia de manera efectiva y precisa, pues proporciona un registro automático del número de administraciones reales del paciente.

De acuerdo con la bibliografía publicada, existe un elevado grado de adherencia con el uso de este tipo de dispositivos<sup>(2,17)</sup>. Los resultados de nuestro estudio apuntan a una correcta adherencia con el uso de un dispositivo no electrónico. A pesar de ello, dado el pequeño tamaño muestral del estudio, no podemos extraer conclusiones firmes sobre si la adherencia se ve o no afectada por este factor.

Por otro lado, hay que considerar, además, como limitación que los dispositivos no electrónicos no garantizan la administración de la medicación por parte del paciente, a diferencia de los que sí lo son, que incluyen registros de administración reales del sujeto al que se le administra la medicación.

Debido a que la adherencia disminuye a medida que se prolonga el tiempo de tratamiento, existe la necesidad de monitorizarla a lo largo del tiempo. De ahí el motivo por el cual se estableció un circuito de monitorización en el centro, garantizando el seguimiento de los pacientes a largo plazo.

Además, sería interesante ampliar el estudio incluyendo métodos directos de monitorización de la adherencia relacionados con los resultados clínicos en los pacientes, como la velocidad de crecimiento, la talla o biomarcadores de la respuesta terapéutica.

En un sistema sanitario con recursos limitados, es necesaria la implementación de programas y estrategias que garanticen un uso correcto del medicamento. Existe la necesidad de abordar el estudio de la adherencia terapéutica, así como la puesta en marcha de diferentes estrategias para su monitorización, pues presenta un papel determinante en la eficacia de los tratamientos. En este sentido, el farmacéutico de hospital tiene un papel clave, pues son muchas las intervenciones que hay que desarrollar previas a la evaluación de los resultados en los pacientes. Además, es fundamental el desarrollo de herramientas que faciliten la monitorización de la adherencia de manera continua y sistemas de comunicación e información al clínico prescriptor. La puesta en valor de la adherencia y su monitorización sistemática son claves para alcanzar unos mejores resultados en salud.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, el sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias bibliográficas

1. AEMPS. Ficha técnica Omnitrope® [Internet]. 2011. [Citado el 10 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/106332016/FT\\_106332016.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/106332016/FT_106332016.pdf).
2. Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, Larroque S, Zignani M. Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *BMC Endocr Disord* 2011; 11: 4.
3. Sebaté E, editor. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. [Citado el 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=0E8E4BDC67CCA8BD13AA35BB90591285?sequence=1>.
4. Cramer J, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan Z. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pr* 2008; 62: 76-87.
5. Saz-Parkinson Z, Granados M.S, Almendro Motos N, Amate Blanco J.M. Adherencia al tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante en niños deficitarios: Control terapéutico e impacto económico. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III. [Internet] Madrid. 2013. [Citado el 18 de julio de 2020]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=13/01/2014-610d57425b>.
6. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber de la adherencia al tratamiento. 1ª edición. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017.
7. Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparison of three methods to calculate adherence in patients receiving antiretroviral treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20: 484-90.
8. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Posicionamiento de la SEEP en relación a los biosimilares de la hormona de crecimiento e insulinas. [Consultado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://www.seep.es/images/site/publicaciones/posicionamiento/consenso\\_Biosimilar\\_SEEP.pdf](https://www.seep.es/images/site/publicaciones/posicionamiento/consenso_Biosimilar_SEEP.pdf).
9. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2011; 51: 90-4.
10. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora [Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies]. *Aten Primaria* 2009; 41: 342-8.
11. National Council on Patient Information and Education. Enhancing Prescription Medicine Adherence: A National Action Plan [Internet]. Rockville: National Council on Patient Information and Education; 2007 38p. [Consultado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://psnet.ahrq.gov/issue/enhancing-prescription-medicine-adherence-national-plan>.

12. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract* 2008; 14: 143-54.
13. Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 1097-107.
14. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 427-45.
15. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2013; 79: 189-96.
16. Acerini CL, Wac K, Bang P, Lehwalder D. Optimizing Patient Management and Adherence for Children Receiving Growth Hormone. *Front Endocrinol* [Internet]. 2017. [Consultado el 18 de agosto de 2020];8:313. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2017.00313>.
17. Loche S, Salerno M, Garofalo P, Cardinale GM, Licenziati MR, Citro G, et al. Adherence in children with growth hormone deficiency treated with r-hGH and the easypod™ device. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 1419-24.

# Talla baja de etiología no determinada y cada vez menos idiopática

## Short stature of undetermined and increasingly less idiopathic aetiology

Juan Pedro López Sigüero<sup>1</sup>, Ana Belén Ariza Jiménez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga, Málaga (España)

<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Córdoba, Córdoba (España)

### Resumen

Entre el 0,6 y el 2,3% de los niños sanos tienen talla baja. Sin embargo, con la evaluación clínica y analítica estándar no se alcanza un diagnóstico en un alto porcentaje de casos. La talla baja idiopática (TBI) engloba a todo un grupo heterogéneo de pacientes en los que no se descubre ninguna causa del hipocrecimiento. Por lo tanto, el diagnóstico de TBI no es definitivo y puede cambiar al demostrarse su etiología. La investigación diagnóstica se inicia con la anamnesis, los antecedentes, la exploración física (donde se considere las proporciones corporales y los rasgos dismórficos, la evaluación de la trayectoria del crecimiento en comparación con la talla de los padres, la velocidad del crecimiento y el desarrollo puberal), la maduración ósea y los datos complementarios (hematimetría, bioquímica y orina, anticuerpos antitransglutaminasa, IgA, radiografía de la mano izquierda, mapa óseo, datos hormonales y estudios genéticos).

En 2008, tras la convocatoria de un consenso, la TBI se clasificó en familiar y no familiar. Cada una de ellas se clasificó, a su vez, en dos grupos, con y sin retraso de la pubertad.

En la década de los noventa se publicaron varios estudios que, en general, concluían que los niños con TBI alcanzaban una talla inferior a la que pronosticaba su talla diana. Este motivo fue el más importante para continuar la investigación etiológica y también para los ensayos terapéuticos con diversos agentes (sobre todo, la hormona del crecimiento [GH]) dirigidos a mejorar su mal pronóstico de talla. En 2003, la Food and Drug Administration aprobó el uso de GH en niños con TBI con una serie de condiciones. A esto se añaden otras posibilidades terapéuticas, como análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, esteroides sexuales, anabolizantes androgénicos, inhibidores de la aromatasa o factor de crecimiento similar a la insulina 1.

Esta entidad, a fecha de hoy, es origen de gran controversia, ya que se plantean cuestiones tales como qué podríamos precisar para un diagnóstico más estrecho, incluyendo estudios genéticos avanzados, qué pacientes realmente se podrían beneficiar del tratamiento, cómo se verían afectados estos niños psicológicamente y en su calidad de vida, a qué efectos secundarios estarían expuestos y si la relación beneficio-coste sería positiva.

Los tratamientos propuestos para mejorar la talla adulta (sobre todo, la GH) son experimentales y su eficacia es ligera o moderada, no superando en general los 7 cm y no constando estudios a largo plazo, por lo que es necesario vigilar estrechamente la aparición de posibles efectos adversos.

### Correspondencia:

Juan Pedro López Sigüero  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España  
E-mail: lopez.sigüero@gmail.com

*Palabras clave: Crecimiento, Talla baja idiopática, Hormona del crecimiento*

## Abstract

Approximately 0.6-2.3% of healthy children have short stature. However, with the standard clinical and analytical evaluation, in many cases a diagnosis is not reached. Idiopathic short stature (ISS) encompasses an entire heterogeneous group of patients for whom there is no apparent reason for the deficient growth. The diagnosis of ISS is therefore not definitive and may change when its aetiology is demonstrated. The diagnostic research begins with the case history, medical record, physical examination (where the body proportions and dysmorphic features are considered along with the evaluation of the growth trajectory compared to the height of the parents, growth rate and pubertal development), bone maturation and complementary data (erythrocyte count, biochemistry and urine tests, anti-transglutaminase antibodies, IgA, left hand radiography, bone map, hormonal data and genetic studies).

In 2008, after a consensus was reached, ISS was classified as familial and non-familial. Each of them was further classified into two groups, with and without delayed puberty.

In the 1990s, several studies reported that children with ISS were shorter than their target height. This was the most important reason for continuing aetiological research and also for therapeutic trials with various agents (especially GH) in order to improve the poor prognosis of height. In 2003, the FDA approved the use of GH in children with ISS with a number of conditions. Other therapeutic possibilities include GnRH analogues, sex steroids, androgenic anabolics, aromatase inhibitors or IGF1.

This entity is currently the source of a great deal of controversy, because of questions such as what we might need for a closer diagnosis, including advanced genetic studies, which patients could really benefit from treatment, how these children would be affected both psychologically and as regards their quality of life, what side effects they would be exposed to, and whether the cost-benefit ratio would be positive.

However, the treatments proposed to improve adult height (especially GH) are experimental and their efficacy is slight or moderate, generally not exceeding 7 cm, and no long-term studies have been conducted, so it is necessary to carry out a close, follow-up to detect possible adverse effects.

*Key words: Growth, Idiopathic short stature, Growth hormone*

## Introducción

El crecimiento es un proceso complejo resultante de la expresión de los efectos de múltiples genes<sup>(1)</sup>, así como de la regulación de factores hormonales, nutricionales y ambientales, que culmina en un proceso de replicación celular en todos los tejidos<sup>(2)</sup>.

Los factores **determinantes o genéticos** son los responsables del potencial máximo de crecimiento, determinado por la talla de los progenitores y su grupo étnico, y del ritmo de crecimiento a lo largo de las sucesivas etapas de la vida. Estos factores influyen entre un 50 y un 80% en la talla adulta de un individuo<sup>(3-5)</sup>.

Los factores **permisivos o externos** son los que hacen posible que se realice el crecimiento determinado genéticamente. La importancia de estos factores queda reflejada por el incremento de la talla adulta durante el último siglo en los países industrializados. Dentro de ellos hay que distinguir dos tipos:

- Factores nutritivo-metabólicos. Para un crecimiento normal hace falta un aporte suficiente de nutrientes y oxígeno al organismo, y que la función de absorción-digestión y metabolismo del organismo sea adecuada. De hecho, se sabe que las diferencias de talla entre personas de distintos países y la aceleración secular de la velocidad de crecimiento se deben, en parte, a la mejora en la alimentación de la población. En nuestros días, la desnutrición de origen "socioeconómico" sigue siendo causa en un alto porcentaje de casos de hipocrecimiento.

En las enfermedades crónicas, ya sean digestivas, pulmonares, renales, etc., son este grupo de factores los que van a determinar la talla baja. Por el contrario, en la obesidad se observa transitoriamente una aceleración de la velocidad de crecimiento, con una talla por encima de la media y un aumento del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), situándose, no obstante, la talla final en lo esperado genéticamente.

Por otro lado, son muchas las enfermedades sistémicas que alteran el crecimiento por mayores requerimientos nutricionales, malabsorción, pérdida de nutrientes, hipoxemia, acidosis y poliuria, entre otras<sup>(3,4,6)</sup>.

- Factores ambientales. Incluyen las circunstancias en las que se desenvuelve el sujeto, como el estatus socioeconómico, el estilo de vida, el clima, la altitud, el medio rural o urbano y, en especial, el ambiente familiar, el número de hi-

jos, las relaciones afectivas, etc. Se crece más en los meses cálidos que en los meses de frío. La carencia afectiva no debe olvidarse en el momento de evaluar las posibles causas de talla baja, y más teniendo en cuenta que puede conducir a hipoprecimientos graves<sup>(3,6)</sup>.

Los **factores reguladores** son los factores que coordinan los factores determinantes y los factores permisivos para que el crecimiento se lleve a cabo. Hay que distinguir dos grupos:

- Factores autocrinos y paracrinos. Son factores peptídicos que actúan como estimuladores e inhibidores sobre la proliferación y el crecimiento celular a nivel local. Si la acción se realiza sobre la misma célula que los ha sintetizado, se habla de control autocrino, y si se realiza sobre células próximas, se habla de control paracrino. En ambos casos, el mecanismo de acción se debe a la interacción con receptores de membrana celular, que inducen cambios físico-químicos en la célula. Dentro de este grupo se incluirían los IGF, cuya síntesis depende de la edad, la hormona del crecimiento (GH) y el estado de nutrición.
- Factores hormonales. Las hormonas implicadas en el crecimiento son la GH, los IGF, las hormonas tiroideas, el cortisol, los esteroides sexuales, ya sean de origen gonadal o suprarrenal, la insulina, y la vitamina D y sus metabolitos, además de todos los factores hipotalámicos que regulan la síntesis y la secreción de los anteriores<sup>(3,4)</sup>.

Los factores **realizadores** son los órganos diana sobre los que actúan los factores de crecimiento. De ellos, el fundamental es el hueso, y dentro de él, el cartílago de crecimiento<sup>(3)</sup>.

El crecimiento humano se caracteriza por un crecimiento fetal rápido, una desaceleración del crecimiento inmediatamente después del nacimiento y un crecimiento prolongado durante la infancia, seguido de una desaceleración prepuberal antes del brote de crecimiento puberal<sup>(2)</sup>. Su seguimiento proporciona información sobre los eventos fisiológicos y patológicos del niño<sup>(7)</sup>, por lo que nos puede servir para monitorizar su estado de salud<sup>(1,8)</sup>.

La talla sigue una distribución normal en la población de acuerdo con el sexo y la edad<sup>(9)</sup>, y aproximadamente entre el 0,6 y el 2,3% de los niños sanos presentan talla baja<sup>(9,10)</sup>. Sin embargo, con la evaluación clínica y analítica estándar no se alcanza un diagnóstico en un alto porcentaje de casos<sup>(10)</sup>. La talla baja idiopática (TBI) engloba a todo un grupo heterogéneo de pacientes en los que no se descubre ninguna causa del hipoprecimiento. La mayor

parte de estos niños son sanos, aunque se cree que incluye niños con trastornos endocrinos, síndromes y enfermedades crónicas no diagnosticados, convirtiendo a la TBI en un cajón de sastre diagnóstico<sup>(11)</sup>. Este hecho, probablemente, cambiará en los próximos años debido a los avances en el conocimiento de la biología molecular aplicada al estudio de esta entidad<sup>(1,8,12)</sup>. De hecho, en un estudio finlandés reciente consiguen identificar la causa en el 75% de niños con talla inferior a -3 desviaciones estándar (DE), permaneciendo el diagnóstico de TBI en el 25%<sup>(13)</sup>.

Esta entidad, a fecha de hoy, es origen de gran controversia, ya que se plantean cuestiones tales como qué podríamos realizar para un diagnóstico más estrecho, incluyendo estudios genéticos avanzados, qué pacientes realmente se podrían beneficiar del tratamiento, cómo se verían afectados estos niños psicológicamente y en su calidad de vida, a qué efectos secundarios estarían expuestos y si la relación beneficio-coste sería positiva<sup>(8,14)</sup>. Por todo esto, son necesarios estudios controlados a largo plazo que usen las técnicas antropométricas, genéticas y de laboratorio actuales para proveer la información necesaria para los clínicos, a fin de seleccionar a los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento sin riesgos a largo plazo.

En este artículo pretendemos actualizar el enfoque clínico de estos niños con TBI o de causa indeterminada, revisar los resultados de estudios terapéuticos (generalmente con GH) realizados en los últimos años, y sobre todo, aclarar alguna de las controversias que la comunidad científica expresa en relación con esta entidad.

## Concepto y justificación de su estudio

El término "talla baja idiopática" tiene más de 40 años de existencia y, como su nombre indica, se refiere a un problema de crecimiento de etiología desconocida en el que se han ido descartando causas orgánicas (Tabla 1). Con el tiempo, el porcentaje de niños con TBI ha ido disminuyendo al encontrarse las causas concretas, especialmente en el campo de la genética. Por lo tanto, el diagnóstico de TBI no es definitivo y puede cambiar al demostrarse su etiología.

En 2008, tras la convocatoria de un consenso<sup>(15)</sup>, la TBI se clasificó en familiar y no familiar. Cada una de ellas se clasificó, a su vez, en dos grupos, con y sin retraso de la pubertad<sup>(16)</sup>.

En la década de los noventa se publicaron varios estudios que, en general, concluían que los niños con TBI (dentro del concepto de esa época) alcan-



**Tabla 1.** Características de la talla baja idiopática.

1. Talla inferior a 2 DE o 2 DE inferior a la diana
2. Pronóstico de talla inferior a 2 DE
3. Velocidad de crecimiento inferior a 1 DE
4. Edad ósea al menos 1 año inferior a la cronológica
5. Haber descartado las causas conocidas de talla baja

DE: desviación estándar.

zaban una talla inferior a la que pronosticaba su talla diana<sup>(17,18)</sup>. Este motivo fue el más importante para continuar la investigación etiológica y también para los ensayos terapéuticos con diversos agentes (sobre todo, la GH) dirigidos a mejorar su mal pronóstico de talla. En 2003, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de GH en niños con TBI con una serie de condiciones. En el epígrafe relacionado con el tratamiento retomaremos el tema.

Aunque han existido dificultades metodológicas para medir la calidad de vida en estos niños, recientemente se han publicado estudios en los que el tratamiento con GH en una serie de pacientes con diagnósticos variados mejoraba aquella, tras un año de terapia<sup>(19)</sup>, aunque otros autores han mostrado que la talla baja no afecta a la calidad de vida. También se han estudiado las preocupaciones y expectativas de los padres de niños con talla baja en busca de un consejo especializado<sup>(20)</sup>. Sin embargo, se mantiene un importante debate ético en tratar con GH a niños con TBI<sup>(21)</sup>. Los argumentos de los autores en favor del tratamiento se dirigen a que existen problemas moleculares causantes de la talla baja y que estos pacientes sufren diferentes problemas psicosociales. Los que opinan en contra arguyen que los pacientes bajos no tienen una mala calidad de vida en relación con su talla y que el uso de GH supone medicalizar a estos niños y, si existiera una desventaja social, habría que utilizar los recursos adecuados desde ese punto de vista y no GH.

### Aproximación clínica al niño con TBI

La causa más frecuente de remisión a consultas de endocrinología pediátrica es la talla baja o la valoración del crecimiento en un niño. La anamnesis, la exploración y los datos complementarios aplicados (que más adelante consideraremos en el diagnóstico) afirmarán una causa del hipocrecimiento mas o menos probable. Pero ¿en qué número de pacientes logramos definir con claridad la etiología? La respuesta depende de la cantidad y la profundidad de los test diagnósticos empleados. Pero, incluso cuando pensemos que el diagnóstico está claro, por ejemplo, el niño pequeño para la edad gestacional, un examen minucioso podría cambiar ese diagnóstico, como se observa en el estudio de Flechtner<sup>(22)</sup>, en el que el 13,5% de los pacientes pe-

queños para la edad gestacional y el 16,9% de los niños con TBI fueron diagnosticados de condrodisplasias con escasa expresión clínica.

No cabe duda de que la intensidad de la talla baja influye en la rentabilidad de las pruebas diagnósticas, como comentamos antes en el estudio finlandés<sup>(13)</sup>.

La mayoría de los casos de TBI los incluimos dentro de la talla baja familiar o del retraso constitucional (variantes normales de talla baja); sin embargo, especialmente en el primer grupo, muchos niños acabarán siendo diagnosticados de enfermedades genéticas dominantes. También son frecuentes las consultas de niños con retraso puberal cuya valoración hormonal es muy poco valorable; la mayoría de estos pacientes conseguirá una talla adulta normal, aunque en ocasiones por debajo de su talla diana. Al final, podemos encontrarnos con que el porcentaje de TBI no será mayor del 30% de los pacientes que vemos por talla baja y siempre será un diagnóstico de exclusión cuya tendencia disminuirá en el futuro.

Con las posibilidades diagnósticas actuales tenemos la oportunidad de profundizar y encontrar una causa patológica responsable del hipocrecimiento y la talla baja, antes de iniciar un tratamiento de esta. **La TBI no es un diagnóstico definitivo.**

### Exploración clínica

Ante un niño con talla baja, en primer lugar se debe precisar si se trata de una variante normal (el 80% de los casos) o si es un hipocrecimiento patológico. Solo un reducido grupo de pacientes necesitará un estudio más completo que la simple anamnesis y la valoración clínica seriada para determinar la velocidad del crecimiento<sup>(4)</sup>.

La TBI es un diagnóstico de exclusión que se obtiene después de descartar otras causas reconocibles de talla baja. El completo trabajo diagnóstico de la talla baja incluye una historia completa, un examen físico donde se consideren las proporciones corporales y los rasgos dismórficos, la evaluación de la trayectoria del crecimiento en comparación con la talla de los padres y la velocidad del

crecimiento<sup>(8,23,24)</sup>. Este proceso tiene como objetivo reconocer la presencia de signos y síntomas que indican una condición específica que causa un retraso en el crecimiento y, por lo tanto, guiar una mayor investigación. Durante la evaluación clínica, generalmente es posible distinguir a los niños con baja estatura asociada con estados de enfermedad crónica o con condiciones sindrómicas de los que están aparentemente sanos. Un punto clave es una descripción detallada del patrón de crecimiento del niño, incluyendo el momento en que se observó por primera vez el déficit de crecimiento<sup>(8)</sup>.

En la anamnesis deben registrarse los datos sobre el ambiente socioeconómico, las tallas y el desarrollo puberal de los padres y otros familiares, y la existencia o no de consanguinidad y/o enfermedades hereditarias. Respecto a los datos del paciente, es importante recoger el grupo étnico, embarazo por reproducción asistida, edad gestacional en el momento del nacimiento, talla, perímetro cefálico y peso del recién nacido, patologías del embarazo y del parto, enfermedades posnatales, ingresos y cirugías, antecedentes de hipotonía, traumatismo craneoencefálico, infección del sistema nervioso central o irradiación craneal, aparición de la dentición, alimentación, neurodesarrollo, momento de inicio del hipocrecimiento e inicio de datos de la pubertad<sup>(1-4,8,16)</sup>. Asimismo, se deben detallar los hábitos de vida del paciente, incluyendo características de su ingesta alimentaria, actividad deportiva, horas de descanso y consumo de medicamentos<sup>(3)</sup>.

La *talla diana* es la talla que cabría esperar para el hijo de una determinada pareja, asumiendo que el proceso de herencia ha sido normal y que los factores ambientales han influido de forma similar en ambas generaciones, valorando de esta forma el potencial genético del paciente. Los factores genéticos son de gran importancia como determinantes del crecimiento y la talla potencial, por lo que siempre es interesante valorar la talla del individuo de acuerdo con sus hermanos y padres. Por tanto, siempre que sea posible, los componentes de la familia deben tallarse. La talla diana se obtiene de la talla media de los padres sumando 6,5 cm si es varón o restando 6,5 cm si es mujer (+/-5). La DE para este cálculo es alrededor de 2,5 cm, y el rango de confianza de 6 a 10 cm. Sin embargo, cuando el patrón de crecimiento de un niño claramente se desvía del de su familia -2 DE, y con menor seguridad -1 DE, hay que considerar la posibilidad de un proceso patológico subyacente<sup>(3)</sup>. Por otro lado, la influencia genética difiere entre niños y niñas, de forma que en los chicos la talla diana se asocia más con la talla paterna, y en las chicas no presenta asociación significativa con la talla del padre ni de la madre exclusivamente<sup>(4)</sup>. El valor de la talla diana es menor si la diferencia entre la talla de ambos padres es muy amplia.

El primer paso en la exploración es obtener medidas precisas y trazarlas en la tabla de crecimiento adecuada de acuerdo con estándares por edad y sexo<sup>(25)</sup>. Dichos estándares pueden ser transversales o longitudinales<sup>(2,8)</sup>. La longitud debe ser medida usando una regla horizontal en niños menores de 2 años y la altura debe ser medida usando un tallímetro de pared en niños mayores de 2 años. Se necesitan al menos dos medidas con 3-6 meses de diferencia, y preferiblemente 6-12 meses de diferencia para determinar con precisión la velocidad de crecimiento. Para niños españoles se recomienda usar las Tablas de los Estudios Españoles de Crecimiento de 2010<sup>(2,8,25)</sup>.

El análisis de la curva de crecimiento lineal incluye esencialmente tres elementos: talla al inicio, diferencia entre talla y talla diana, y forma de la curva de crecimiento en el contexto de la población de referencia. Una sola talla puntual no debe usarse como método diagnóstico, y es precisa una valoración seriada de la talla para determinar la velocidad de crecimiento. La velocidad de crecimiento es una medida de la tasa de crecimiento<sup>(25)</sup>.

Además de una exploración completa por aparatos con peso, talla, perímetro cefálico, índice de masa corporal, tensión, estado de nutrición, dentición, hipertrofia amigdalar y tamaño tiroideo, se deberán buscar rasgos fenotípicos, como defectos de la línea media, dismorfias o displasias esqueléticas (con signos más o menos evidentes), que puedan orientar el diagnóstico<sup>(1-3)</sup>.

También se deben evaluar las proporciones corporales (brazo y talla sentado), para clasificarlos en proporcionados o desproporcionados. Todas las mediciones pueden trazarse en gráficos o expresarse como puntuaciones de DE. La desproporción sugiere displasia esquelética. Los niños con estatura baja y una relación talla sentada/talla aumentada para la edad y el sexo tienen una estatura baja desproporcionada causada por anomalías en las extremidades, mientras que los niños con estatura baja y una relación talla sentada/talla disminuida para la edad y el sexo tienen una estatura baja desproporcionada causada por anomalías del segmento axial<sup>(8)</sup>.

Durante la evaluación física completa, y como hemos comentado antes, se debe prestar especial atención a las características dismórficas que puedan estar asociadas con trastornos del crecimiento.

Asimismo, debe determinarse el desarrollo puberal mediante los estadios de Tanner, ya que su comparación con los datos de referencia puede proporcionar información sobre un posible trastorno sexual o de la pubertad y, sobre todo, la gran variabilidad

relacionada con el "tempo" de la pubertad. La presencia de acné, olor corporal y signos de virilización/estrogenización revela signos de actividad de esteroides sexuales<sup>(1,25)</sup>.

Si el peso y la talla están en percentiles normales para la población general, y según lo esperable por la talla genética, se realizan controles periódicos para comprobar que el niño sigue creciendo adecuadamente. Si la talla está entre -2 DE y -3 DE con anamnesis normal y es lo esperable por los antecedentes paternos, se valora la velocidad de crecimiento. En caso de que la velocidad de crecimiento sea baja (<1 DE) y la talla sea ≤2 DE, es preciso realizar pruebas complementarias<sup>(2)</sup>.

### Criterios diagnósticos

Hemos reseñado anteriormente que el diagnóstico de TBI se alcanza tras excluir las causas conocidas de talla baja y, por tanto, los sujetos incluidos son muy heterogéneos, ya que dependen tanto del momento en que se ha realizado el diagnóstico como del propio facultativo. No hemos de olvidar que, si el diagnóstico ha sido exhaustivo y actualizado, nos encontramos con un niño normal, cuya única alteración es la talla actual, sin que conozcamos la definitiva de adulto.

La investigación diagnóstica se inicia con la anamnesis (muy importante recabar el patrón de crecimiento previo, con las medidas más objetivas posibles), los antecedentes (si la talla de ambos padres es dispar, no olvidar las alteraciones dominantes), la exploración física, la maduración ósea (atención a las alteraciones óseas) y los datos complementarios (Tabla 2). Son estos últimos los que más han cambiado, especialmente en lo que corresponde a los genéticos, y en los que vamos a profundizar.

### Datos complementarios generales

Son los habituales de hematimetría, bioquímica y orina (pH, densidad), no olvidando los anticuerpos antitransglutaminasa y la IgA.

### Radiografía de la mano izquierda

Se realiza con el objetivo de valorar la maduración ósea y también alteraciones de los huesos cortos (longitud del 4.º y el 5.º metacarpianos, la falange media del 5.º dedo y distales, el aspecto general de la mano, valorando la tosquedad ósea, la anchura y la longitud, la metáfisis del radio y cúbito,...)

### Mapa óseo

Por si existe desproporción u otras alteraciones óseas.

### Datos hormonales

Es preciso realizar la valoración de la función tiroidea (tirotrópica y tiroxina libre) y del eje GH-IGF-1. En la valoración inicial mediremos la IGF-1 (por quimioluminiscencia, buena extracción de proteínas transportadoras y valores adaptados a la edad, el sexo y el estadio puberal) y la proteína 3 de unión al IGF (en niños menores de 3 años y si la IGF-1 es baja o alta). En la TBI, los niños suelen tener un nivel de IGF-1 por debajo del p50 y se ha especulado sobre una posible resistencia parcial a la GH, aunque nunca se ha evidenciado una base molecular. Hay autores que han demostrado alteraciones sutiles de la acción de la GH en niños con TBI, sugiriendo una insensibilidad a la GH "no clásica"<sup>(26)</sup>.

Si el niño presenta características compatibles con deficiencia de GH, como edad ósea retrasada, velocidad de crecimiento disminuida, datos sugestivos en la exploración (como alteraciones de la línea media), percentil de índice de masa corporal superior al 50 y ausencia de cualquier patología general importante, incluyendo la carencial (nutricional o afectiva), realizaremos test de estímulo para la GH.

La valoración de respuesta de la GH a los test de estímulo con GH es muy controvertida y, aunque no es el tema de este documento, consideraríamos una respuesta superior a 7 ng/mL, como normal.

Tabla 2. Datos complementarios necesarios.

1. Hemograma y bioquímica básicas con anticuerpos anti-gluten
2. Hormonas tiroideas
3. IGF-1. Estímulo para la GH
4. Cariotipo en niñas
5. Edad ósea y mapa óseo si hay desproporción
6. Estudios genéticos: *SHOX* y Noonan (indicaciones para terapia con GH)

GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1.

## Estudios genéticos

La talla tiene una herencia poligénica en la que se estima que entre el 80 y el 90% de la talla adulta es heredable<sup>(27)</sup>; sin embargo, los cambios en distintos genes solo explican el 30% de las variaciones de la talla adulta<sup>(10)</sup>. Uno de los mayores desafíos actuales es decidir realizar estudios genéticos a los pacientes con TBI y hasta dónde debemos profundizar<sup>(23)</sup> (Tabla 3).

No cabe duda de que es obligado realizar un cariotipo a las niñas con talla baja, aunque no manifiesten rasgos de síndrome de Turner.

Si existen rasgos fenotípicos muy característicos de una alteración sindrómica, se realizará un estudio molecular dirigido a genes candidatos (Noonan, Silver-Russell, Bloom, 3M, Prader-Willi, etc.), bien aislados o en panel (por ejemplo, en el caso del Noonan u otras rasopatías).

Se han descrito algunas condrodisplasias leves con carácter dominante y escasa expresión clínica, como alteraciones en los genes *SHOX*, *ACAN*, *NPR2*, *IHH* y *FGFR3*. Se pueden estudiar como genes candidatos, paneles de genes relacionados o bien con estudios genéticos más complejos, que describimos a continuación.

Los estudios genéticos, como array de hibridación genómica comparativa, secuenciación del exoma con variación en el número de copias o *multiplex ligation-dependent probe amplification* (para descartar deleciones), se han ido incorporando en los últimos años en el estudio de patologías de causa indeterminada, incluida la TBI, asociada o no a bajo peso al nacer o a otras alteraciones (en general, neurológicas), ante la disminución de su coste. En el caso de niños con talla baja no explicada, un es-

tudio sobre 565 pacientes de genes candidatos y exoma clínico observó alteraciones en el 33% de ellos<sup>(28)</sup>.

En la actualidad, algunos trastornos dominantes, como el síndrome de Noonan y las alteraciones de *SHOX*, tienen indicación para ser tratados con GH, y en otros hay estudios a corto plazo con resultados prometedores, como en los genes *NPR2*<sup>(29)</sup> o *ACAN*<sup>(30)</sup>.

Estos estudios genéticos no dirigidos, que en breve se ampliarán con un estudio del exoma completo y del genoma, tienen mayor rendimiento cuando la talla baja sea más intensa (en general, inferior a 3 DE), hay consanguinidad, bajo peso al nacer, dismorfias, desproporción, alteraciones neurológicas u otras manifestaciones indicadas anteriormente. En muchas ocasiones se observan variaciones genéticas de significado incierto en genes cuya relación con el crecimiento es desconocida. Estos hallazgos hacen difícil su interpretación, y por esta razón se necesita una exploración clínica completa que aporte datos para validarlos.

## Posibilidades terapéuticas (Tabla 4)

Mientras que los pacientes con déficit de GH han demostrado una capacidad reducida para la secreción de GH, los pacientes con talla baja idiopática exhiben un patrón de secreción más desordenado y menos funcional (se ha postulado una resistencia parcial a la GH), aunque cuantitativamente normal. En Estados Unidos, la FDA ha aprobado la utilización de GH en estos niños si la talla está por debajo de -2,25 DE y presentan un crecimiento menor al 25% en un año o menor al 40% en dos años, un pronóstico de talla inferior a 160 cm en hombres y 150 cm en mujeres, y una edad mayor de 5 años,

Tabla 3. Estudios genéticos opcionales en la talla baja idiopática.

1. Genes candidatos aislados o en panel
2. Array de hibridación genómica comparativa 180 k o array de polimorfismo de un solo nucleótido
3. Estudios de metilación en el ADN
4. Exoma clínico dirigido con variación en el número de copias o *multiplex ligation-dependent probe amplification*
5. Estudio del genoma completo

Tabla 4. Posibilidades terapéuticas.

1. Hormona del crecimiento
2. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
3. Inhibidores de la aromatasa
4. Factor de crecimiento similar a la insulina 1
5. Anabolizantes androgénicos

características determinadas de acuerdo con los criterios de inclusión del primer estudio publicado de tratamiento con GH en talla baja idiopática<sup>(31)</sup>. Por otro lado, el Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of Pediatric Endocrine Society refiere que hay controversia para su tratamiento, y algunos autores han sugerido relajar los criterios de tratamiento de este grupo para aumentar la cohorte terapéutica<sup>(32)</sup>. Por otro lado, el pronóstico de talla no se considera un criterio absoluto para la indicación del tratamiento.

En cuanto a la dosis, aunque no hay una cifra óptima establecida, se recomienda una dosis de 0,025-0,05 mg/kg/día en pacientes prepúberes y de 0,037-0,05 mg/kg/día en púberes, administrada diariamente, 7 días a la semana. Los niños tratados con dosis mayores de GH presentan una ganancia significativamente mayor en la talla adulta de 7,2 cm frente a 5,4 cm, debido a su carácter dependiente de la dosis<sup>(33-35)</sup>. Por otro lado, son necesarios más estudios para establecer las dosis más seguras y eficaces, ya que otros autores refieren que el tratamiento con dosis elevadas de GH en niños con talla baja idiopática (por encima de 60 µg/kg/día) puede acelerar la edad ósea por la estimulación de la secreción gonadal y de los receptores de GH e IGF-1 a nivel de los cartílagos de crecimiento, e inducir un desarrollo adelantado de la pubertad, con cierre epifisario temprano, que podría comprometer el potencial beneficio sobre el crecimiento<sup>(35-37)</sup>.

En relación con efectos adversos, no se ha observado mayor incidencia que en otras indicaciones, sobre todo si se usan dosis adecuadas, y tampoco, por el momento, se ha observado una mayor incidencia de neoplasia<sup>(35,37,38)</sup>.

Como ya se ha comentado, en España no es una indicación aprobada por la Agencia Europea del Medicamento, aunque sí es posible realizarlo a través de uso fuera de indicación<sup>(2,16,33,36)</sup>.

Se debe controlar a estos pacientes semestralmente, y la IGF-1 puede ser de ayuda para valorar la sensibilidad a la GH, ya que, si los niveles son consistentemente elevados (>2,5 DE) se puede considerar bajar la dosis de GH<sup>(16)</sup>.

Para los niños tratados, la duración del tratamiento y los objetivos de talla adulta conllevan una gran controversia<sup>(33)</sup>. El objetivo principal del tratamiento de la TBI es alcanzar un crecimiento adecuado durante la infancia y una talla normal en la edad adulta, sin perder de vista la calidad de vida del paciente y la ausencia de efectos adversos<sup>(24,36)</sup>.

La edad (inversamente) es el predictor más importante de incremento de la velocidad de crecimiento

en el primer año. La IGF-1, la dosis de GH, la estatura de los padres, la talla, el peso, la edad ósea y el pronóstico de talla en el inicio, junto con la diferencia respecto a la talla diana, influirán sobre la respuesta al tratamiento. Los datos disponibles parecen indicar que la utilización de GH en el tratamiento de la TBI es segura y eficaz. La respuesta a la GH en el primer año y la duración del tratamiento también son factores predictores<sup>(24,32,39,40)</sup>.

Dado que se trata de un grupo muy heterogéneo, las diferencias entre los niños tratados y los no tratados oscilan entre una mejoría de la talla adulta de 3,7 a 7,5 cm, con un incremento de 0,3-0,7 DE en un año, y un incremento medio total de 0,65 DE respecto a los no tratados. Los estudios realizados muestran un aumento medio de la velocidad de crecimiento de 2,9 cm/año en el primer año de tratamiento respecto a la previa. De hecho, si no se incrementa >2,5 cm/año en el primer año, se debe valorar la retirada del tratamiento<sup>(40-44)</sup> (Tabla 5). Por otro lado, los estudios reflejan que hay una mejor respuesta en las tallas bajas no familiares y en el sexo masculino<sup>(37,45-48)</sup>. Sin embargo, pueden presentar una talla adulta baja a pesar de la ganancia media experimentada respecto a los no tratados<sup>(16,41)</sup>. Es interesante recalcar que el crecimiento de la TBI con GH es similar al de los tratados con déficit de GH<sup>(49)</sup> (Tabla 6). Por último, todos los autores están de acuerdo en que hay una gran variabilidad de respuesta interindividual y que se precisan estudios que definan al subgrupo de buenos respondedores<sup>(16,31,39,43,46,50)</sup>.

Se recomienda un consejo psicológico junto con el tratamiento hormonal para apoyar el proceso de adaptación a la talla baja, así como la acción en aspectos de socialización, y mejorar los recursos personales para enfrentar el problema, aunque, tal y como hemos señalado anteriormente, no se ha encontrado hasta ahora mejora significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, ni en la adaptación psicológica ni en la autopercepción de estos niños, independientemente del crecimiento alcanzado<sup>(16,32)</sup>.

## Análogos de la GnRH

Si la predicción de talla al inicio de la pubertad es menor a -2 DE, se puede asociar a la GH de forma experimental análogos de la GnRH. Estos se han propuesto para retrasar la maduración ósea y el desarrollo puberal, a fin de conducir a una mayor talla adulta<sup>(51)</sup>.

La duración del tratamiento parece estar positivamente correlacionada con la ganancia de talla adulta. Sin embargo, existe preocupación sobre los posibles efectos adversos, incluso sobre la densidad



Tabla 5. Metaanálisis de los resultados de las publicaciones sobre talla baja idiopática tratada con hormona del crecimiento (Rahmati, S, et al. JCEM 2017; 7(2), 45-54).

Autor, año de publicación, referencia	Tipo diseño	País	Continente	No. de pacientes	Edad media comienzo	DT de edad	Estatura media comienzo	DT de estatura	Dosis hormona crecimiento	Duración media	DTM estatura adulto	DT estatura adulto	Estimación ganancia estatura	valor-p
Benasconi et al, 1997 <sup>15</sup>	Cohorte	Italia	Europa	71	12	0,2	-2,6	0,1	0,035	4,2	-1,69	0,07	0,91	0,05
Hintz et al, 1999 <sup>16</sup>	Ensayo no controlado	Estados Unidos	Norteamérica	80	10,1	1,9	-2,7	0,5	0,043	5,7	-2	0,5	0,7	-
Kemp et al, 2005 <sup>17</sup>	Cohorte	Estados Unidos	Norteamérica	303	10,5	2,7	-2,9	0,6	0,044	7	-1,3	0,7	1,6	-
Wit et al, 2005 <sup>11</sup>	Ensayo no controlado	Países Bajos	Europa	50	10,1	0,21	-3,2	0,7	0,044	6,5	-2,4	0,72	0,8	0,025
Counts et al, 2013 <sup>18</sup>	Ensayo no controlado	USA	Norteamérica	267	8,6	0,34	-1,7	0,33	0,052	2	-0,55	0,08	1,15	0,0001
Kim et al, 2014 <sup>19</sup>	Ensayo no controlado	Corea del Sur	Asia	25	8,1	1,9	-2,4	0,54	0,37	0,5	-1,83	0,6	0,57	0,05
Sotos and Tokar, 2014 <sup>20</sup>	Cohorte	Estados Unidos	Norteamérica	88	11,99	2,83	-2,6	0,62	0,04	4,8	-0,71	0,74	1,9	0,0001
Aviles Espinoza, et al 2016 <sup>21</sup>	Ensayo no controlado	Chile	Sudamérica	18	11,6	1,2	-2,1	0,85	0,033	1,7	-1,64	0,69	0,47	0,0001
Ismail et al, 2011 <sup>22</sup>	Ensayo no controlado	Egipto	África	21	9,9	3,3	-3,7	1,1	0,052	3,5	-2,6	0,9	1,1	0,0001
Lee et al, 2012 <sup>23</sup>	Cohorte	Estados Unidos	Norteamérica	334	10,9	2,9	-2,3	0,8	0,05	2	-1,64		0,84	0,001
McCaughy et al, 1998 <sup>24</sup>	Ensayo controlado aleatorizado	Reino Unido	Europa	8	6,24	0,38	-2,5	0,26	0,04	6,2	-1,14	1,06	1,38	0,008
Leschek et al, 2004 <sup>25</sup>	Ensayo controlado aleatorizado	Estados Unidos	Norteamérica	22	12,5	1,6	-2,7	0,6	0,03	4,4	-1,77	0,8	0,93	0,04
Albertsson-Wikland et al, 2008 <sup>10</sup>	Ensayo controlado aleatorizado	Suecia	Europa	49	11,5	1,3	-2,8	0,56	0,054	5,6	-1,6	0,68	1,24	0,001
Wit et al, 2004 <sup>25</sup>	Ensayo controlado no aleatorizado	Países Bajos	Europa	12	9,2	1,6	-2,8	0,7	0,02	5,7	-2,4	0,9	1,4	0,002
Hindmarsh and Brook, 1996 <sup>28</sup>	Ensayo controlado no aleatorizado	Reino Unido	Europa	16	8,35	1,88	-2,2	0,58	0,03	7,5	-1,33	0,94	0,84	0,03
Lopez-Siguero et al, 1996 <sup>28</sup>	Ensayo controlado no aleatorizado	España	Europa	20	11,4	1,3	-2,8	0,52	0,025	5,3	-1,46	0,7	1,34	-
Buchis et al, 1998 <sup>29</sup>	Ensayo controlado no aleatorizado	Estados Unidos	Norteamérica	36	11,9	2,8	-2,9	0,6	0,04	3,5	-1,5	1,4	1,4	0,001
López-Siguero et al, 2000 <sup>30</sup>	Ensayo controlado no aleatorizado	España	Europa	35	11,1	1,4	-2,9	0,5	0,02	5,3	-1,31	0,7	1,47	0,04
Coutant et al, 2001 <sup>31</sup>	Ensayo controlado no aleatorizado	Francia	Europa	32	11,7	2	-3	0,67	0,02	3,9	-2,1	0,76	0,9	0,01
Wit and Rekers-Mombarg, 2002 <sup>32</sup>	Ensayo controlado no aleatorizado	Países Bajos	Europa	30	10,7	2,2	-3,3	0,5	0,034	5,9	-1,9	0,9	1,4	0,04



**Tabla 6.** Estudio comparativo de los resultados de talla final en un grupo de niños con talla baja idiopática de evolución espontánea, un grupo de talla baja idiopática (TBI) tratados con hormona del crecimiento (GH) y un grupo de niños con déficit de GH tratado con GH.

	DGH tratados <sup>50</sup> (n = 66)	TBI tratada <sup>40</sup> (n = 40)	TBI no tratada <sup>19</sup> (n = 42)
Edad inicial	9,99	11,1	10,8
Edad de inicio de la pubertad	12,3	13,4	13,2
Talla de inicio	-2,8	-2,78	-2,4
Talla diana	-1,37	-1,6	-1,44
Pronóstico de talla adulta	-1,55	-2,09	-2,03
Talla en la pubertad inicial	-2,01	-2,38	-2,74
Ganancia puberal	22,29	26,3	23,75
Talla final	-1,65	-1,31	-2,03

mineral ósea y sobre las consecuencias psicológicas de retrasar la pubertad<sup>(52)</sup>.

Existen diferentes resultados en cuanto a su uso, de forma que mientras que hay ensayos que encuentran una diferencia de entre 6 y 10 cm entre el pronóstico final y la talla inicial<sup>(53,54)</sup>, otros estudios<sup>(55,56)</sup>, incluidos KIGS y NCGS, no demuestran beneficio alguno<sup>(57,58)</sup>. Recientemente se ha publicado un artículo en el que se refleja una mejoría mayor en el sexo femenino<sup>(59)</sup>. En cambio, su uso en monoterapia (sin GH) en ambos sexos ha demostrado un efecto pequeño y variable sobre la ganancia de talla adulta, por lo que no se recomienda de este modo<sup>(53)</sup>.

Por tanto, la terapia de combinación con GnRH y GH podría tener un valor potencial, pero no se dispone de datos convincentes, por lo que, debido a la falta de datos concluyentes, este tratamiento actualmente no se recomienda.

### Inhibidores de la aromatasa

Otra opción de tratamiento podrían ser los inhibidores de la aromatasa en niños y el **tamoxifeno** en niñas. La función perseguida sería estimular el crecimiento en presencia de andrógenos, mientras que se ralentiza el avance de la edad ósea debido a la inhibición de la producción de estrógenos. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado la eficacia y la seguridad a largo plazo de los inhibidores de la aromatasa en hombres con TBI, y los datos de estatura en adultos no están disponibles<sup>(51)</sup>.

Los estudios publicados muestran que el uso en monoterapia no ofrece una mejoría de talla<sup>(60)</sup>, mientras que el uso combinado con GH parece aumentar la talla proyectada en 5,9-6,9 cm<sup>(61-64)</sup>.

El uso de inhibidores de la aromatasa en las mujeres actualmente se considera inseguro, pero en un estudio no controlado con tamoxifeno combinado con GH, estos mejoran la talla proyectada por enlentecer la maduración ósea<sup>(65)</sup>.

En conclusión, se ha informado de que la terapia de combinación con inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno y GH ralentiza el ritmo de la aceleración de la edad ósea y aumenta la altura pronosticada del adulto, pero aún se requiere un seguimiento a largo plazo de estos pacientes<sup>(52)</sup> y su uso es experimental y no está recomendado.

### IGF-1

La IGF-1 podría considerarse teóricamente como tratamiento en aquellos niños con TBI que no responden a la GH y tienen bajas concentraciones de dicho factor. Sin embargo, el hallazgo de niveles bajos de IGF-1 en la TBI es excepcional. En sujetos con IGF-1 en el rango normal bajo, no existe un estudio controlado que compare el efecto de la terapia con GH o alternativas de tratamiento con GH con la administración de IGF-1<sup>(51,52)</sup>.

Sin embargo, se ha presentado un estudio multicéntrico aleatorizado de tres años de seguimiento que niños con talla baja, suficiencia de GH e IGF-1 baja, en el que la administración conjunta de GH/IGF-1 (45/150 µg/kg) aceleró significativamente el crecimiento lineal en comparación con la GH sola, con un perfil de seguridad similar a la monoterapia<sup>(66)</sup>.

Por otro lado, la insensibilidad no clásica a la GH y/o leves anomalías de la acción de la misma aparecen como posibles dianas terapéuticas de IGF-1, ya que el espectro de la genética de las anoma-

lías asociadas con el eje GH-IGF-1 está rápidamente en expansión. El avance de las técnicas genéticas y un mayor conocimiento de este grupo de trastornos ha llevado al reconocimiento de otros defectos moleculares que abarcan casos de insuficiencia de GH más leves o no clásicos. Estos incluyen mutaciones negativas dominantes heterocigotas para *GHR*, *STAT5B*, *PAPP1* e *IGF2*. La caracterización clínica, bioquímica y genética detallada de los pacientes con fenotipos de insuficiencia de GH es esencial para mejorar nuestra comprensión de la estatura baja superpuesta a síndromes y otros mecanismos celulares que son necesarios para el crecimiento humano normal, por ejemplo, el síndrome 3M o alteraciones en la vía compleja RAS-MAPK.

El trabajo futuro también debería centrarse en la identificación de nuevos mecanismos moleculares, por ejemplo, variantes noxónicas y la contribución de herencia oligogénica/poligénica, que puede contribuir al desarrollo de alteraciones de la GH<sup>(26)</sup>.

### Anabolizantes androgénicos

La oxandrolona (un anabolizante sintético y análogo de la testosterona, con escaso poder virilizante) aumenta la velocidad de crecimiento a corto plazo en varios estudios, pero no aumenta significativamente el pronóstico de talla. Aunque es oral, presenta débil actividad androgénica y riesgo de hepatotoxicidad<sup>(51,52)</sup>. La indicación sería en varones con retraso puberal.

En los niños con retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, cuya pubertad y edad ósea se retrasan considerablemente, la testosterona en bajas dosis es la terapia adecuada, una vez que se haya descartado el hipogonadismo<sup>(51)</sup>.

### Comentarios finales

1. En general, los niños con TBI son sanos y con buena calidad de vida, y no precisan exploraciones ni terapias dirigidas a mejorar su talla.
2. La TBI o de causa indeterminada no es un diagnóstico en sí misma.
3. Se debe seguir profundizando en el diagnóstico con los nuevos medios disponibles (especialmente genéticos) y con un esquema lógico estructurado.
4. Los tratamientos propuestos para mejorar la talla adulta (sobre todo, la GH) son experimentales y su eficacia es ligera o moderada, y en general no superan los 7 cm.

5. La ganancia de talla adulta en estos niños no se diferencia significativamente de la conseguida en pacientes con deficiencia aislada de GH.
6. Es preciso una vigilancia estrecha y a largo plazo para la detección de posibles efectos adversos en niños tratados con fármacos promotores de crecimiento.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias bibliográficas

1. Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: "idiopathic" only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr Connect* 2021; 10: 125-38.
2. Argente J. Challenges in the management of short stature. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 2-10.
3. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas P. El niño de talla baja. *Protoc Diagn y Ter Pediatr* 2011; 1: 236-54.
4. Pozo J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integr* 2015; XIX(6): 411.e1-411.e23.
5. López-Siguero JP, García Cuartero B, et al. Endocrinología Pediátrica. Manual Práctico. Primera. Panamericana, editor. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2013. 3-41 p.
6. Pozo J. Talla baja idiopática y variantes normales de talla baja. *Pediatr Integr*. 2020; XXIV(4): 208-19
7. Vlaški J, Katanić D, Jovanović Privrodski J, Kavečan I, Vorgučin I, Obrenović M. Idiopathic short stature. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141: 256-61.
8. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. *Growth Horm IGF Res*. 2019; 44: 20-32.

9. Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA* 2014; 311: 1787–96.
10. Murray PG, Clayton PE, Chernausk SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 564-74.
11. Soriano-Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento biosintética: reflexiones clínicas y éticas ante un diagnóstico arbitrario. *An Pediatr* 2012; 76: 53-7.
12. García EG. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento . AEPap. Exlibris, editor. Madrid: Curso Actualización Pediatría; 2010. 55–64 p.
13. Kärkinen J, Miettinen PJ, Raivio T, Hero M. Etiology of severe short stature below -3 SDS in a screened Finnish population. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: 481-8.
14. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 339-52
15. Wit JM, Reiter EO, Ross JL, Saenger PH, Savage MO, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 111-35.
16. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4210-7.
17. Rekers-Mombarg LTM, Wit JM, Massa GG, Ranke MB, Buckler JMH, Butenandt O, et al. Spontaneous growth in idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 1996; 75: 175-80.
18. Lopez-Siguero J P, Martínez-Aedo MJ, Cerezo MP, Valverde AM. Evolución espontánea de la talla baja idiopática. Análisis de un grupo de 42 niños hasta talla final. *An españoles pediatría* 1998; 48: 261-6.
19. Gonzalez Briceno LG, Viaud M, Beltrand J, Flechtner I, Dassa Y, Samara-Boustani D, et al. Improved general and height-specific quality of life in children with short stature after 1 year on growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 2103-11.
20. Bloemeke J, Balacano Valdez R, Mauras N, Mericq V, Ross J, Permuy J, et al. Psychometric performance of the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in a randomized open-label comparator trial in idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 1089-101.
21. Ambler GR, Fairchild J, Wilkinson DJC. Debate: Idiopathic short stature should be treated with growth hormone. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 165-9.
22. Flechtner I, Lambot-Juhan K, Teissier R, Colmenares A, Baujat G, Beltrand J, et al. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 677-84.
23. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Horm Res Paediatr* 2020; 92: 71-83.
24. Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Bouthelie R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. Idiopathic short stature. A literature review and update. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: 204. e1-11.
25. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short stature in children. *Pediatr Ann* 2013; 42: 217-22.
26. Storr HL, Chatterjee S, Metherell LA, Foley C, Rosenfeld RG, Backeljauw PF, et al. Nonclassical GH insensitivity: Characterization of mild abnormalities of GH action. *Endocr Rev* 2019; 40: 476-505.
27. Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, Hoyer J, Wiesener A, Wieczorek D, et al. Rare Copy Number Variants Are a Common Cause of Short Stature. *PLOS Genet* 2013; 9: e1003365.
28. Hauer NN, Popp B, Schoeller E, Schuhmann S, Heath KE, Hisado-Oliva A, et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med* 2018; 20: 630-8.
29. Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, Petruzelkova L, Zemkova D, Elblova L, et al. NPR2 Variants Are Frequent among Children with Familial Short Stature and Respond Well to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105: dgaa037.
30. Steen M Vander, Pfundt R, Maas SJWH, Bakker-VanWaarde WM, Odink RJ, Hokken-Koelega

- ACS. ACAN gene mutations in short children born SGA and response to growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1458-67.
31. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3140-8.
32. Grimberg A, Divall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Clinical Practice Committee Publication Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 361-97.
33. Allen D, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood--challenges and choices. *N Engl J Med* 2013; 368: 1220-8.
34. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4342-50.
35. Wit JM, Rekiers-Mombarg LTM. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 604-11.
36. López-Siguero J. Talla baja idiopática y hormona de crecimiento : bastantes dudas y algunas recomendaciones. *Evidencias en Pediatría* 2011; 7: 1-4.
37. Child CJ, Quigley CA, Cutler GB Jr, Moore WV, Wintergerst KA, Ross JL, et al. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated Children with Idiopathic Short Stature: Experience from a Prospective Observational Study. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 241-51.
38. López-Siguero J, Borrás Pérez V, Balser S et al. Long-term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: Results of a phase III study. *Adv Ther* 2011; 28: 879.
39. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult Height in Children with Idiopathic Short Stature Treated with Growth Hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1595-602.
40. Soliman AT, Elawwa A, Itani M, Jour C, De Sanctis V. Responses to growth hormone (GH) therapy in short children with normal GH secretion and no bone age delay: an analysis of potential factors affecting their response to rhGH therapy. A controlled study. *Acta Biomed* 2019; 90: 43-51.
41. Finkelstein B, Imperiale T, Speroff T, Marrero U, Radcliffe D, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 230-40.
42. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011; 342: c7157.
43. Bryant J, Baxter L, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004440.
44. Jeong HR, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. The effect of growth hormone treatment on height in children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 629-33.
45. Sotos JF, Tokar NJ. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014; 2014: 15.
46. Reiter E, Price D, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke M. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2047-54.
47. Wu D, Chen RM, Chen SK, Liu GL, Chen LQ, Yang Y, et al. Final adult height of children with idiopathic short stature: A multicenter study on GH therapy alone started during peri-puberty. *BMC Pediatr* 2020; 20: 1-7.
48. Kim J, Suh BK, Ko CW, Lee KH, Shin CH, Hwang JS, et al. Recombinant growth hormone therapy for prepubertal children with idiopathic short stature in Korea: a phase III randomized trial. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 475-83.
49. Ariza Jiménez A, Lopez Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero M. Diferencias entre el crecimiento en la deficiencia aislada de hormona del creci-

- miento tratada y en la talla baja idiopática tratada y no tratada. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9(Supl 1): S127-8.
50. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res* 2007; 68: 236-43.
  51. Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature (ISS). *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 105-15.
  52. Reiter EO. Hormonal Treatment of Idiopathic Short Stature. *Horm Res Paediatr* 2007; 67 (Supl 1): S58-63.
  53. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 619-22.
  54. Li S, Wang X, Zhao Y, Ji W, Mao J, Nie M, et al. Combined therapy with GnRH analogue and growth hormone increases adult height in children with short stature and normal pubertal onset. *Endocrine* 2020; 69: 615-24.
  55. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 197-202.
  56. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Municchi G, Vaccaro F, Picone S, et al. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3596-600.
  57. Kohn B, Julius JR, Blethen SL. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues: The National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics* 1999; 104: 1014-7.
  58. Reiter E, Lindberg A, Ranke M, Price D, Albertsson-Wikland K, Cowell C, et al. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. *Horm Res* 2003; 60 (Supl 1): S68-73.
  59. Khawaja N, Owaineh H, Batieha A, Frahid O, El-Khateeb M, Ajlouni KM. The Effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue on Final Adult Height in Children with Idiopathic Short Stature. *Med Princ Pract* 2019; 28: 509-16.
  60. Varimo T, Toivainen-Salo S, Raivio T, Kerttula L, Dunkel L, Hero M. Letrozole monotherapy in pre- and early-pubertal boys does not increase adult height. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 6-11.
  61. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J, et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone, or combination in pubertal boys with idiopathic, short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4984-93.
  62. Dunkel L. Update on the role of aromatase inhibitors in growth disorders. *Horm Res* 2009; 71: 57-63.
  63. Rothenbuhler A, Linglart A, Bougnères P. Erratum to: A randomized pilot trial of growth hormone with anastrozole versus growth hormone alone, starting at the very end of puberty in adolescents with idiopathic short stature. *Int J Pediatr Endocrinol* 2017; 2017: 41-4.
  64. Miller BS, Ross J, Ostrow V. Height outcomes in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature treated concomitantly with growth hormone and aromatase inhibitor therapy: data from the ANSWER program. *Int J Pediatr Endocrinol* 2020; 2020: 4-9.
  65. Kreher N, Eugster E, Shankar RR. The Use of Tamoxifen to Improve Height Potential in Short Pubertal Boys. *Pediatrics* 2006; 116: 1513-5.
  66. Backeljauw PF, Miller BS, Dutailly P, Houchard A, Lawson E, Hale DE, et al. Recombinant human growth hormone plus recombinant human insulin-like growth factor-1 coadministration therapy in short children with low insulin-like growth factor-1 and growth hormone sufficiency: Results from a randomized, multicenter, open-label, paral. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 268-79.



# Hipogonadismo hiper- hipogonadotrofo y otras complicaciones endocrinológicas en superviviente de cáncer infantil

Hyper- hypogonadotropic hypogonadism, and other endocrine disorders in a pediatric cancer survivor

Sandra Marco Campos<sup>1</sup>, Paloma Cabanas Rodríguez<sup>2</sup>, Lidia Castro-Feijóo<sup>2</sup>, Alexandra Regueiro García<sup>3</sup>, Celia Varela Pájaro<sup>4</sup>, Jesús Barreiro Conde<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Hospital Universitario Francisco de Borja. Gandía, Valencia

<sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela, IDIS. Santiago de Compostela, A Coruña

<sup>3</sup>Unidad de Oncohematología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

<sup>4</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

## Resumen

**Introducción.** Los efectos secundarios endocrinológicos son frecuentes en los supervivientes del cáncer infantil, siendo los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos los de mayor riesgo de secuelas por las altas dosis de radiación y quimioterapia que reciben. **Caso clínico.** Paciente con antecedente de leucemia linfoblástica aguda B de alto riesgo diagnosticada a los 8 años y 7 meses, con recaída medular precoz a los 11 años y 8 meses. Recibe tratamiento quimioterápico y trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos previo acondicionamiento con radioterapia corporal total. A los trece años la paciente presenta ausencia de desarrollo puberal, confirmándose en análisis hormonal y ecografía abdominal hipogonadismo hipergonadotrofo e iniciando tratamiento con estrógenos transdérmicos. En posteriores aná-

lisis destaca un progresivo descenso de FSH y LH. Ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotrofo se reevalúa el eje hipofisario evidenciando hipotiroidismo central e insuficiencia suprarrenal secundaria. **Conclusión.** Es importante considerar una posible alteración del eje hipotálamo-hipofisario en estos pacientes ante el hallazgo de un marcado descenso de gonadotropinas en período de inducción de pubertad en el hipogonadismo hipergonadotrofo. Varios órganos del sistema endocrino pueden verse afectados en los supervivientes del cáncer infantil, incluso décadas después de finalizar el tratamiento, por lo que es necesario un seguimiento a largo plazo.

**Palabras clave:** Supervivientes, Quimioterapia, radioterapia, Sistema endocrino, Hipogonadismo

## Abstract

**Introduction.** Endocrine disorders are common among childhood cancer survivors, being pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplantation those who are at a greater risk for developing damage of the endocrine system as a result of exposure to high doses of chemotherapy and radiotherapy. **Clinical case.** Patient firstly diagnosed of

## Correspondencia:

Sandra Marco Campos  
Unidad de Endocrinología Pediátrica  
Departamento de Pediatría  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.  
Hospital Universitario Francisco de Borja, Gandía, Valencia  
E-mail: sandramarcocampos@gmail.com

high-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia at the age of 8 years and 7 months, with early marrow relapse at the age of 11 years and 7 months. She was treated with chemotherapy and allogenic stem cell transplant after total body radiotherapy conditioning. At 13 years of age the patient presents no onset of puberty. Hormone analysis results and abdominal echography findings confirm hypergonadotropic hypogonadism, so transdermal estrogen therapy is started. Sequential screenings show considerably low levels of FSH and LH. Due to clinical suspicion of hypogonadotropic hypogonadism the hypothalamic-pituitary axis is tested and the results obtained show central hypothyroidism and secondary suprarenal failure. **Conclusion.** It is important to suspect a hypothalamic-pituitary axis dysfunction in these patients when finding gonadotropin deficiency during the induction of puberty in a hypergonadotropic hypogonadism. Several key organs of the endocrine system can be affected in childhood cancer survivors even decades after completing their treatment, which makes it necessary to provide them with long-term follow-up care.

**Key words:** *Survivors, Chemotherapy, Radiotherapy, Endocrine system, Hypogonadism*

## Introducción

En los últimos años, los grandes avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas en la oncología pediátrica han supuesto un aumento de la supervivencia del cáncer infantil, alcanzando tasas cercanas al 80% a los 5 años <sup>(1-3)</sup>. Este hecho, sin embargo, conlleva aparición de efectos secundarios a corto y largo plazo, siendo las secuelas endocrínicas los trastornos más frecuentes observados tras los tratamientos oncológicos entre los supervivientes de cáncer infantil <sup>(4,5)</sup>.

Tanto la patología oncológica en sí, como los tratamientos a los que son expuestos estos pacientes, pueden dañar diferentes órganos del sistema endocrino. Frecuentemente aparecen alteraciones del crecimiento, tiroideas, de la función sexual y reproductiva, afectación ósea o aumento del riesgo cardiovascular <sup>(1,6,7)</sup>. Hasta un 40-60% de los supervivientes presentará problemas endocrinológicos <sup>(1-8)</sup>.

Los efectos secundarios en supervivientes del cáncer infantil pueden aparecer incluso luego de más de diez años tras haber concluido el tratamiento oncológico. Esto hace necesario un seguimiento de por vida por parte de un equipo multidisciplinar que incluya entre otros especialistas a los endocrinólogos, con la finalidad de garantizar un diagnóstico y tratamiento precoz de las posibles complicaciones tardías <sup>(2,6,7,9,10)</sup>.

## Caso clínico

Niña remitida del servicio de oncología pediátrica, a los 12 años, para control endocrinológico postratamiento, por leucemia linfoblástica aguda.

**Antecedentes:** embarazo y parto normal. Desarrollo psicomotor y escolaridad normal. Vacunación acorde a calendario vigente. No alergias conocidas. Curva pondero-estatural normal antes de su enfermedad. No antecedentes familiares de interés. Talla padre: 170 cm (p13; -1,16 DE). Talla madre: 159 cm (p20; -0,85 DE). Talla diana: 158 ± 5 cm (p16; -1,02 DE).

**Proceso oncológico:** a los 8 años y 7 meses es diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda B de alto riesgo, recibe tratamiento según protocolo LAL/SHOP-2005, finalizando la terapia a los 10 años y 7 meses. A los 11 años y 8 meses se diagnostica de recaída medular precoz de leucemia linfoblástica aguda B por lesión lítica en tibia derecha, por lo cual recibe tratamiento quimioterápico según protocolo LAL-RECIDIVAS/SEHOP2008 y trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de hermano HLA idéntico, previo acondicionamiento con quimioterapia con ciclofosfamida y tiotepa y radioterapia corporal total (dosis corporal total de 12 Gy, administrada en dos fracciones diarias de 2 Gy separadas 6 horas entre sí, en tres días consecutivos). Entre las complicaciones postrasplante presenta enfermedad de injerto contra huésped cutánea e intestinal aguda que fue tratada con prednisona oral y posteriormente beclometasona oral. Ante los intentos de descenso progresivo de terapia corticoide la paciente presenta de nuevo clínica digestiva y/o elevación de transaminasas, por lo que se mantiene dicho tratamiento hasta poder suprimirlo por completo a los 14 años y 4 meses. Entre los efectos secundarios al tratamiento con corticoides destacan hiperglucemia e hipertensión arterial, que se resolvieron tras finalizar la terapia, e infartos óseos múltiples que precisaron terapia con cámara hiperbárica hasta los 16 años.

**Exploración física (12 años y 5 meses):** peso: 42,3 kg (p31; -0,5 DE). Talla: 143,5 cm (p5; -1,66 DE). IMC: 20,54 % (p55; 0,15 DE). Superficie Corporal: 1,3 m<sup>2</sup>. Panículo adiposo escaso. Estrías marcadas en caderas y extremidades inferiores. No bocio. Auscultación cardiopulmonar con buena entrada de aire bilateral, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos audibles. Exploración abdominal sin masas ni megalias. Prepuberal: Tanner I (S1P1).

**Exploraciones complementarias:** análisis: FSH 19 UI/L (<0,3-3), LH 1,9 UI/L (0,2-2,1), estradiol indetectable, IGF-1 206 ng/mL (170-527), TSH 2,7 mUI/L (0,35-5,5), T4L 1,45 ng/dL (0,89-1,76), T3L 2,87 pg/mL (2,67-4,62), 25OH-vitamina D 9 ng/mL (20-100).

Edad ósea (Greulich-Pyle): 11 años para 12 años y 5 meses de edad cronológica. Test LHRH: LH basal 3 UI/L y FSH basal de 25 UI/L, y a los 60 minutos LH de 19 UI/L y FSH de 50 UI/L. Ecografía abdominal: ovarios  $<1\text{ cm}^3$  y útero prepúber.

**Evolución:** Ante la sospecha de hipogonadismo hipergonadotrofo se inicia a los 13 años de edad tratamiento con estrógenos transdérmicos iniciando con 1/6 de parche cutáneo de 25 mcg/24h de estradiol cambiando cada 3 días. Se reevalúa edad ósea a los 13 años y 7 meses que resulta de 13 años y 6 meses (concordante). Durante el seguimiento, adaptándose a la situación clínica de la paciente y realizando determinaciones analíticas seriadas para control de transaminasas, se aumenta dosis de estrógenos progresivamente hasta alcanzar dosis de 1 parche de 50 mcg/24h de estradiol cambiando cada tres días a los 24 meses del inicio de tratamiento. La paciente presenta desarrollo puberal progresivo hasta alcanzar un Tanner III a los 15 años, por lo que se comienza fase de mantenimiento: se introduce acetato de medroxiprogesterona oral, 1 comprimido de 250 mg durante 10 días al mes. En este momento en ecografía pélvica persisten ovarios de muy pequeño tamaño sin folículos identificables y útero de aspecto puberal con línea endometrial de 1,7 mm, en la analítica: FSH  $<0,3\text{ UI/L}$  y LH  $<0,1\text{ UI/L}$  (Figura 1). Ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotrofo se reevalúa el eje hipofisario mediante test de hipoglucemia insulínica, descendiendo cifra de glucemia hasta 38 mg/dL, partiendo de glucemia inicial de 98 mg/dL. Se obtiene pico de cortisol de 15,9 mcg/dL con un valor basal de 15,6 mcg/dL (5,27-22,45) que nos hace sospechar de insuficiencia suprarrenal secundaria, por lo que se inicia tratamiento con hidrocortisona oral. Se obtiene en el test un valor de T4L de 0,81 ng/dL (0,89-1,76) con TSH de 7,71 mUI/L (0,35-

5,5), por lo que se decide inicio de tratamiento con levotiroxina oral. Presenta supresión de TSH en posteriores controles alcanzando valor mínimo de 0,07 mUI/L, lo cual resulta sugestivo de hipotiroidismo central. En el test de insulina presenta una respuesta de GH por debajo del límite de normalidad: GH basal 0,12 ng/mL (0-5), GH a los 60 minutos de 2,53 ng/mL (respuesta normal  $>7\text{ ng/mL}$ ), pero ante valores en rango de IGF1 en todos los controles analíticos realizados y paciente oncológica de alto riesgo, se decide de forma consensuada con los padres no iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. En la actualidad la paciente tiene 18 años de edad, peso de 46 kg (p11; -1,24 DE), talla 150 cm (-2,16 DE), IMC 20,44, presenta Tanner 4 (S4P3) y recibe tratamiento con tiroxina, hidrocortisona, estradiol, norgestrel y vitamina D.

## Discusión

Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, como el caso de nuestra paciente, son los de mayor riesgo de secuelas por las altas dosis de radiación y quimioterapia que reciben <sup>(3,5,6,11)</sup>. Más de la mitad presentarán alteraciones endocrinológicas, siendo la secuela más frecuente el hipogonadismo (83%), seguido del hipotiroidismo (56%) y del déficit de GH (50%) <sup>(3)</sup>.

La radioterapia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de disfunción hormonal <sup>(7,9)</sup>. Su impacto dependerá del lugar donde se haya recibido, la dosis total, la edad del paciente al someterse al tratamiento, el número de fracciones y la programación del tiempo de recuperación tisular entre dosis <sup>(1,2)</sup>. La radiación corporal total puede comprometer la función ovárica y reproductiva, especialmente con dosis mayores de 10 Gy prepuberales o 5 Gy

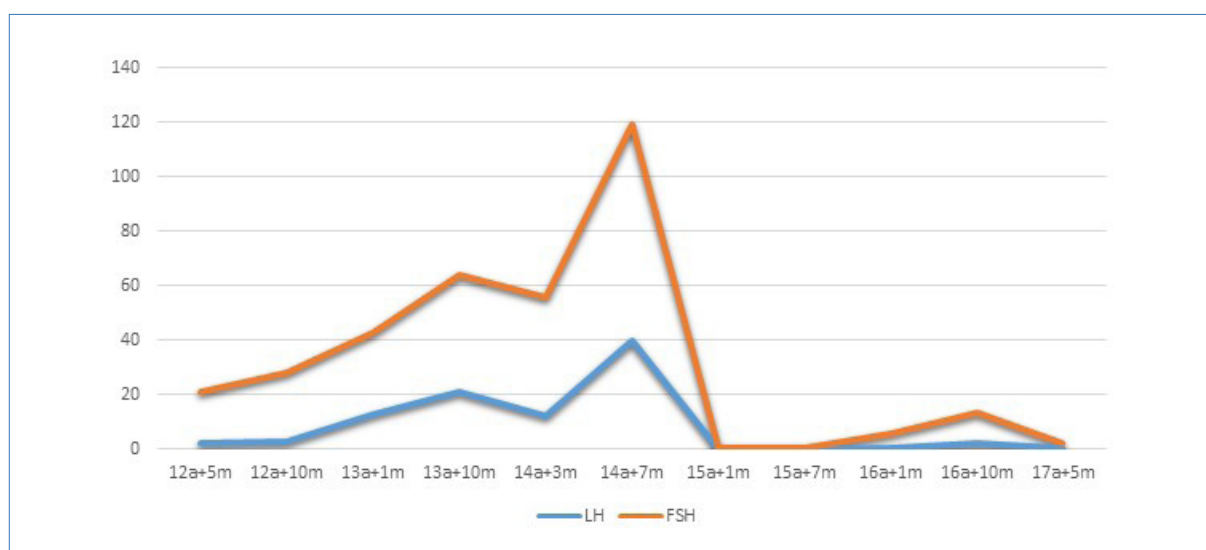


Figura 1. Gonadotropinas en análisis (UI/L).

postpuberales, y con más motivo si se asocia a TPH y/o a altas dosis de alquilantes como la ciclofosfamida, que se relaciona con disfunción gonadal en relación con la dosis administrada <sup>(3,6,7,9)</sup>. Nuestra paciente recibió tratamiento con ciclofosfamida tanto en el protocolo LAL-SHOP/2005 como en el de LAL-RECIDIVAS/SEHOP2008 y también como acondicionamiento previo al trasplante asociado a radioterapia, lo que conlleva un alto riesgo de gonadotoxicidad. La disfunción gonadal en mujeres por quimioterapia se puede manifestar como pubertad retrasada como el caso de nuestra paciente, también como pubertad detenida, infertilidad o menopausia prematura <sup>(1,6)</sup>.

La pubertad retrasada se describe como ausencia de telarquia en niñas mayores de 13 años y volumen testicular inferior a 4 cc en varones de 14 años <sup>(7)</sup>. Puede ser funcional o secundaria a una lesión hipotálamo-hipofisaria o del órgano reproductor <sup>(6)</sup>.

En el estudio endocrinológico inicial de nuestra paciente encontramos un retraso puberal con elevación de gonadotropinas basales (en rango puberal) y ovarios <1 cm<sup>3</sup> en la ecografía pélvica. Sospechamos inicialmente un hipergonadismo hipogonadotropo secundario a lesión gonadal en probable relación con quimioterapia gonadotóxica y/o radiación en área ovárica, que se confirma mediante realización de test LHRH. Si bien la determinación basal de gonadotropinas ya orientaba al diagnóstico, dado la importante cantidad de tratamientos previos y consecuentes efectos secundarios registrados, se opta por asegurar el diagnóstico previo al inicio de tratamiento estrogénico.

El tratamiento de los pacientes con hipogonadismo se basa en administrar terapia hormonal sustitutiva con esteroides sexuales <sup>(4,6)</sup>. En nuestro caso se inicia tratamiento con estrógenos transdérmicos y a los dos años se introduce acetato de medroxiprogesterona oral. En estos niños, será preciso realizar un seguimiento estrecho del desarrollo puberal (mediante la estadificación del Tanner), y de la velocidad de crecimiento <sup>(7)</sup>.

En posteriores evaluaciones endocrinológicas, tras dos años de seguimiento, se obtienen determinaciones de gonadotropinas anormalmente bajas, en principio no justificables por el tratamiento sustitutivo, que hacen pensar en un fallo central asociado. El hipogonadismo hipogonadotrópico por lesión del hipotálamo es frecuente en pacientes que han sido sometidos a radiación craneal <sup>(6)</sup>. Se evidencia una disminución de las hormonas gonadotropas (LH y FSH) secundarias a disminución de GnRh hipotalámica que puede dar lugar a una pubertad retrasada o detenida, aunque un menor porcentaje de casos pueden manifestarse con pubertad precoz central <sup>(4,7)</sup>. En este punto, dado los antecedentes y afecta-

ción de los diferentes ejes, se opta por no repetir test de LHRH. Por otro lado, el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotropo sería igualmente hormonoterapia sustitutiva, sin suponer un cambio en la actitud terapéutica.

Ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo y el hallazgo analítico de un valor anormalmente bajo de T4L se sospecha un fallo del eje hipotálamo hipofisario, por lo que se utiliza el test de hipoglucemia insulínica para su reevaluación. Se obtiene como resultado hipotiroidismo secundario, insuficiencia suprarrenal y se confirma el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo. El test de hipoglucemia insulínica es considerado el *gold standard* para evaluar la funcionalidad del eje hipotálamo hipofisario <sup>(12)</sup>, aunque su realización conlleva un riesgo de hipoglucemia para el paciente. Otras indicaciones del test de hipoglucemia insulínica son establecer el diagnóstico de déficit de GH, sin embargo, existen otros tests de estimulación más seguros y eficientes, como el test de propanolol y ejercicio o el test de clonidina <sup>(13)</sup>. Otra indicación mucho menos frecuente para la realización de este test es para la confirmación del diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aislada, pudiendo utilizar como alternativa en este caso el test de estimulación con ACTH, cuya realización es más sencilla y proporciona información muy similar al test de hipoglucemia insulínica, sin riesgos significativos para el paciente <sup>(14,15)</sup>.

Se estima que hasta un cuarto de los supervivientes de cáncer presentan alteraciones tiroideas principalmente asociadas con irradiación <sup>(6)</sup>, por afectación del eje hipotálamo-hipofisario o por daño directo sobre la glándula <sup>(2,7)</sup>. Los pacientes sometidos a radiación corporal total como el caso expuesto tienen hasta el 34% de prevalencia de hipotiroidismo de cualquier tipo <sup>(6)</sup>, incrementándose el riesgo a mayor dosis de radiación recibida y cuanto más tiempo pasa después del tratamiento <sup>(16)</sup>. El tratamiento del hipotiroidismo tanto primario como secundario consiste en terapia hormonal sustitutiva con tiroxina oral. En nuestra paciente se determinaron niveles por debajo del límite de normalidad de T4L, por lo que se inicia tratamiento con levotiroxina a los 15 años de edad que se mantiene hasta el momento actual.

La afectación del eje cortico-suprarrenal es más infrecuente y tardío en estos pacientes <sup>(3,7)</sup>. Sin embargo, el déficit de ACTH puede tener serias consecuencias si no se diagnostica a tiempo, por lo que será necesario su reevaluación anual mediante control clínico y determinación de cortisol basal. Ante la sospecha de insuficiencia adrenal, se deberá valorar este eje previo al inicio de sustitución con hormonas tiroideas para no precipitar una crisis suprarrenal <sup>(6)</sup>. Las manifestaciones clínicas de la in-



suficiencia suprarrenal incluyen cansancio, pérdida ponderal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipoglucemia e hipotensión. En algunas ocasiones el paciente puede encontrarse asintomático, o los síntomas ser poco expresivos, siendo difícil realizar diagnóstico diferencial con reacciones adversas a otras terapias, especialmente en el paciente oncológico. Se debe realizar un test de estímulo para el diagnóstico definitivo, en nuestro caso, y con objetivo de reevaluar los demás ejes hipotalámico-hipofisarios, se realiza el test de hipoglucemia insulínica, en el cual se evidencia insuficiencia suprarrenal secundaria asintomática hasta el momento. Se pauta tratamiento con hidrocortisona oral previo al inicio de tratamiento con levotiroxina.

En cuanto al crecimiento de la paciente, adquiere una talla final de 150 cm (Figura 2), que se sitúa 1,14 DE por debajo de su talla genética. Pensamos que esto puede estar en relación con la terapia corticoide sistémica prolongada que recibió la paciente, así como con la potencial limitación del crecimiento de la columna vertebral por lesión de los núcleos de osificación secundaria a radioterapia<sup>(1,2)</sup> y de la afectación del eje hipotalámico-hipofisario evidenciada.

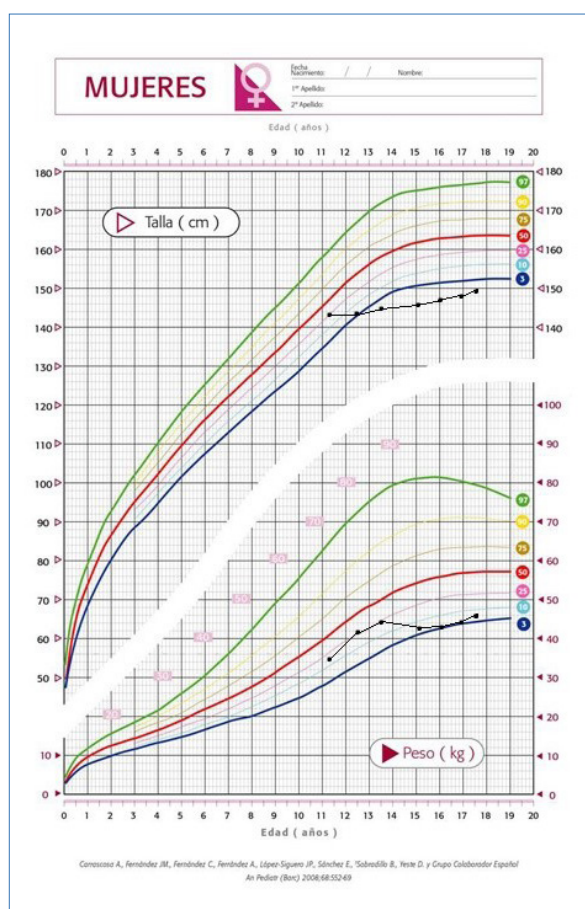


Figura 2. Gráfica de crecimiento desde el inicio de la enfermedad.

Las opciones actuales de preservación de la fertilidad en el paciente oncológico, tras haber finalizado la pubertad y previo a recibir tratamiento gonadotóxico, son la criopreservación del semen y de oocitos. La única alternativa disponible actualmente para preservación de la fertilidad en las pacientes prepúberes y púberes consiste en la criopreservación del tejido ovárico. Otras opciones prometedoras, como la criopreservación de oocitos tras maduración in vitro y el cultivo de folículos preantrales in vitro se encuentran todavía en fase experimental<sup>(17)</sup>. Actualmente, los análogos de la GnRH se pueden utilizar para frenar la activación del ovario durante el tratamiento con quimioterapia con objetivo de disminuir la gonadotoxicidad y con ello tratar de preservar la función ovárica y/o la fertilidad, aunque su eficacia es aún controvertida<sup>(9)</sup>. Las ventajas que presenta esta medida son su sencilla aplicación y la no necesidad de postonar el tratamiento oncológico<sup>(18-20)</sup>.

Las secuelas en los supervivientes dependerán del tipo de cáncer, su localización, la edad al diagnóstico y el protocolo de tratamiento. El objetivo es encontrar un equilibrio entre el tratamiento de la enfermedad y las secuelas producidas por el mismo.

## Conclusiones

El excesivo descenso de gonadotropinas en período de inducción de pubertad en el hipogonadismo hipergonadotrofo debe hacernos sospechar una posible asociación de la alteración en el eje hipotálamo-hipofisario. La evaluación hormonal debe repetirse periódicamente a lo largo de la evolución de estos pacientes, en especial aquellos sometidos a radiación craneal o total.

La exposición a radioterapia y quimioterapia puede afectar a varios órganos del sistema endocrino, incluso décadas después de finalizar el tratamiento, por lo asegurar un seguimiento multidisciplinar de los supervivientes del cáncer infantil es esencial para un diagnóstico temprano y adecuado tratamiento de las posibles secuelas<sup>(21,22)</sup>.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## Referencias Bibliográficas

1. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(8):2761-84.
2. Chueca M, Berrade S, Oyarzábal M. Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5 Suppl(1): 69-77. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Apr.227>.
3. Casano Sancho P. Endocrine sequelae in childhood cancer survivors. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(9):498-505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.06.006>. Epub 2017 Oct 4.
4. Itza Martín N, Mora Palma C, González Casado I. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2020;11 Suppl(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.594>.
5. Patterson BC, Wasilewski-Masker K, Ryerson AB, Mertens A, Meacham L. Endocrine health problems detected in 519 patients evaluated in a pediatric cancer survivor program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):810-8. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2104>. Epub 2011 Dec 21.
6. Castilla Peón MF. Secuelas endocrinológicas en sobrevivientes de cáncer en la edad pediátrica. *Elsevier. Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014; 71(3):180-7.
7. Mora Palma C, Itza Martín N, González Casado I. Secuelas endocrinológicas del cáncer. *Pediatr Integral* 2020; XXIV (5): 276-83.
8. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309(22):2371-81. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6296>. Erratum in: *JAMA.* 2013;310(1):99.
9. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev.* 2019;40(3):711-67. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00092>.
10. de Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *Lancet.* 2014;383(9933):1981-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62564-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62564-7). Epub 2014 Feb 18.
11. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(5):782-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.01.023>. Epub 2016 Jan 21.
12. Nye EJ, Grice JE, Hockings GI, et al. The insulin hypoglycemia test: hypoglycemic criteria and reproducibility. *J Neuroendocrinol.* 2001;13(6): 524-30. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2001.00664.x>.
13. Pombo M, Castro-Feijóo L. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 Suppl(1):41-7. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2010.Nov.11>.
14. Chanson P, Guignat L, Goichot B, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78:495.
15. Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, et al. A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:45.
16. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, Sklar CA. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):432-7. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.22082>.
17. Skaznik-Wikieł ME, Babcock Gilbert S, Meacham R, Kondapalli LA. Fertility Preservation Options for Men and Women With Cancer. *Rev Urol.* 2015;17(4):211-19.
18. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):1009-20. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1031654>. Epub 2015 Mar 31.
19. Senra JC, Roque M, Talim MCT, Reis FM, Tavares RLC. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer

- chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(1):77-86. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.18934>. Epub 2017 Dec 1.
20. González Juanmartí S, Godoy Barahona P, Tocino Díaz A. Quimioprofilaxis. En: Manau Trullás D, Díaz-García C. Recomendaciones sobre la preservación de la fertilidad en enfermedades hematológicas. Madrid. YOU & US, S.A; 2018. 63-9.
21. Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. SEOM. Dic 2019. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>.
22. Chemaityl W, Cohen LE. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):R183-R203. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0054>. Epub 2017 Feb 2.

# Raquitismo hipofosfatémico asociado a déficit de 1 alfa-hidroxilasa

## Hypophosphatemic rickets associated with 1 alpha-hydroxylase deficiency

Mercedes Ubetagoyena Arrieta<sup>1</sup>, Vanesa Cancela Muñiz<sup>2</sup>, Beatriz Rocandio Cilveti<sup>3</sup>, Ainhoa Igarzabal Irizar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nefrología pediátrica. Hospital Donostia. Donostia, Guipúzcoa

<sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Donostia. Donostia, Guipúzcoa

<sup>3</sup>Pediatría. Hospital Donostia. Donostia, Guipúzcoa

### Resumen

El raquitismo dependiente de la vitamina D (VDDR-1A), se produce por falta de acción de la enzima 1 alfa-hidroxilasa, por lo que la 25(OH)-vit. D no puede convertirse en 1,25(OH)<sup>2</sup>-vit. D, originando manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial. Describimos la evolución y la respuesta al tratamiento de un niño con raquitismo hipofosfatémico secundario a déficit de 1 alfa hidroxilasa. Se trata de un varón que se estudió a los 14 meses por estancamiento pondero-estatural. Llama la atención en este caso la hipofosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario tan severo que desarrolló y las elevadas dosis de calcitriol que precisó para su corrección. Tras el tratamiento, se normalizaron los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH; mejoraron también los parámetros de crecimiento y las manifestaciones esqueléticas. A pesar de su baja frecuencia, esta entidad se debería considerar en los niños con raquitismo y escasa respuesta al tratamiento con vitamina D.

**Palabras clave:** Raquitismo hipofosfatémico

### Abstract

Vitamin D dependent rickets (VDDR-1A), is caused by lack of action of the enzyme 1 alpha-hydroxylase, so 25(OH)-vit. D cannot be converted to 1,25(OH)<sup>2</sup>-vit. D, leading to clinical manifestations typical of carencial rickets. We describe the evolution and response to treatment of a child with hypophosphatemic rickets secondary to 1 alpha-hydroxylase deficiency. It is a male that was studied at 14 months for slow weight and height gain. In this case, the hypophosphatemia, the development of a severe secondary hyperparathyroidism, and the high doses of calcitriol that he required for correction are remarkable. After treatment, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and PTH levels were normalized; growth parameters and skeletal manifestations also improved. In spite of a low frequency, this entity should be considered in children with rickets and insufficient response to vitamin D treatment.

**Key Words:** Hypophosphatemic rickets

### Introducción

El raquitismo calcipénico comprende un grupo de trastornos en los que el aporte de calcio o su absorción intestinal es insuficiente para satisfacer las demandas de calcio necesarias para el crecimiento óseo.

### Correspondencia:

Mercedes Ubetagoyena Arrieta  
Nefrología pediátrica

Hospital Donostia, Paseo Beguiristain, Donostia, Guipúzcoa,  
E-mail: M.MERCEDES.UBETAGOYENAARRIETA@osakidetza.net  
E-mail: mertxeubeta@gmail.com

La causa más común de raquitismo calcipénico es la deficiencia dietética de vitamina D y/o de calcio. El raquitismo calcipénico también puede deberse a una disminución de la actividad de la vitamina D, bien por falta de conversión, o bien por resistencia al metabolito activo. El raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1A se caracteriza por un defecto en la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa. Se produce por mutaciones en el gen CYP27B1, que codifica el enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa, por lo que la forma inactiva 25(OH) vitamina D no puede convertirse a la forma activa 1,25(OH)<sup>2</sup> vitamina D, dando lugar a manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial. Se transmite con herencia autosómica recesiva <sup>(1-3)</sup>.

La deficiencia del enzima 1 alfa-hidroxilasa se caracteriza por la aparición temprana de la enfermedad esquelética, hipocalcemia grave, hiperparatiroidismo secundario y moderada hipofosfatemia.

En este trabajo describimos la forma de presentación, evolución y la respuesta al tratamiento de un paciente pediátrico con raquitismo hipofosfatémico secundario a déficit de 1alfa-hidroxilasa.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 2 años y medio de edad, de raza caucásica, que fue ingresado a

los 14 meses de edad por estancamiento pondero-estatural objetivado a los 6 meses de vida. Los padres no eran consanguíneos y tenía dos hermanos sanos.

Antecedentes personales: embarazo controlado de evolución normal con ecografías prenatales normales, finalizado en parto eutócico en semana 40 de gestación. Somatometría al nacimiento: peso 4060 g (Percentil 75-97), longitud 52 cm (Percentil 75) y PC 36 cm (Percentil 50-75).

Lactancia artificial. Introducción de la alimentación complementaria a los 6 meses de vida. Diagnosticado de sensibilización a proteínas de leche de vaca a los 12 meses de edad, tratado con un hidrolizado de arroz.

Exploración física (14 meses de vida): peso 9,1 Kg (Percentil 6). Talla 74 cm (Percentil 9). Destaca aspecto distrófico, frente olímpica, fontanela anterior amplia y llena, sensación de craneotabes, ensanchamiento de muñecas y tobillos, rosario costal bilateral y tórax en tonel. Sedestación estable sin conseguir bipedestación.

Exámenes complementarios: el estudio bioquímico sanguíneo consecutivo queda reflejado en la [Tabla 1](#).

**Tabla 1.** Parámetros bioquímicos al diagnóstico y tras sucesivas pautas de tratamiento.

EDAD: MESES	Fósforo Plasma	Ca Sérico Total	Ca Iónico Sérico	FA *	PTH**	TRP***	TP/GFR****	Cociente Ca / Cr*****	TRATAMIENTO
Valores de referencia	4 7 mg/dl	9,4 10,8 mg/dl	1,12 1,32 mg/dl	40 426 U/L	10 65 pg/ml	84,8 2,4	4,6 ±0,6	<0,2	
14	1,2	8,9	1,22	2564	281	76,64	0,92	0.05	Calcitriol: 0,25 mcg/día; fósforo (70 mg/Kg/día); calcio (30mg/kg/día)
16	2,4	8,1	1,1	3366	793	22,25	0,53	0.007	Calcitriol: 0,5 mcg/día; fósforo (70 mg/Kg/día); calcio (30mg/kg/día)
18	3,7	8,1	1,03	8000	647	49,14	1,82	0.003	Calcitriol: 1 mcg/día; fósforo (90 mg/Kg/día); calcio (30mg/kg/día)
20	3,2	8,7	1,25	2900	296	33,00	1,06	0.03	Calcitriol: 2 mcg/día; calcio (30mg/kg/día)
22	4,5	9,4	1,2	1260	174	98,49	4,43	0.04	Calcitriol: 2,5 mcg/día
25	5,6	9,7	1,3	334	22	96,69	5,41	0.04	Calcitriol: 2 mcg/día
27	6,1	10,6	1,3	354	19	97,15	5,93	0.18	Calcitriol :1 mcg/día
29	6,8	10,4	1,3	325	17,8	91,73	6,24	0.13	Calcitriol: 0,5 mcg/día

FA\*: fosfatasa alcalina sérica de origen óseo. PTH\*\*: hormona paratiroidea. TRP\*\*\*: Reabsorción tubular de fosfato [100-(PO x (Cr P x 100/CrO)) / PP]. TP/GFR\*\*\*\*: reabsorción tubular de fosfatos por 100 de GFR. [PP-((PO x Cr P) / CrO)]. Cociente Ca/ Cr\*\*\*\*\*: Ca orina/ Cr orina.

Los electrolitos y el ácido úrico eran normales tanto en sangre como en orina. Las transaminasas también eran normales. No se detectó glucosuria. El estudio metabólico de aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos y la cistina intraleucocitaria eran normales.

En sangre presentaba los siguientes parámetros: niveles de 25-OH vitamina D 54,3 ng/ml (20-40 ng/ml), niveles FGF23 sanguíneo 164,1 UR/ml (valores de referencia orientativos hasta 145 UR/ml), valores de 1-25 OH vitamina D al ingreso <14 y a las 4 semanas 65 (19-54 pg/ml).

En el análisis genético se detectó la variante c.335C>T (p. Pro112Leu) en homocigosis en el gen CYP27B1 (MIM#264700). Es una variante de significado clínico desconocido que ya ha sido descrita en otro paciente con raquitismo dependiente de vitamina D.

Como se aprecia en la [figura 1](#), en el estudio radiológico inicial mostraba una marcada osteopenia generalizada: ensanchamiento metafisario radiocubital distal, metacarpiano y de falanges, con aplanamiento y desflecamiento óseo y radiolucencias lineales subperiósticas diafisarias. La radiografía de muñeca realizada un año después ([Figura 1](#)) mostraba una marcada mejoría en la mineralización ósea y en la morfología de las metáfisis.

El estudio ecográfico renal inicial mostraba una hiperecogenicidad renal bilateral.

Primeramente, se trató con calcitriol (0,25 mcg/día) y calcio oral (30 mg/kg/día) junto con fósforo oral

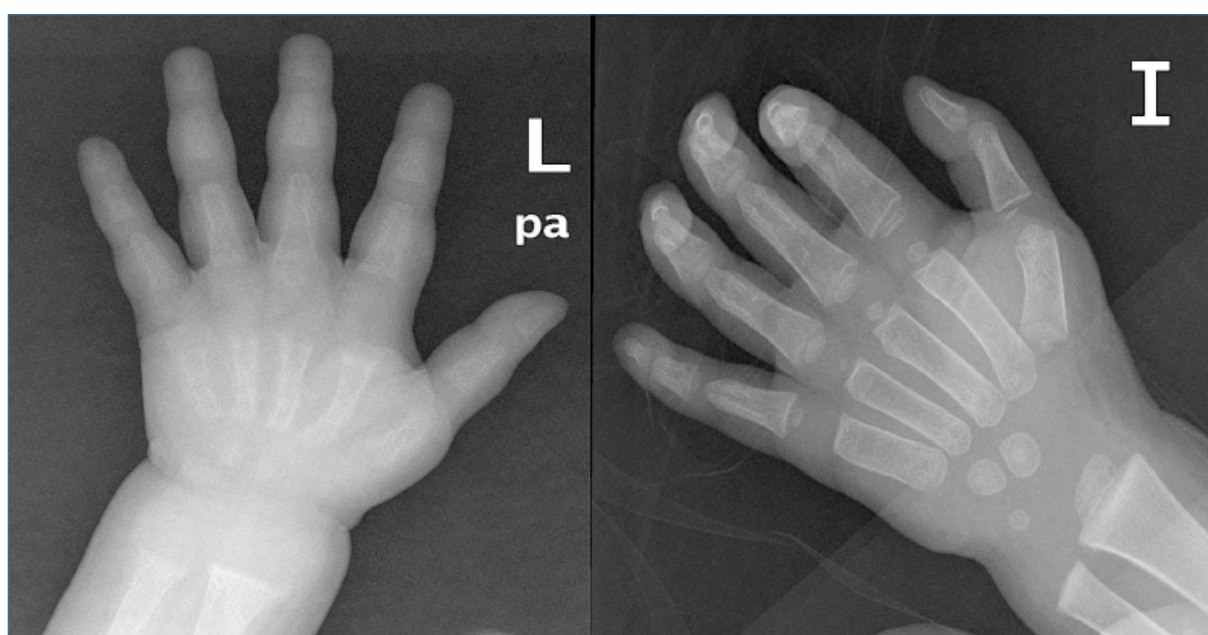
(inicialmente a 70 mg/Kg/día que se aumentó hasta 90 mg/Kg/día). Fue necesario incrementar la dosis de calcitriol hasta 2,5 mcg/día para revertir el cuadro. A medida que las cifras de fosforemia y calcemia se fueron normalizando, se suspendieron los suplementos de fósforo y calcio. La dosis de calcitriol se fue reduciendo a medida que los niveles de PTH fueron bajando hasta conseguir una dosis de mantenimiento de 0,50 mcg/día. ([Tabla 1](#))

Inició la deambulación a los 20 meses de edad. Tras un año y medio de evolución, se apreció una mejoría notable en su desarrollo pondero-estatural ([Figura 2](#)), los signos clínicos y analíticos se mantuvieron normales y las anomalías radiológicas desaparecieron. Durante el seguimiento se ha mantenido con dosis de calcitriol a 0,50 mcg/día y no se han detectado complicaciones derivadas del tratamiento.

La hiperecogenicidad renal bilateral mejoró en los controles posteriores.

## Discusión

El raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1A (VD-DR1A) es una rara enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica recesiva y se caracteriza por un defecto en la actividad del enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa. Se produce por mutaciones en el gen CYP27B1, localizado en el cromosoma 12q13.1-13.3, que codifica el enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa; lo que origina que el metabolito inactivo 25(OH) vitamina D no pueda convertirse en la forma activa 1,25(OH)<sup>2</sup> vitamina D, dando lugar a manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial <sup>(4-6)</sup>.



**Figura 1.** Radiografía de muñeca al diagnóstico y un año después de iniciado el tratamiento.



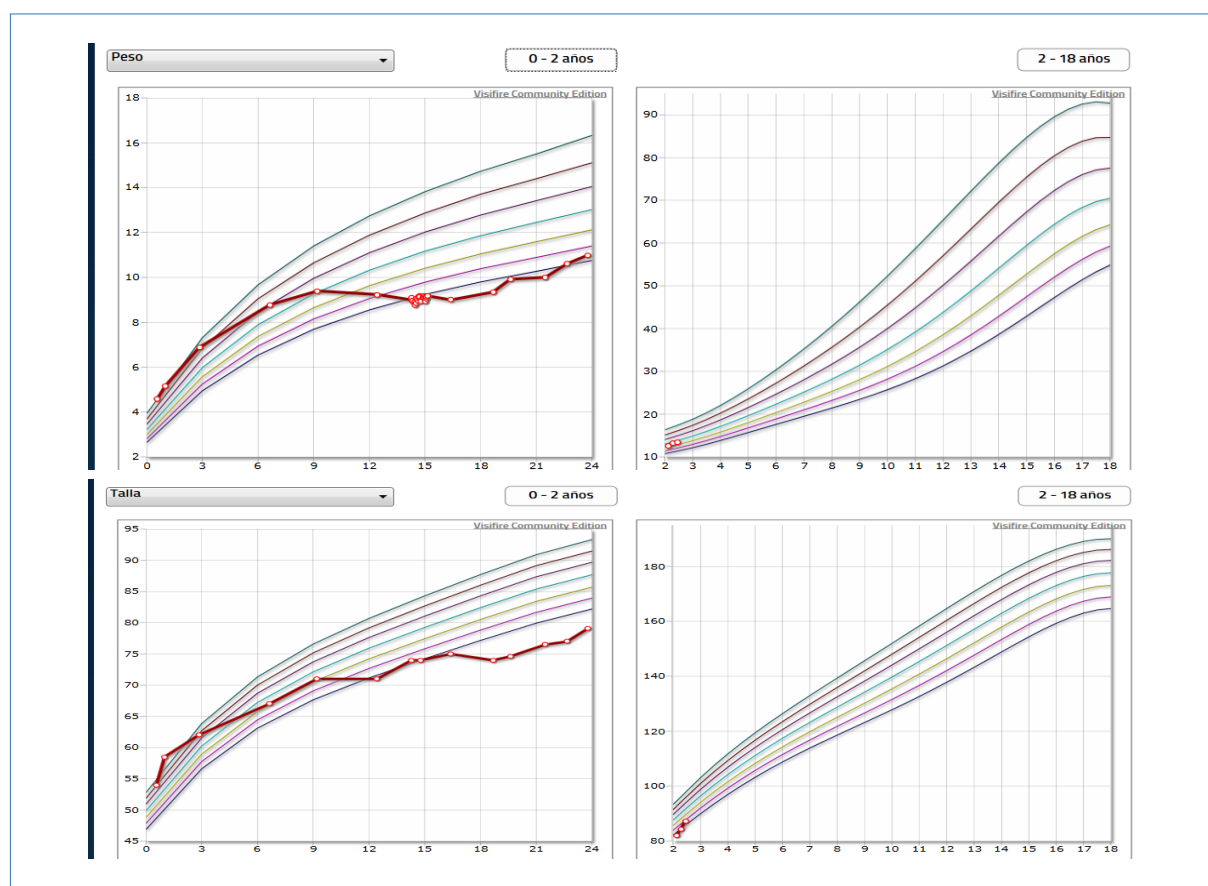


Figura 2. Evolución del peso y de la talla desde el nacimiento hasta la actualidad.

Las tablas de crecimiento utilizadas proceden del Estudio Crecimiento, Fundación Orbegozo 2011.

El cuadro clínico expuesto se caracterizaba por presentar raquitismo con hipofosfatemia en lugar de hipocalcemia; que sería lo esperado al tratarse de un raquitismo calcipénico y un hiperparatiroidismo secundario. La carencia de vitamina D tiene como consecuencia una disminución notable de la absorción intestinal de calcio y en menor grado de fósforo, lo que va a provocar hipocalcemia, hipofosfatemia y un aumento secundario de la hormona paratiroidea (PTH). Por otro lado, es un hecho conocido que en individuos normales la administración de fosfato produce un descenso del calcio sérico; y que una pequeña disminución en la concentración sérica de calcio iónico origina un gran aumento en la concentración de PTH en suero <sup>(7-9)</sup>. En nuestro caso, la administración oral de fosfato coincidió con un descenso de calcio sérico y con un agravamiento del hiperparatiroidismo secundario que ya existía previamente. A todo lo anteriormente referido, se añadió que el paciente, inicialmente, recibía un aporte insuficiente de calcitriol<sup>(10)</sup>.

La PTH libera el calcio depositado en el hueso y estimula la reabsorción renal de calcio en la nefrona distal. Además, la PTH inhibe la reabsorción tubular

proximal de fosfato debido a la reducción de la actividad de los cotransportadores de sodio-fosfato en el túbulo proximal (NaPi-2a y NaPi-2c), lo que conduce a una mayor pérdida renal de fosfato. Existen varias formas de medir la excreción renal de fosfato. El método más usado es el cálculo de la reabsorción tubular de fosfato (TRP). Igualmente, la reabsorción de fosfato por cada 100 ml de filtrado glomerular (TmP/GFR) valora la reabsorción de fosfato a nivel renal teniendo en cuenta el nivel de fosfato en plasma <sup>(8,11)</sup>. Como podemos comprobar en nuestro paciente, los valores más bajos de estas ecuaciones, que indicaban una elevada pérdida de fósforo por orina, coincidieron con cifras mayores de PTH y se regularizaron cuando las cifras de esta hormona se normalizaron.

A nivel óseo, el raquitismo provoca una deficiente mineralización del hueso o del tejido osteoide en crecimiento. En esta situación, existe un retraso del crecimiento y de la calcificación normal del cartílago epifisario <sup>(12)</sup>. La secreción excesiva de PTH, por otra parte, activa la resorción ósea estimulando la proliferación y actividad de los osteoclastos; lo que libera más calcio al torrente sanguíneo. En nuestro

paciente, las alteraciones óseas se expresaron como un retraso grave del desarrollo pondero-estatural y las alteraciones radiológicas mencionadas. Es un hecho conocido que la elevación de la fosfatasa alcalina específica del hueso refleja el incremento de la actividad metabólica en el tejido óseo y que es un excelente marcador de la actividad de la enfermedad ósea <sup>(13)</sup>. Probablemente, la elevación tan marcada de la fosfatasa alcalina que presentó nuestro paciente sea el reflejo del efecto deletéreo de la PTH sobre la matriz ósea.

En conclusión, presentamos un paciente con una forma rara de raquitismo hereditario vitamina D-dependiente tipo 1A (VDDR1A) que origina manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial. Llama la atención en este caso la hipofosfatemia y el hiperparatiroidismo tan severo que presentó y las elevadas dosis de calcitriol que precisó para su corrección. El tratamiento recomendado es la administración oral de vitamina activa hidroxilada. Una vez iniciado el tratamiento, tras un empeoramiento inicial del hiperparatiroidismo, los parámetros bioquímicos en sangre se normalizaron y mejoraron tanto la curva de crecimiento como las manifestaciones esqueléticas. A pesar de su baja frecuencia, esta entidad se debería considerar en los niños con raquitismo y escasa respuesta al tratamiento con vitamina D.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias Bibliográficas

- Ramón-Krauel M. Raquitismo de causa genética. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (Suppl 1): 48-53. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Mar.458>.
- Chan JK, Kaplan LE, Perwad F, et al. Vitamin D 1 alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (8): 3177-3182.
- Carpenter T. Etiology and treatment of calcipenic rickets in children. *Drezner MK, Wolfsdorf JI* editors. UpToDate 2020. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Ariceta G, Langman CB. Raquitismos vitamina D dependientes. Entidades con resistencia a la hormona paratiroidea. García Nieto V & Santos F (eds.). *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006: 221-231.
- Luis Velásquez-Jonesa L, Medeiros M, Valverde-Rosas S, et al. Seguimiento a largo plazo de un paciente con raquitismo dependiente de vitamina D tipo I. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015; 72(3):190-194.
- Delvin EE, Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM. Vitamin D dependency: replacement therapy with calcitriol? *J Pediatr*. 1981; 99(1): 26-34.
- El-Hajj Fuleihan G, Brown E. Parathyroid hormone secretion and action. Rosen CF editors. UpToDate 2017. Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Ubetagoyena Arrieta M, Martínez Sainz de Jubera J, García de Andoin Barandiaran N, et al. Hipercalcemia e hipofosfatemia en niña con tumor ovárico. *Nefrología*. 2017; 37:113-114.
- Martínez Cordellat I. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario? *Reumatol Clin*. 2012; 8:287-291.
- Edouard T, Alos N, Chabot G, et al. Short- and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:82.
- Esbrit P. Mecanismo de acción de la PTH en el túbulo renal. *Nefrología*. 1988;1:4-8.
- Heird WC. Vitamin Deficiencies and Excesses. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Textbook of Pediatrics*. 17 ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 186-9.
- Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1192:190.

# Recurrent ovarian torsion in a girl with peripheral precocious puberty

## Torsión ovárica recurrente en una niña con pubertad precoz periférica

Nuria López Barrena<sup>1</sup>, Belén Sagastizabal Cardelús<sup>1</sup>, María Luisa Lorente Jareño<sup>2</sup>, Rubén Martín Alelu<sup>3</sup>, Andrés José Alcaraz Romero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

<sup>2</sup>Radiología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

<sup>3</sup>Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

### Abstract

We present an exceptional case of a girl with peripheral precocious puberty probably due to an autonomous ovarian cyst and recurrent episodes of ovarian torsion in a 7-year-old girl who presented with thelarche and advanced bone age. In the clinical evaluation, she presented symptoms compatible with precocious puberty. However, hormonal studies were not conclusive of peripheral precocious puberty since we did not find an increase in sex steroids (FSH 0.7 mU/mL, LH <0.3 mU/mL, estradiol <5 pg/mL). She presented intermittent episodes of vaginal bleeding and abdominal pain. Abdominal imaging revealed a right oedematous ovary with multiple cysts in its periphery and an image that was compatible with a thickened angulated vascular pedicle (gonadal vein) indicative of torsion. She was treated with laparoscopic right ovarian detorsion and oophoropexy. A month and a half later, she presented a new episode of ovarian torsion and therefore had to undergo another operation.

**Key Words:** *Recurrent ovarian torsion, Ovarian cysts, Precocious puberty, Oophoropexy*

### Resumen

Presentamos un caso excepcional de una niña con pubertad precoz periférica probablemente secundario a quistes ováricos autónomos y episodios recurrentes de torsión ovárica. Se trata de una niña de 7 años que nos remitieron a la consulta de endocrinología pediátrica por telarquia y edad ósea avanzada. En la evaluación clínica presentó signos compatibles con pubertad precoz. Sin embargo, los estudios hormonales no fueron concluyentes de pubertad precoz periférica, ya que no encontramos aumento de esteroides sexuales (FSH: 0,7 mU/mL, LH < 0,3 mU/mL, estradiol < 5 pg/mL). Durante su seguimiento presentó episodios de sangrado vaginal intermitente y dolor abdominal. La prueba de imagen abdominal reveló un ovario edematoso derecho con múltiples quistes en su periferia y una imagen que se correspondía con un pedículo vascular (vena gonadal) angulado y engrosado, indicativo de torsión. Fue intervenida quirúrgicamente mediante detorsión ovárica derecha vía laparoscópica y ooforectomía. Un mes y medio más tarde presentó un nuevo episodio de torsión ovárica, por lo que tuvo que ser intervenida de nuevo.

**Palabras clave:** *Torsión ovárica recurrente, Quistes ováricos, Pubertad precoz, Ooforectomía*

### Correspondencia:

Nuria López Barrena

Pediatría

Hospital Universitario de Getafe

Getafe, Madrid

E-mail: nlbarrena@hotmail.com

### Introduction

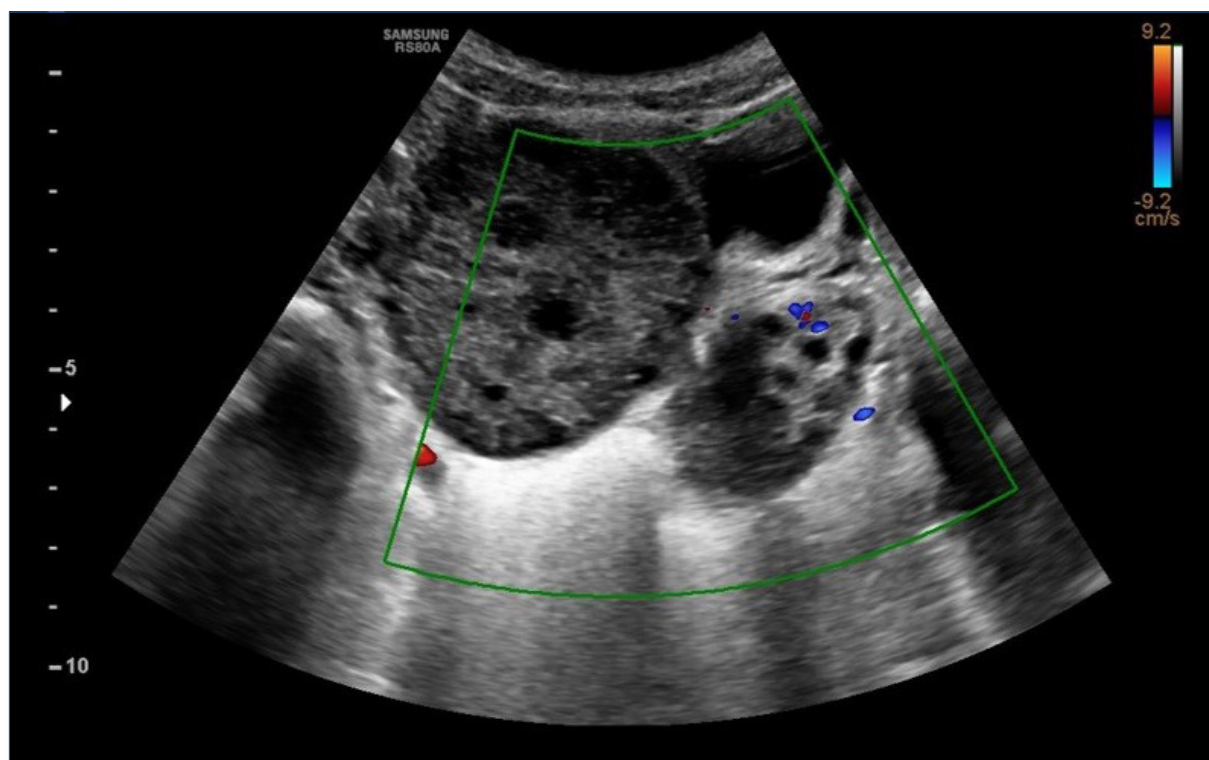
Peripheral precocious puberty is defined as the appearance of secondary sexual characteristics not dependent on the hypothalamic-pituitary-gonadal

axis <sup>(1)</sup>. Its most common cause is ovarian cysts <sup>(2)</sup>. On the other hand, ovarian cysts have been associated with an increased risk of ovarian torsion. Ovarian torsion is a pathology considered a surgical emergency <sup>(3)</sup>. Early diagnosis and treatment are required to avoid loss of adnexa and other complications. After the intervention, recurrence is rare and management options include oophoropexy after detorsion <sup>(4)</sup>. We describe an exceptional case of a girl with precocious puberty who suffered from intermittent vaginal bleeding and recurrent episodes of ovarian torsion.

## Case Description

A girl aged 6 years and 8 months was referred to the paediatric endocrinology clinic for left unilateral thelarche. Advanced bone age: 8 years and 5 months old (Greulich & Pyle). Abdomino-pelvic ultrasound: both ovaries enlarged (right ovary 13 cc, left 15 cc) with follicular cysts (<9 mm). At 7 years and 5 months, a pubertal development in TANNER stage III (S3, P1, A1) was observed with a prepubertal response to the requested GnRH stimulation test. No café au lait patches on the skin or cystic changes in bones were found. At 8 years and 2 months old, she presented self-limited vaginal bleeding with a new episode at 8 years and 6 months old, this time accompanied by abdominal pain and vomiting. A

new abdominal ultrasound was requested, showing an enlarged right ovary with a volume of 185.5 cc (10 x 5 x 6 cm) with a solid, rounded appearance and multiple cysts of up to 15 mm, as well as a uterus with an infantile morphology and left ovary 27.22 cc (2.5 x 4.5 x 3 cm), oval with follicular cysts (<10 mm) (Figure 1). Abdominal magnetic resonance imaging was performed confirming a right ovarian tumour with an image consistent with thickened angulated vascular pedicle (gonadal vein), indicative of torsion. She presented an oedematous ovary with multiple cysts in its periphery (the largest measuring 15 mm) and free fluid in the pelvis (Figure 2). Blood test: FSH 0.7 mU/mL, LH <0.3 mU/mL, estradiol <5 pg/mL. Tumour markers were negative. The operation was performed laparoscopically. During the operation, a very enlarged right ovary, with pedicle torsion, was observed. Throughout the procedure, an improvement in the colouration of the adnexa was observed. The operation involved detorsion of the ovary (2 turns) and right oophoropexy. No cystectomy was performed. Histopathological examination of peritoneal fluid was negative for malignant cells and showed acute and chronic inflammation and reactive mesothelial hyperplasia. A control ultrasound was performed 15 days post-intervention with ovarian reduction (60 cc). A month and a half later, she presented a new episode of abdominal pain and vomiting. Abdominal-pelvic ultrasound was repeated, showing a new increase in right ovarian volume



**Figure 1.** Abdominal ultrasound. Enlarged right ovary with a volume of 185.5 cc (10 x 5 x 6 cm) with a solid, rounded appearance and multiple cysts of up to 15 mm. Left ovary 27.22 cc (2.5 x 4.5 x 3 cm) oval with follicular cysts (<10 mm).



**Figure 2.** Oedematous right ovary with multiple cysts in its periphery (the largest measures 15 mm) and free fluid in pelvis.

(85 cc) with asymmetric arterial flow compared to the contralateral and ascites. A new intervention was carried out with detorsion (2 turns) and attachment of the adnexa. A control ultrasound was performed at one month without any alterations (right ovary 23.4 cc, left 22.6 cc).

## Discussion

Ovarian torsion in girls is a rare pathology that represents a surgical emergency, the most frequent associated symptoms of which are abdominal pain, nausea and vomiting <sup>(5,6)</sup>. The most frequent radiological findings are asymmetric enlargement of the ovary, peripheral location of the follicles and sometimes coexistence of an ovarian mass inside <sup>(6,7)</sup>. All these findings were present in our patient.

Most cases of paediatric ovarian torsion occur in ovaries with an adnexal pathology, such as teratomas or cysts. The risk of torsion increases when the mass is benign and large, with a size of 5 centimetres or more <sup>(3,8)</sup>. Our patient's case is peculiar since she did not present any large mass, only follicular cysts smaller than 1.5 cm.

Surgical treatment options include isolated detorsion, detorsion with oophoropexy, and oophorectomy. In the paediatric population, laparoscopic ovarian detorsion and preservation should be the procedure of choice <sup>(3,4,10)</sup>. However, abdominal magnetic resonance showed ovarian oedema and free fluid in pelvis. Some authors suggest that oedema can present as a result of partial intermittent torsion

of the ovarian pedicle and may present as a solid, adnexal mass <sup>(9)</sup>. Idiopathic recurrence of ovarian torsion is a phenomenon rarely found in the literature, accounting for around 5-18% of the cases described in different reviews <sup>(4)</sup>. After idiopathic recurrence, oophoropexy by permanent suture or by plication of the utero-ovarian ligament are the recommended treatments, although this does not completely rule out the possibility of an adnexal torsion in the future <sup>(11)</sup>. In the case of our patient, her initial oophoropexy did not prevent a subsequent adnexal torsion. Our case also represents a diagnostic challenge regarding the characteristics of precocious puberty present prior to the appearance of the ovarian torsion. In the clinical evaluation, the patient presented symptoms compatible with peripheral precocious puberty with bilateral thelarche and advanced bone age, not mediated by the hypothalamic-pituitary-gonadal axis <sup>(1)</sup>. The ultrasound scan revealed the presence of enlarged ovaries and multiple cysts, which may lead to the suspected presence of functional cysts, the most frequent cause of peripheral precocious puberty <sup>(1,2)</sup>. However, hormonal studies are not conclusive of peripheral precocious puberty since we did not find an increase in sex steroids as might be expected <sup>(1,2)</sup>.

Taking into account the presence of intermittent vaginal bleeding and recurrent ovarian torsion, in our patient we can assume the presence of functional ovarian cysts with oestrogen production that may have returned due to associated ischaemic-haemorrhagic phenomena, as has been proposed by other authors <sup>(2)</sup>. This would also explain why we obtain low estradiol levels when making analytical determinations.

## Conclusion

In conclusion, precocious puberty in girls may be due to the presence of follicular cysts with autonomous oestrogen production. On the other hand, the presence of several of these cysts favours the development of ovarian torsion, with some cases of recurrent episodes. These episodes of ovarian torsion can cause ischaemic-haemorrhagic phenomena in the cysts, leading to their autoregression or functional involution. We must be aware of the existence of this phenomenon when studying girls with clear signs of precocious puberty in whom a central origin has been ruled out and who present ovarian cysts and low estradiol levels in blood tests.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest related to this article.



©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Published by Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Open Access article under the CCBY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## References

1. Soriano Guillén L, Argente J. [Peripheral precocious puberty: clinical-diagnostic-therapeutic foundations]. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(4):229.e1-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.09.014>. Epub 2011 Nov 25.
2. Dayal D, Seetharaman K, Menon P, Aggarwal A, Das G, Srinivasan R. An intriguing case of precocious puberty due to an ovarian mass in an infant. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;25(2):90-4.
3. Carrasco A, Cañete P, Gisbert A. [Adnexal torsión: clinical presentation and management in a 17-year retrospective series]. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2015;61(4):379-84.
4. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, et al. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg [Internet]*. 2018;53(7):1387-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.10.053>.
5. Bolli P, Schädelin S, Holland-Cunz S, Zimmermann P. Ovarian torsion in children. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8299. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008299>.
6. Tasset J, Rosen MW, Bell S, Smith YR, Quint EH. Ovarian Torsion in Premenarchal Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol [Internet]*. 2019;32(3):254-8. . doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2018.10.003>.
7. Sintim-Damoa A, Majmudar AS, Cohen HL, Parvey LS. Pediatric ovarian torsion: Spectrum of imaging findings. *Radiographics*. 2017;37(6):1892-908.
8. Childress KJ, Dietrich JE. Pediatric Ovarian Torsion. *Surg Clin North Am [Internet]*. 2017; 97(1): 209-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.08.008>.
9. Machairiotis N, Stylianaki A, Kouroutou P, et al. Massive ovarian oedema: a misleading clinical entity. *Diagnostic Pathology* 2016; 11:18.
10. Smorgick N, Melcer Y, Sarig-Meth T, Maymon R, Vaknin Z, Pansky M. High risk of recurrent torsion in premenarchal girls with torsion of normal adnexa. *Fertil Steril [Internet]*. 2016;105(6):1561-1565.e3. . doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.010>.
11. Fee EK, Kanj R V., Hoefgen HR. Recurrent ovarian torsion in an adolescent after oophoropexy. *J Pediatr Surg Case Reports [Internet]*. 2017; 19:22-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2016.11.010>.

# Mutación del gen *TITF1/NKX2-1*, asociado al síndrome cerebro-pulmón-tiroides. A propósito de un caso con ataxia e hipotiroidismo congénito, sin afectación pulmonar

*TITF1/NKX2-1* mutation, associated with brain-lung-thyroid syndrome. A case report with ataxia and congenital hypothyroidism, without lung involvement

Carmen Temboury Molina, María Coch Martínez, Sara García Guixot, Raquel Villamor Martín, Noelia Moreno Acero

*Pediatría. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey, Madrid (España)*

## Resumen

**Introducción.** El síndrome cerebro-pulmón-tiroides es un raro trastorno que se produce por mutaciones heterocigotas o haploinsuficiencia del gen *NKX2-1*, que está localizado en la región cromosómica 14q13, y tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Cursa con hipotiroidismo primario, alteraciones neurológicas (trastornos motores, corea, ataxia) y distrés respiratorio neonatal, aunque el espectro fenotípico es muy amplio. **Caso clínico.** Niño con hipotiroidismo primario congénito en quien, durante el seguimiento endocrinológico, se observó retraso motor, ataxia y mala coordinación, pero que nunca tuvo síntomas respiratorios. Estudios dirigidos a *NKX2-1* en nuestro paciente y sus familiares afectos mostraron una variante probablemente patogénica (c.428G>A), asociada al síndrome de cerebro-pulmón-tiroides..

**Palabras clave:** *TNKX2-1, Corea, Hipotiroidismo, Síndrome cerebro-pulmón-tiroides, Hipófisis*

## Abstract

**Introduction.** Brain-lung-thyroid syndrome is a rare disorder due to heterozygous mutations or haploinsufficiency of the *NKX2-1* gene, located in cytogenetic locus 14q13.3, with an autosomal dominant inheritance pattern. It is usually accompanied by primary hypothyroidism, respiratory distress and motor neurological disorders (chorea, ataxia, etc.), although the phenotypic spectrum is wide. **Case report.** We report the case of a child with congenital primary hypothyroidism, in whom endocrinological monitoring revealed neurological disorders, especially in the motor area, ataxia and poor coordination, without any respiratory symptoms. Genetic studies focused on *NKX2-1* conducted on our patient and his family revealed a probably pathogenic variant (c.428G>A), associated to brain-lung-thyroid syndrome.

**Key Words:** *NKX2-1, Chorea, Hypothyroidism, Brain-lung-thyroid syndrome, Pituitary*

## Introducción

El síndrome cerebro-pulmón-tiroides describe la tríada de: hipotiroidismo primario, distrés respiratorio neonatal y alteración neurológica, asociada a mutaciones heterocigotas o haploinsuficiencia del factor de transcripción *NKX2-1* (también llamado *TITF-1* o factor de transcripción de la tiroides 1). Es un trastorno raro, con patrón de herencia autosómi-

## Correspondencia:

Carmen Temboury Molina  
Pediatría  
Hospital Universitario del Sureste  
Uruguay 16, Madrid, 28016,  
Arganda del Rey, Madrid, España  
E-mail: carmentemboury@hotmail.com  
E-mail: mcarmen.temboury@salud.madrid.org

ca dominante, producido por delecciones grandes o pequeñas, o mutaciones puntuales de tipo cambio de sentido o sin sentido, del gen de TITF-1 (*NKX2-1*), que está localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (región 14q13). Este gen codifica el factor de transcripción de la tiroides 1, que interviene en la producción de la tiroglobulina, la peroxidasa tiroidea, el receptor de TSH y la pendrina, que son esenciales para la biosíntesis de las hormonas tiroideas. También regula la expresión de genes que influyen en la secreción de proteínas del surfactante pulmonar, el epitelio bronquial, así como en la organogénesis del pulmón, la tiroides y el cerebro (el prosencéfalo, especialmente los ganglios basales, la hipófisis y el hipotálamo). La penetrancia de las alteraciones es variable y existe una importante heterogeneidad fenotípica<sup>(1-5)</sup>.

Este síndrome está asociado a un amplio espectro de síntomas, que pueden presentarse en combinaciones variadas y suelen mejorar con la edad, y la esperanza de vida es normal <sup>(1,5)</sup>. La afectación neurológica se manifiesta habitualmente en el lactante como retraso del desarrollo motor e hipotonía, más tarde como ataxia, dificultad para la marcha u otras alteraciones hipercinéticas del movimiento (corea-tetosis o mioclonías), que suelen aparecer antes de los 5 años. Con menos frecuencia muestran afectación cognitiva o del lenguaje, disartria o alteraciones psiquiátricas (trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno por déficit de atención e hiperactividad) <sup>(1,4,6-11)</sup>. En general, los síntomas no son progresivos (se conocía como “corea hereditaria benigna”), aunque su curso puede no ser tan benigno <sup>(1,3,4,6,11)</sup>.

La afectación tiroidea se manifiesta como hipotiroidismo primario congénito, que abarca un rango amplio que va de un hipotiroidismo subclínico con discreta elevación de la TSH a un hipotiroidismo grave con atireosis. La afectación pulmonar, habitualmente se presenta como síndrome de distrés respiratorio neonatal, por falta de surfactante (suele requerir ventilación mecánica) o hipoplasia pulmonar, infecciones respiratorias recurrentes en los primeros años <sup>(2)</sup> (que aumentan la mortalidad), así como asma grave o enfermedad pulmonar intersticial. Con menor frecuencia, se han descrito otras anomalías, como talla baja, déficits hormonales hipofisarios o anomalías morfológicas de la región hipotálamo-hipofisaria <sup>(2,3,5)</sup>.

## Caso clínico

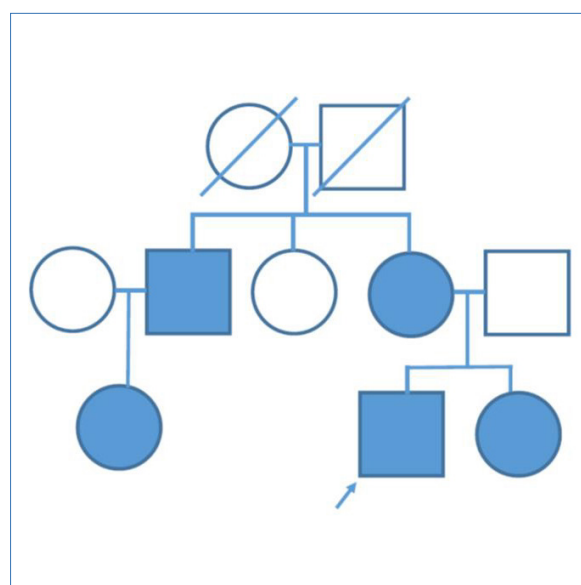
En este artículo presentamos a un paciente varón de 4,5 años, en seguimiento desde el periodo neonatal en endocrinología pediátrica por hipotiroidismo congénito, que a los 12 meses de edad mostraba un retraso del desarrollo motor.

## Antecedentes familiares

Fue primer hijo de padres no consanguíneos. Su madre tiene hipotiroidismo congénito primario por hipoplasia tiroidea (confirmada por gammagrafía) y recibe tratamiento sustitutivo con levotiroxina desde los 48 días de vida. Desde los dos años ha estado controlada en neuropediatria por trastorno motor en el inicio de la deambulaci3n (descrito como caídas frecuentes), pie izquierdo zambo, marcha paraparetica anadeante, *genu valgum* y maniobra de Gowers positiva (necesidad de apoyo para levantarse del suelo). Un hermano de la madre también tiene hipotiroidismo congénito y retraso psicomotor leve. En la niñez les realizaron a ambos una biopsia muscular, referida en el informe como miopatía vacuolar lipídica, por lo que se les trató con carnitina, con aparente mejoría.

Tiene una hermana más pequeña, actualmente de 3 años, que fue diagnosticada a los 7 días de vida de hipotiroidismo congénito con “tiroides *in situ*” (TSH de 136  $\mu$ U/mL). Está siendo controlada en otro hospital, donde la tratan con levotiroxina desde el diagnóstico, y, pese al buen control de la función tiroidea, también tiene retraso motor grueso, dismetría y no consiguió la marcha independiente hasta los 27 meses. Actualmente va a fisioterapia y atención temprana. Estuvo ingresada por bronquiolitis a los 50 días de vida y por bronconeumonía a los 6 meses (precisó oxigenoterapia de alto flujo).

Además, tiene una prima (hija del tío materno) con hipotonía y retraso motor, que también recibe fisioterapia. La **Figura 1** muestra el árbol genealógico.



**Figura 1.** Árbol genealógico. Se desconoce cuál de los dos abuelos padece la enfermedad.

## Antecedentes personales

El embarazo fue normal. La madre estuvo tratada con levotiroxina durante la gestación con adecuado seguimiento endocrinológico. El parto fue a las 40 semanas + 2 días de edad gestacional, eutócico y no precisó reanimación o ingreso neonatal. El peso en el nacimiento fue de 3.910 g (p88, +1,22 DE) y la longitud de 52 cm (p81, +0,9 DE). Fue remitido a los 26 días de vida a nuestra consulta desde atención primaria por ser hijo de madre con hipotiroidismo y tener elevación de la TSH en las pruebas metabólicas, que se confirmó en el suero (TSH 14,39  $\mu$ U/mL y  $T_4$  libre 1,62 ng/dL). En el estudio ecográfico neonatal se objetivó "tiroides *in situ*". Tras la confirmación del hipotiroidismo primario, se inició tratamiento con levotiroxina (precisó ajustes de dosis al peso) y actualmente toma 50  $\mu$ g/día. El cumplimiento terapéutico es bueno y los controles son adecuados durante el seguimiento (Tabla 1). Ha permanecido asintomático desde el punto de vista tiroideo, con buen desarrollo ponderoestatural, sin enfermedades relevantes, salvo un retraso del desarrollo motor que se hizo evidente hacia los 12 meses. Desde entonces se controla también en neuropediatría.

Desarrollo psicomotor: alcanzó la sedestación estable a los 11 meses y la bipedestación con apoyo a los 14 meses. A los 18 meses daba pasos con apoyo y alguno independiente (muy inestable y con claudicación), comprendía bien, emitía unas cuatro palabras referenciales y tenía jerga propia. Señalaba lo que le llamaba la atención, se interesaba por otros niños y daba objetos a los padres. A los 26 meses consiguió dar pasos independientes con patrón atáxico (aumento de la base de sustentación), pero tenía dificultad para permanecer unos segundos quieto en bipedestación sin apoyo. Hacia los 3 años mostraba hiperlordosis lumbar; para levantarse del suelo precisaba apoyo, aunque podía subir y bajar de una silla sin problema; manipulaba sin temblor y el desarrollo cognitivo parecía normal. Desde los 3,5 años está escolarizado en educación infantil con el apoyo de pedagogía terapéutica y lo-

gopedia, se relaciona con normalidad, sube y baja escalones apoyado, tiene cierta dificultad para la coordinación y tartamudea. Como no presentaba dificultades significativas en el aprendizaje, el equipo de orientación escolar no le realizó una valoración psicopedagógica. En la última revisión con 4 años y 4 meses, acudía a rehabilitación y atención temprana (psicomotricidad y logopedia) y la evolución neurológica era estable. Tiene tartamudez, pero sin disartria. Nunca ha tenido movimientos coreiformes ni distonía, por lo que no se ha planteado el tratamiento farmacológico.

Exploración física a los 4 años y 4 meses: peso de 20 kg (p87, 1,14 DE), talla de 104 cm (p39, -0,29 DE) e índice de masa corporal del 18,49% (p>99, 2,43 DE). Tiene buen estado general y coloración mucocutánea normal sin alteraciones en la piel. No presenta rasgos dismórficos ni deformidades osteoarticulares. No presenta adenopatías, ni bocio ni nódulos palpables. La auscultación cardiopulmonar es normal, y el abdomen es blando y depresible, sin visceromegalias. Los genitales externos son masculinos, las bolsas hipoplásicas, los testículos de 2 cc difíciles de palpar, el izquierdo es retráctil. El pene es normal.

Exploración neurológica: buen contacto visual, buena interacción, colaborador, sin movimientos anormales; se expresa con dificultades en la pronunciación, el signo de Gowers es negativo (pasa de la sedestación en el suelo a la bipedestación sin necesitar apoyo); la marcha es basculante con aumento de la base de sustentación y presenta tendencia al *recurvatum* de las rodillas; la carrera es torpe y sin apenas levantar los pies; es capaz de saltar a poca altura con ambos pies, en vertical; se mantiene apoyado en un pie durante pocos segundos.

## Pruebas complementarias

- Función tiroidea: TSH y  $T_4$  libre normales con tratamiento (Tabla 1) y adaptación de la dosis

Tabla 1. Valores de la función tiroidea y dosis de tratamiento con levotiroxina.

Edad	TSH ( $\mu$ UI/mL)	$T_4$ libre (ng/dl)	Dosis de levotiroxina ( $\mu$ g/kg)
28 días de vida	14,39	1,62	2,5
2 meses	8,07	1,7	4,3
4 meses	8,58	1,27	2,8
8 meses	2,94	1,21	2,2
2 años y 1 mes	2,97	1,25	1,8
2 años y 5 meses	11,42	1,22	2,17
3 años y 4 meses	8,59	1,14	2,2
3 años y 7 meses	10,29	1,32	2,7
4 años	2,35	1,73	2,5

de levotiroxina al peso. Desde los 3 años y 7 meses recibe 50 µg. La autoinmunidad tiroidea es negativa.

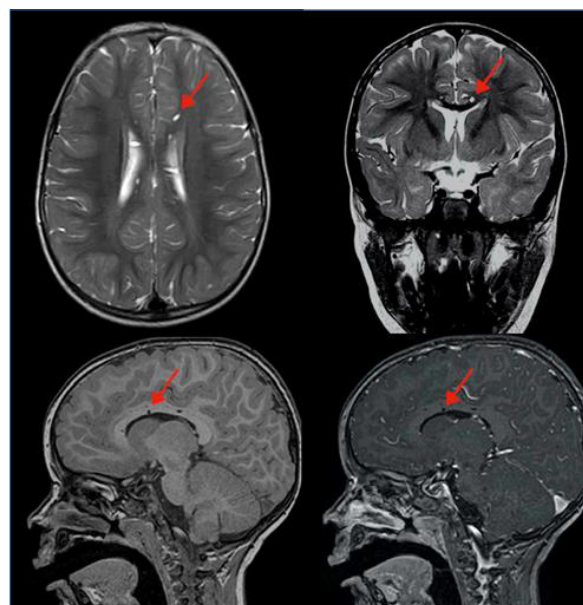
- Hemograma y bioquímica con función hepática y renal, lactato, amonio, metabolismo del calcio y hierro y gasometría normales. CPK de 200-213 U/L. El estudio de celiacía fue negativo. El resto de los ejes hormonales fueron normales, salvo el eje gonadal, que no se estudió.
- Ecografía tiroidea (1 mes de edad): se identifica una estructura con morfología y ecogenicidad compatible con glándula tiroidea en la línea media. El teórico lóbulo tiroideo izquierdo es de tamaño aproximado de 7 x 7 mm (anteroposterior x transverso) y el lóbulo tiroideo derecho de 6 x 6 mm. La vascularización de ambos lóbulos en el estudio Doppler y la ecogenicidad son homogéneas. No se identifican lesiones focales parenquimatosas. Las medidas de los lóbulos tiroideos se corresponden con un tamaño discretamente disminuido para la edad del paciente.
- Ecografía tiroidea (4 años): tiroides de posición y morfología normal con ecoestructura y ecogenicidad conservadas. En el lóbulo tiroideo izquierdo se aprecian dos quistes de 2 y 3 mm y en el lóbulo tiroideo derecho un área ecogénica de escasos milímetros. El lóbulo tiroideo derecho mide 12 x 6 x 6 mm, con un volumen aproximado de 0,2 cc. El lóbulo tiroideo izquierdo mide 9 x 5 x 18 mm con un volumen aproximado de 0,4 cc. El istmo es de 1 mm de grosor. Los ganglios laterocervicales son de tamaño no significativo y de aspecto inespecífico.

#### Al objetivar el retraso motor se añadieron los siguientes estudios complementarios

- Cariotipo 46 XY. Aminoácidos, ácidos orgánicos y glucosaminoglucanos, cobre, zinc, plomo, selenio, inmunoglobulinas y α-fetoproteína normales.
- Ecografía transfontanelar normal.
- Estudio oftalmológico, otorrinolaringológico y cardiológico normales.
- Resonancia magnética craneal (con 33 meses): en localización infratentorial no se observan alteraciones de la morfología ni de la intensidad de señal del tronco cerebral ni del cerebelo. Amígdalas cerebelosas adecuadamente posicionadas. Cuarto ventrículo de localización y tamaño normal. En localización supratentorial se observan múltiples imágenes milimétricas, menores de 5 mm, de morfología

redondeada u oval, en el cuerpo calloso, los centros semiovais y la sustancia blanca frontal, isointensas con líquido cefalorraquídeo en todas las secuencias que parecen corresponder a espacios perivascuales de Virchow-Robin dilatados de localización atípica. Aunque están descritos los espacios perivascuales dilatados en enfermedades como las mucopolisacaridosis y la adrenoleucodistrofia, no se observan en este estudio otros hallazgos de estas enfermedades ni parece el contexto clínico. Por tanto, este es un hallazgo inespecífico. No se observan alteraciones de señal de los ganglios de la base ni en el resto del parénquima de ambos hemisferios cerebrales. Tras la administración de contraste, no se observan realces patológicos. No se observan otras alteraciones significativas (Figura 2)

- CGH arrays: negativos.
- Panel de genes relacionados con ataxias congénitas: se encuentran dos variantes de significado incierto en el gen ATM asociado a ataxia-telangiectasia que, aunque podrían tener relación con el fenotipo del paciente, no parecen compatibles, dada la normalidad del resto de la analítica y pruebas complementarias (Tabla 2).



**Figura 2.** Resonancia magnética con contraste intravenoso. Las imágenes superiores corresponden a secuencias en T<sub>2</sub> en los planos axial y coronal. La imagen inferior izquierda corresponde a una secuencia sagital potenciada en T<sub>1</sub> y la imagen inferior derecha en T<sub>1</sub> con contraste. Se ven lesiones puntiformes en el cuerpo calloso que en T<sub>1</sub> y en T<sub>2</sub> tienen una señal similar al líquido cefalorraquídeo y no realzan tras administrar gadolinio intravenoso.



**Tabla 2.** Panel de genes relacionados con ataxias hereditarias, dos mutaciones de significado incierto.

Gen	RefSeq	Alteración nucleotídica	Alteración aminoacídica	Exón	Hom/Het/Hemi*	Localización cromosómica	Ref.	Significado clínico*
ATM	NM_000051.3	c.2572T>C	p.Phe858Leu	17/63	Het	chr11:108138003	1-2	Conflictiva
ATM	NM_000051.3	c.6795C>T	p.Phe2265Phe	43/63	Het	chr11:108196259	-	Conflictiva

- Estudio genético dirigido para *NKX2-1*: se identifica una variante probablemente patogénica en el gen *NKX2-1* (MIM\*600635), asociada a síndrome cerebro-pulmón-tiroideo, que presenta un patrón de herencia autosómico dominante y penetrancia variable. Este gen codifica para un factor de transcripción (TITF-1), que se expresa durante el desarrollo temprano en la región tiroidea y pulmonar, y el prosencéfalo (ganglios basales e hipotálamo).

La mutación c.428G>A del gen *NKX2-1* está en heterocigosis, es de tipo sin sentido y está localizada en el exón 2. El cambio nucleotídico hace que aparezca un codón de parada en el ARN mensajero. Como resultado, origina una proteína truncada de 142 aminoácidos de longitud (la de referencia tiene 402 aminoácidos). Esto puede activar la degradación del ARN mensajero, produciendo su eliminación y generando haploinsuficiencia del gen.

La variante no se encuentra descrita en dbSNP o en ClinVar y no aparece registrada en las bases de datos de frecuencia poblacional consultadas. Sin embargo, aparece citada en una publicación (NM\_003317.3:c.338G>A), que describe dos miembros de una familia con retraso motor, trastorno del movimiento mixto-mioclono, distonía, corea, hipotiroidismo y déficits de las hormonas hipofisarias<sup>(3)</sup>. En la base de datos HGMD (Human Gene Mutation Database), esta mutación, descrita como c.428G>A, p.Trp143Ter (NM\_001079668.3) o como c.338G>A, p.Trp113Ter (NM\_003317.4), consta como referenciada en tres publicaciones<sup>(3,11,12)</sup>. Según los criterios de ACMG, la variante encontrada en nuestro caso se clasifica como patogénica. Los cinco programas de análisis *in silico* utilizados (DANN, GERP; LRT; MutationTaster y FATHMM-MKL) clasifican esta variante como patogénica.

Se confirmó la misma mutación en la madre y la hermana de nuestro paciente, ambas afectas también de hipotiroidismo y trastorno motor.

## Discusión y conclusiones

El gen *NKX2-1* codifica para TITF-I, el cual es un factor de transcripción esencial en la embriogenia del cerebro (ganglios basales e hipotálamo), la tiroi-

des y el pulmón. Las mutaciones de este gen se relacionan con alteraciones tiroideas, pulmonares y neurológicas con diferentes grados de afectación, sin clara correlación genotipo-fenotipo<sup>(1,2,5-9)</sup>.

En la bibliografía se describe la alteración neurológica desde los primeros meses de la vida, inicialmente como hipotonía, que posteriormente asocia retraso en la adquisición de los hitos motores o de la marcha independiente, así como dificultades en ésta, que con frecuencia se describe como atáxica. Es habitual la torpeza motora, los temblores, las mioclonías y los movimientos hiperkinéticos o coreiformes, que suelen empezar antes de los 5 años<sup>(1,2,11)</sup>. Más raramente se describen espasticidad, retraso del área cognitiva o en el lenguaje, o disartria. La inteligencia suele estar dentro del rango normal o en el límite bajo de este<sup>(4)</sup>.

Nuestro paciente presentó en su desarrollo neurológico un retraso motor que era evidente ya desde los 12 meses. Mostró en su seguimiento torpeza motora, marcha atáxica, aumento de la base de sustentación, dificultades en la articulación del lenguaje y tartamudez. Necesita acudir a fisioterapia regularmente, aunque está escolarizado con aceptable rendimiento. Sin embargo, hasta el momento no ha presentado trastornos del movimiento de tipo corea o distonía, como se describen frecuentemente en este síndrome<sup>(1,4)</sup>. Por ello, no se ha llegado a plantear en nuestro paciente el tratamiento farmacológico. Hay autores que refieren que la levodopa, la tetrabenazina o incluso el metilfenidato pueden mostrar un efecto beneficioso en la corea y facilitar la marcha<sup>(1,3,4)</sup>.

La situación neurológica de la madre, que habitualmente le acompaña a la consulta, parece normal y no se le aprecian trastornos motores ni cognitivos (no disponemos de datos médicos sobre su evolución neurológica). De su tío materno, del que tampoco tenemos información fidedigna, dice la madre que tiene una discapacidad intelectual leve. La hermana de nuestro paciente también tiene retraso motor y en la adquisición de la marcha independiente.

La afectación tiroidea se describe como variable<sup>(1,4)</sup>. En esta familia que presentamos, con la misma mutación, nuestro paciente tiene un hipotiroidismo pri-

mario subclínico, con tiroides *in situ* (discretamente disminuida de tamaño), diagnosticado en el periodo neonatal, que ha precisado dosis relativamente bajas de levotiroxina para mantener la función tiroidea en rango normal; la madre también tiene hipotiroidismo congénito y refiere estar bien controlada con el tratamiento, mientras que la hermana muestra un hipotiroidismo congénito más grave.

La afectación pulmonar (distrés respiratorio neonatal, fibrosis pulmonar, enfermedad intersticial...) en alguna revisión se encuentra hasta en el 49% de los pacientes<sup>(1)</sup>. Dentro de la familia que presentamos, solo la hermana ha presentado dos procesos respiratorios significativos que precisaron ingreso.

El gen *NKX2-1* parece estar relacionado con el desarrollo embrionario de la hipófisis, por lo que las mutaciones que provoquen una pérdida de función podrían asociarse con anomalías hipofisarias y déficits hormonales<sup>(2,3,5)</sup>. Prasad et al. (2019)<sup>(2)</sup> describen a un paciente de 4 años con haploinsuficiencia de *NKX2-1* debida a una delección amplia en el brazo largo del cromosoma 14, que presenta, además de la tríada clásica del síndrome, múltiples déficits hipofisarios (ACTH, GH, TSH, LH y FSH). Otros autores describen quistes y masas hipofisarias no funcionales<sup>(5)</sup>. Balicza et al. (2018)<sup>(3)</sup> describieron a un padre y su hija con una mutación sin sentido en *NKX2-1*, similar a la nuestra, en distinta secuencia (c.338 G>A), que tenían alteraciones motoras y del movimiento (disonía y corea), déficits hormonales hipofisarios y silla turca vacía en el estudio de imagen. Estos dos casos no tenían afectación pulmonar y uno de ellos tenía hipotiroidismo, que precisaba levotiroxina. En nuestro paciente y sus familiares (madre y hermana) se detecta una mutación debida al cambio de guanina por adenosina (c.428G>A), de tipo sin sentido, localizada en el exón 2. A diferencia de los dos pacientes descritos por Balicza et al.<sup>(3)</sup>, los nuestros, que también tienen alteraciones motoras, ataxia e hipotiroidismo, tienen normales todos los ejes hormonales hipofisarios y la hipófisis es normal en el estudio de imagen.

Como nuestro paciente y sus familiares tenían afectación motora, con ataxia y mala coordinación, en el estudio genético se analizó inicialmente un panel de genes relacionados con ataxias, cuyos resultados fueron poco concluyentes. En estudios similares<sup>(10)</sup> de pacientes con disfunción motora (corea, ataxia o disonía), se ha encontrado un pequeño porcentaje de mutaciones en *NKX2-1*, sin encontrar otras alteraciones en genes relacionados con trastornos motores (*DYT1*, *GCH1*) que pudieran causar los síntomas, por lo que, en el estudio de los pacientes de estas características, se deberían tener presente las mutaciones del gen *NKX2-1* e incluirlo en los paneles de genes disponibles.

En conclusión, se describe en este artículo un niño con hipotiroidismo primario congénito, retraso del desarrollo motor, ataxia y mala coordinación motora, sin historia de síntomas respiratorios, cuya madre y su hermana presentaban un cuadro clínico similar. Ante la sospecha de síndrome de cerebro-pulmón-tiroides, se estudió el gen *NKX2-1*. Tanto el paciente como los familiares afectados mostraron una variante probablemente patogénica en el gen *NKX2-1* (MIM\*600635) c.428G>A, que codifica TITF-1. Nuestros tres pacientes (caso, hermana y madre) presentaban disfunción tiroidea y afectación neurológica algo más leve de la descrita en otros estudios, con torpeza motora, retraso del desarrollo motor y de la marcha, pero sin movimientos anormales ni afectación pulmonar o hipofisaria.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias bibliográficas

1. Gras D, Jonard L, Roze E, Chantot-Bastaraud S, Koht J, Motte J, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long-term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 956-62.
2. Prasad R, Nicholas AK, Schoenmakers N, Barton J. Haploinsufficiency of NKX2-1 in Brain-Lung-Thyroid Syndrome with additional multiple pituitary dysfunction. *Hormone research in paediatrics* 2019; 92: 340-4.
3. Balicza P, Grosz Z, Molnár V, Illés A, Csabán D, Gézi A, et al. NKX2-1 New Mutation Associated With Myoclonus, Dystonia, and Pituitary Involvement. *Front Genet* 2018; 9: 335.
4. Salvado M, Boronat-Guerrero S, Hernández-Vara J, Álvarez-Sabín J. Corea por mutación de TITF-1/NKX2-1: descripción fenotípica y respuesta terapéutica en una familia. *Rev Neurol* 2013; 56: 515-20.

5. Veneziano L, Parkinson MH, Mantuano E, Frontali M, Bhatia KP, Giunti P. A novel de novo mutation of the *TITF1/NKX2-1* gene causing ataxia, benign hereditary chorea, hypothyroidism and a pituitary mass in a UK family and review of the literature. *Cerebellum* 2014; 13: 588-95.
6. Parnes M, Bashir H, Jankovic J. Benign Hereditary Chorea Really Benign? Brain-Lung-Thyroid Syndrome Caused by *NKX2-1* Mutations. *Mov Disord Clin Pract* 2018; 6: 34-9.
7. Butt SJ, Sousa VH, Fuccillo MV, Hjerling-Leffler J, Miyoshi G, Kimura S, et al. The requirement of *NKX2-1* in the temporal specification of cortical interneuron subtypes. *Neuron* 2008; 59:722-32.
8. Patel NJ, Jankovic J. ***NKX2-1***-Related Disorders. 2014 Feb 20 [updated 2016 Jul 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 24555207.
9. Nóbrega-Pereira S, Kessar N, Du T, Kimura S, Anderson SA, Marín O. Postmitotic *Nkx2-1* controls the migration of telencephalic interneurons by direct repression of guidance receptors. *Neuron* 2008. 11; 59: 733-45.
10. Peall KJ, Kurian MA, Wardle M, Waite AJ, Hedderly T, Lin JP, et al. SGCE and myoclonus dystonia: motor characteristics, diagnostic criteria and clinical predictors of genotype. *J Neurol* 2014; 261: 2296-304.
11. Peall KJ, Lumsden D, Kneen R, Madhu R, Peake D, Gobbon F, et al. Benign hereditary chorea related to *NKX2.1*: expansion of the genotypic and phenotypic spectrum. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 642-8.
12. Thorwarth A, Schnittert-Hubener S, Schrumpf P, Müller I, Jyrch S, Dame C, et al. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel *NKX2-1* mutations and expand the phenotypic spectrum. *J Med Genet* 2014; 51: 375-87.

# Premios de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2021

*FSEEP Awards 2021*



Entregados en el 43 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica  
(Santiago de Compostela 9-11 de Junio/Congreso virtual 2021)

## Premios F.S.E.E.P. a la investigación en Endocrinología Pediátrica y Crecimiento 2021

*(Patrocinado por Merck)*

### Primer Premio

#### Identification of Resistance to Exogenous Thyroxine in Humans

Nerea Lacámara <sup>(1,2)</sup>, Beatriz Lecumberri <sup>(3)</sup>, Beatriz Barquiel <sup>(3)</sup>, Arancha Escribano <sup>(4)</sup>, Isabel González-Casado <sup>(5)</sup>, Cristina Álvarez-Escolá <sup>(3)</sup>, Fernando Aleixandre-Blanquer <sup>(6)</sup>, Francisco Morales <sup>(7)</sup>, Rocío Alfayate <sup>(8)</sup>, Mari Carmen Bernal-Soriano <sup>(8)</sup>, Raquel Miralles <sup>(9)</sup>, Ilgin Yildirim Simsir <sup>(10)</sup>, Ahmet Gökhan Özgen <sup>(10)</sup>, Juan Bernal <sup>(11)</sup>, Pere Berbel <sup>(12)</sup>, Jose Carlos Moreno <sup>(1,2)</sup>.

<sup>(1)</sup>Thyroid Molecular Laboratory, Institute for Medical and Molecular Genetics (INGEMM), La Paz University Hospital, Autonomous University of Madrid, Madrid, Spain. <sup>(2)</sup> The Rare Diseases Networking Biomedical Research Centre (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>(3)</sup> Department of Endocrinology, La Paz University Hospital, Madrid, Spain. <sup>(4)</sup> Department of Pediatric Endocrinology, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain. <sup>(5)</sup> Department of Pediatric Endocrinology, La Paz University Hospital, Madrid, Spain. <sup>(6)</sup> Department of Pediatric Endocrinology, Elda University Hospital, Alicante, Spain. <sup>(7)</sup> Department of Endocrinology, Virgen Del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain. <sup>(8)</sup> Clinical Chemistry Department, Alicante University Hospital, Alicante, Spain. <sup>(9)</sup> Department of Endocrinology, Alicante University Hospital, Alicante, Spain. <sup>(10)</sup> Department of Endocrinology and Metabolism Disorders, Ege University Medical Faculty, Izmir, Turkey. <sup>(11)</sup> Department of Endocrine and Nervous System, Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC, and CIBERER Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>(12)</sup> Department of Histology and Anatomy, Faculty of Medicine, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, Spain.

Thyroid. 2020 Dec; 30(12):1732-1744

### Accésits

#### Effects of Bifidobacterium animalis Subsp. lactis (BPL1) Supplementation in Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Crossover Trial.

Montse Amat-Bou <sup>(1,2)</sup>, Sonika Garcia-Ribera <sup>(1,2)</sup>, Eric Climent <sup>(3)</sup>, Irene Piquer-Garcia <sup>(4)</sup>, Raquel Corripio <sup>(5)</sup>, David Sanchez-Infantes <sup>(4,6)</sup>, Laia Villalta <sup>(1,7)</sup>, Maria Elias <sup>(1,7)</sup>, Josep C Jiménez-Chillarón <sup>(1,2)</sup>, Empar Chenoll <sup>(3)</sup>, Daniel Ramón <sup>(3)</sup>, Lourdes Ibañez <sup>(1,2,8)</sup>, Marta Ramon-Krauel <sup>(1,2)</sup>, Carles Lerin <sup>(1,2)</sup>.

<sup>(1)</sup>Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. <sup>(2)</sup> Endocrinology Department, Hospital Sant Joan de Déu, 08950 Barcelona, Spain. <sup>(3)</sup> Archer Daniels Midland Co-Biopolis, Valencia, Spain. <sup>(4)</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, Germans Trias i Pujol Research Institute, Barcelona, Spain. <sup>(5)</sup> Service of Pediatric Endocrinology, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain. <sup>(6)</sup> CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>(7)</sup> Child and Adolescent

Psychiatry and Psychology Department, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. <sup>(8)</sup>CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

*Nutrients*. 2020 Oct 13;12(10):3123.

### Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity

Serra-Juhé C, Martos-Moreno GÁ, Bou de Pieri F, Flores R, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, Argente J.

Clara Serra-Juhé <sup>(1,2)</sup>, Gabriel Á. Martos-Moreno <sup>(3,4)</sup>, Francesc Bou de Pieri <sup>(1,2)</sup>, Raquel Flores <sup>(1,2)</sup>, Julie A. Chowen <sup>(3,4)</sup>, Luis A. Pérez-Jurado <sup>(1,2,5)</sup>, Jesús Argente <sup>(3,4,6)</sup>.

<sup>(1)</sup>Genetics Unit, Universitat Pompeu Fabra, Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain.

<sup>(2)</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>(3)</sup> Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Department of Endocrinology, Instituto de Investigación La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Department of Pediatrics, Madrid, Spain <sup>(4)</sup> CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>(5)</sup> Women's and Children's Hospital, South Australia Medical and Health Research Institute (SAMHRI) and University of Adelaide, Australia. <sup>(6)</sup> IMDEA Food Institute, CEIUAM + CSI, Madrid, Spain.

*Int J Obes (Lond)*. 2020;44(4):830-841

### Beca F.S.E.E.P “José Igea” 2021

(Patrocinado por Pfizer)

#### Hipercoagulabilidad en el Síndrome de Prader Willi

Investigadora principal: Raquel Corripio Collado.

Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Sabadell. Hospital Universitari Parc Tauli de Sabadell y Hospital de Santa Creu i de Sant Pau.

### Premio F.S.E.E.P “Frederik Paulsen” 2021

(Patrocinado por Ferring)

#### Clinical and Molecular Description of 16 Families with Heterozygous IHH Variants

Lucía Sentchordi-Montané <sup>(1, 2, 3, 4)</sup>, Sara Benito-Sanz <sup>(1, 5)</sup>, Miriam Aza-Carmona <sup>(1, 4, 5)</sup>, Arrate Pereda

<sup>(6)</sup>, Manuel Parrón-Pajares <sup>(4,7)</sup>, Carolina de la Torre <sup>(1)</sup>, Gabriela A Vasques <sup>(8, 9)</sup>, Mariana F A Funari <sup>(9)</sup>, André M Travessa <sup>(10)</sup>, Patrícia Dias <sup>(10)</sup>, Larisa Suarez-Ortega <sup>(11)</sup>, Jesús González-Buitrago <sup>(12)</sup>, Nancy Elizabeth Portillo-Najera <sup>(13)</sup>, Isabel Llano-Rivas <sup>(14)</sup>, María Martín-Frías <sup>(15)</sup>, Joaquín Ramírez-Fernández <sup>(16)</sup>, Jaime Sánchez Del Pozo <sup>(17)</sup>, Lucía Garzón-Lorenzo <sup>(17)</sup>, Gabriel A Martos-Moreno <sup>(18, 19, 20)</sup>, Cristina Alfaro-Iznoala <sup>(21)</sup>, Inés Mulero-Collantes <sup>(22)</sup>, Pablo Ruiz-Ocaña <sup>(23)</sup>, Paula Casano-Sancho <sup>(24)</sup>, Ana Portela <sup>(25)</sup>, Lorea Ruiz-Pérez <sup>(26)</sup>, Angela Del Pozo <sup>(3, 5)</sup>, Elena Vallespín <sup>(3, 5)</sup>, Mario Solís <sup>(3)</sup>, Antônio M Lerario <sup>(8, 27)</sup>, Isabel González-Casado <sup>(4, 28)</sup>, Purificación Ros-Pérez <sup>(29)</sup>, Guiomar Pérez de Nanclares <sup>(6)</sup>, Alexander A L Jorge <sup>(8, 9)</sup>, Karen E Heath <sup>(1,4, 5)</sup>.

<sup>(1)</sup> Institute of Medical and Molecular Genetics (IN-GEMM); IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. <sup>(2)</sup> Department of Pediatrics, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain. <sup>(3)</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain. <sup>(4)</sup> Skeletal Dysplasia Multidisciplinary Unit (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. <sup>(5)</sup> CIBERER, ISCIII, Madrid, Spain. <sup>(6)</sup> Rare Diseases Research Group, Molecular (Epi)Genetics Laboratory, BioAraba Health Research Institute, Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, Araba, Spain. <sup>(7)</sup> Department of Radiology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. <sup>(8)</sup> Unidades de Endocrinología Genética (LIM/25), Hospital das Clinicas da Faculdades de Medicina, Universidades de São Paulo, São Paulo, Universidades de São Paulo, São Paulo, Brazil. <sup>(9)</sup> Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM42), Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil. <sup>(10)</sup> Serviço de Genética Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisbon, Portugal. <sup>(11)</sup> Division of Endocrinology, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. <sup>(12)</sup> Department of Pediatrics. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain. <sup>(13)</sup> Department of Pediatrics, Hospital Alto Deba, 20500 Arrasate, Guipuzkoa, Spain. <sup>(14)</sup> Osakidetza Basque Health Service, Cruces University Hospital Department of Genetics, Barakaldo, Bizkaia, Spain. <sup>(15)</sup> Department of Pediatric Endocrinology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. <sup>(16)</sup> Department of Pediatrics, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Spain. <sup>(17)</sup> Department of Pediatric Endocrinology, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, Spain. <sup>(18)</sup> Department of Endocrinology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, Spain. <sup>(19)</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain. <sup>(20)</sup> CIBEROBN, ISCIII, Madrid, Spain. <sup>(21)</sup> Department of Pediatrics, Hospital Universitario Rey



Juan Carlos, Móstoles, Madrid, Spain. <sup>(22)</sup> Department of Pediatrics, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain. <sup>(23)</sup> Department of Pediatrics, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain. <sup>(24)</sup> Department of Pediatric Endocrinology, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, 08950 Espluges de Llobregat, Barcelona, Spain and CIBERDEM, ISCIII, Madrid, Spain. <sup>(25)</sup> Department of Pediatric Endocrinology, Pediatric Unit, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain. <sup>(26)</sup> Department of Pediatric Endocrinology, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain. <sup>(27)</sup> Department of Internal Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, University of Michigan, Ann Arbor, MI, US. <sup>(28)</sup> Department of Pediatric Endocrinology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. <sup>(29)</sup> Department of Pediatrics, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, Spain.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8):dgaa218

### **Beca F.S.E.E.P de investigación clínica “Gabriela Morreale” 2021**

**Rasopatías, genética molecular y su relación con las alteraciones endocrinológicas y antropométricas en pacientes de Castilla y León**

Pablo Prieto Matos (Complejo asistencial Universitario de Salamanca). Jesús Lacal Romero (Área de Genética. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca). Laura Regueras Santos (Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de León). Pilar Bahillo Curieses (Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid)

### **Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2021**

#### **Premio al mejor artículo original**

**Efectos de un programa de intervención clínica para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en población infantil. Factores de riesgo y comorbilidades**

M<sup>a</sup> Teresa Llorente-Cereza, Ángela Ascaso-Matamala, Laura González-Gayán, Laura Trujillano-Lidón, Clara Laliena-Oliva, Martha Patricia Moreno-Santos, M<sup>a</sup> Gloria Bueno-Lozano

Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza. Zaragoza

*Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020;11(1):11-22

#### **Premio al mejor caso clínico**

**Osteogénesis imperfecta tipo V: Características clínicas, radiológicas y respuesta al tratamiento con bifosfonatos. A propósito de 3 casos**

Belen Sagastizabal Cardelús <sup>(1)</sup>, Nuria López Barrena <sup>(1)</sup>, Miguel Ángel Molina Gutiérrez <sup>(2)</sup>, Ana María Bueno Sánchez <sup>(3)</sup>, Andrés Alcaraz Romero <sup>(1)</sup>, Victor Luis Ruiz-Pérez <sup>(4)</sup>, María Pilar Gutiérrez-Díez <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. <sup>(2)</sup> Servicio de Urgencias pediátricas. Hospital Universitario La Paz. Madrid <sup>(3)</sup> Traumatología infantil. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. <sup>(4)</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

*Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020;11(2):58-66

### **XXIII Premios FSEEP a Póster y Comunicación Oral en Endocrinología Pediátrica 2021**

Patrocinado por: Lilly

#### **Premio a la mejor comunicación Oral**

**Biomarcadores inmunológicos candidatos de remisión parcial en pacientes pediátricos con Diabetes tipo 1.**

Gómez Muñoz, L <sup>(1)</sup> ; Murillo Vallés, M <sup>(2)</sup> ; Perna Barrull, D <sup>(1)</sup> ; Valls Llussà, A <sup>(3)</sup> ; Pérez Sánchez, J <sup>(4)</sup> ; Corripio Collado, R <sup>(4)</sup> ; Vives Pi, M <sup>(1)</sup> .

<sup>(1)</sup>IGTP. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; <sup>(2)</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España; <sup>(3)</sup> Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; <sup>(4)</sup> Hospital Parc Taulí, Sabadell, España.

#### **Premio a la mejor comunicación póster**

**Utilidad del índice de masa triponderal para definir sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes**

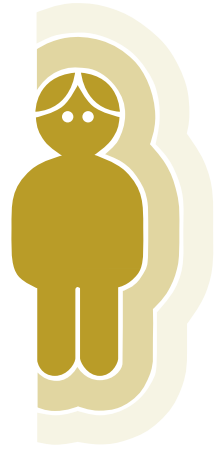
Carlos Nagore González <sup>(1)</sup>, María Teresa Llorente Cereza <sup>(1)</sup>, Augusto Anguita Ruiz <sup>(2)</sup>, Gloria Perez Gimeno <sup>(6)</sup>, Mercedes Gil Campos <sup>(3)</sup>, Concepción M. Aguilera <sup>(4)</sup>, María Rosaura Leis Trabazo <sup>(5)</sup>, M<sup>a</sup> Gloria Bueno Lozano <sup>(1,6)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>(2)</sup> Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada. <sup>(3)</sup> Unidad de Investigación en metabolis-

mo pediátrico, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>(4)</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada. <sup>(5)</sup> Unidad de Investigación y Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. Insituto de Investigación sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela. <sup>(6)</sup> GENUD Research Group, Universidad de Zaragoza, Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Instituto de Investigación Sanitaria (IIS), Zaragoza.

# Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2021

FUNDACIÓN SEEP



## Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica de la FSEEP

1. Los **objetivos** de esta convocatoria son promover e incentivar la difusión de la investigación científica de calidad y el conocimiento de situaciones clínicas, complejas o novedosas, a través de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, como órgano de expresión oficial de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. El premio tiene carácter internacional y será convocado anualmente.
2. Son **candidatos** a dichos premios, los trabajos (originales y casos clínicos), publicados en los números regulares de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* a lo largo del año anterior a la convocatoria y entrega de los Premios.
3. Se excluyen las publicaciones en los suplementos, y los trabajos en prepublicación.
4. Se convocan **DOS premios anuales**:
  - Premio al mejor **Artículo Original**, dotado con diploma y 1.000 euros.
  - Premio al mejor **Caso Clínico**, dotado con diploma y 500 euros.
5. El jurado estará constituido por los miembros del Comité Editorial de la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* que incluye un miembro del Patronato de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, el cual actuará como secretario de dicho jurado, con voz y voto.
6. Los premios se adjudicarán por votación, sobre la base de criterios objetivos de los miembros del jurado basados en la calidad científica y originalidad del trabajo, novedad y repercusión para la comunidad científica. El secretario del jurado, miembro del patronato de la FSEEP, comunicará el resultado de la votación a la Junta Directiva, la cual deberá ratificar el resultado.
7. Se comunicará al autor en correspondencia en el manuscrito la selección del trabajo a premiar y el autor deberá comunicar su aceptación o rechazo.
8. Los premios serán entregados en el transcurso del 43 Congreso Virtual de la SEEP que se celebrará del 9 al 11 de junio de 2021.
9. En el supuesto de que alguno de los premios quedase desierto, el jurado transferirá sus competencias al patronato de la FSEEP, que destinará el importe para mantener y apoyar las actividades científicas de la Fundación.