



## Sumario

Julio 2023, VOLUMEN 14 (1)

### Editorial

Reflexiones en torno a la atención a los menores con diversidad de género .....	1
<i>Reflections on the care of children with gender diversity</i>	

### Originales

Estudio del proceso clínico-asistencial vivido por menores con desarrollo sexual diferente y sus familias .....	6
<i>Study of the clinical-assistance process experienced by children with different sexual development and their families</i>	
Precisión de la talla diana empleando tallas parentales estimadas .....	15
<i>Accuracy of target height using parental estimations</i>	
¿Y si los padres rechazan el tratamiento con hormona de crecimiento? Aportaciones desde la bioética.....	22
<i>What if the parents refuse treatment with growth hormone? Contributions from bioethics</i>	
Características clínicas de pacientes pediátricos españoles con trastorno de conducta alimentaria tras el impacto de la pandemia de la COVID-19.....	31
<i>Clinical characteristics of Spanish pediatric patients with eating disorders following the COVID-19 pandemic</i>	

### Revisiones

¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica?.....	41
<i>What do we know about pediatric Primary Hyperparathyroidism?</i>	

### Casos clínicos

Deficiencia de glicerol cinasa. Seguimiento clínico y bioquímico de dos casos y revisión de la bibliografía .....	55
<i>Glycerol kinase deficiency. Clinical and biochemical follow-up of two cases and a literature review</i>	
Lipodistrofia congénita generalizada: manifestaciones metabólicas, esqueléticas y tratamiento con análogos de leptina .....	61
<i>Congenital generalized lipodystrophy: Metabolic and skeletal manifestations and treatment with leptin analogs</i>	

### Premios

PREMIOS y BECAS de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2023 ..	68
<i>FSEEP Awards 2023</i>	
Resumen de resultados de las BECAS 2021 y 2022 de la F.S.E.E.P .....	70
<i>Scholarship summary 2021 y 2022</i>	
Miembro Honorífico de la S.E.E.P: Prof. Dra. Ana Claudia Latrónico .....	81
<i>Honorary Member of the S.E.E.P: Prof. Dra. Ana Claudia Latrónico</i>	
Convocatoria Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la F.S.E.E.P 2024 .....	82
<i>FSEEP Awards 2024</i>	



## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidencia

Itxaso Rica Echevarría

### Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

### Tesorería

Enrique Palomo Atance

### Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Jacobo Pérez Sánchez

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

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

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Lidia Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. USC.

Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS).

### Directores asociados

Laura Audí Parera

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron

Universidad Autónoma de Barcelona

Diego de Sotto Esteban

Pediatría Clínica Rotger Palma

Universidad 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](mailto:soporte.revista@seep.es)

# sumario



Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

Volumen 14  
Número 1

## EDITORIAL

- Reflexiones en torno a la atención a los menores con diversidad de género..... 1  
*Reflections on the care of children with gender diversity*  
Isolina Riaño-Galán

## ORIGINALES

- Estudio del proceso clínico-asistencial vivido por menores con desarrollo sexual diferente y sus familias... 6  
*Study of the clinical-assistance process experienced by children with different sexual development and their families*  
Ignacio Díez López, Nerea González Temprano, Grupo DSD Euskadi
- Precisión de la talla diana empleando tallas parentales estimadas..... 15  
*Accuracy of target height using parental estimations*  
Nuria Buero-Fernández, Patricia Salazar-Oliva, Débora González-Diego, Almudena Alonso-Ojembarrena, Pablo Ruiz-Ocaña, Alfonso M. Lechuga-Sancho
- ¿Y si los padres rechazan el tratamiento con hormona de crecimiento? Aportaciones desde la bioética... 22  
*What if the parents refuse treatment with growth hormone? Contributions from bioethics*  
Grupo de Ética de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: María De Los Ángeles Donoso-Sanz, Ignacio Díez-López, María J. Chueca-Guinduláin, Gertrudis Martí-Aromir, Isolina Riaño-Galán, Ana Dolores Alcalde-De-Alvare, María Alija-Merillas, Lidia Castro-Feijóo
- Características clínicas de pacientes pediátricos españoles con trastorno de conducta alimentaria tras el impacto de la pandemia de la COVID-19..... 31  
*Clinical characteristics of Spanish pediatric patients with eating disorders following the COVID-19 pandemic*  
María Jordano, Lorena Cuadrón, M<sup>a</sup> Angeles Alarcón, Katherine Flores-Rojas, Gloria Bueno-Lozano, Mercedes Gil-Campos

## REVISIONES

- ¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica? ..... 41  
*What do we know about pediatric Primary Hyperparathyroidism?*  
Lorena Miñones-Suárez, Guiomar Pérez de Nanclares, Luis Castaño, Lourdes Rey Cordo, Diego De Sotto-Esteban, Isolina Riaño Galán, Silvia Marín-del Barrio, Grupo de Trabajo de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

## CASOS CLÍNICOS

- Deficiencia de glicerol cinasa. Seguimiento clínico y bioquímico de dos casos y revisión de la bibliografía ..... 55  
*Glycerol kinase deficiency. Clinical and biochemical follow-up of two cases and a literature review*  
Amaya Vela, Margarita Esteban, María Jesús Martínez, Gema Grau, Luis Castaño, Itxaso Rica
- Lipodistrofia congénita generalizada: manifestaciones metabólicas, esqueléticas y tratamiento con análogos de leptina ..... 61  
*Congenital generalized lipodystrophy: Metabolic and skeletal manifestations and treatment with leptin analogs*  
Johana Andrea Botero Hernandez, Catalina Forero Ronderos, Mauricio Coll Barrios, Sandra Roa Rodríguez, Nelly Johanna Silva Oviedo, Paola Duran Ventura, Camila Céspedes Salazar

## PREMIOS

- PREMIOS Y BECAS de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2023.. 68  
*FSEEP Awards 2023*
- Resumen de resultados de las BECAS 2022 de la F.S.E.E.P..... 70  
*Scholarship summary 2022*
- Miembro Honorífico de la S.E.E.P: Prof. Dra. Ana Claudia Latrónico..... 81  
*Honorary Member of the S.E.E.P: Prof. Dra. Ana Claudia Latrónico*
- Convocatoria Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la F.S.E.E.P 2024 ..... 82  
*FSEEP Awards 2024*

# Reflexiones en torno a la atención a los menores con diversidad de género

## Reflections on the care of children with gender diversity

Isolina Riaño-Galán

*AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. IUOPA-ISPA. Universidad de Oviedo. CIBERESP. Profesora asociada de Pediatría. Universidad de Oviedo (España)*

### Del trastorno a la diversidad

En los últimos años, la demanda de la atención a menores con diversidad de género ha aumentado tanto en España como en todo el mundo, demanda que afecta directamente a la endocrinología pediátrica. Todo ello ha sido acompañado de debate, con posturas muy polarizadas y ruido mediático. Merece, por tanto, ser objeto de reflexión.

Las causas de este incremento se desconocen. Entre otras razones, podría explicarse por el contexto sociocultural y los movimientos reivindicativos, con impacto en la opinión pública, que contribuyen a una mayor visibilidad. No se conoce exactamente la prevalencia de la diversidad de género en la infancia ni qué proporción continuarán experimentándola en la adolescencia y en la edad adulta.

Además, en España se han tramitado y aprobado normas para su regulación, entre ellas la Ley 4/2023, de 28 de febrero, para la igualdad real y efectiva de las personas trans y para la garantía de los derechos de las personas LGTBI.

Sin duda, superar la visión patologizadora previa de las personas trans es muy positivo. La Organización Mundial de la Salud, en su nueva versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (11.<sup>a</sup> edición), eliminó la transexualidad del capítulo

'Trastornos mentales y de comportamiento' y la trasladó a un capítulo nuevo sobre 'Condiciones relacionadas con la salud sexual', con el fin de garantizar la atención sanitaria a estas personas. De igual modo, los sucesivos cambios en la denominación (transexualidad, trastornos de la identidad de género, disforia de género, incongruencia de género y diversidad de género) pretenden evitar el estigma que acompaña a estas personas.

El profesional sanitario no actuaría con la pretensión de 'patologizar' el fenómeno, sino como garante de que las decisiones se adoptan de acuerdo con el estado de la ciencia y del interés superior del menor y su protección frente a la vulnerabilidad.

### La identidad de género

Pero ¿qué es la identidad? La identidad la construye la propia persona; la constitución de la masculinidad o de la feminidad es el resultado de un proceso que se va fraguando en interacción con el medio familiar, social y cultural. Si entendemos a los niños y niñas como personas en desarrollo, dependientes de su entorno, con una marcada plasticidad psicológica y en quienes la identidad de género puede no ser siempre inmutable, es decir, que no hay garantías en todos los casos de permanencia del género, es fundamental actuar con prudencia, evitar la precipitación y creación de estereotipos, respetar los ritmos que cada persona necesita y aprender a vivir con la incertidumbre<sup>1</sup>. La tendencia actual es a utilizar de forma indistinta los términos identidad sexual, identidad de género, género y sexo sentido, dependiendo del ámbito y del contexto. A veces uno se pierde con los términos, de tal modo que hay quienes hablan del laberinto del género y de la necesidad de superar el binarismo.

#### Correspondencia:

Isolina Riaño-Galán

AGC de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, IUOPA-ISPA, Universidad de Oviedo, CIBERESP. Profesora asociada de Pediatría, Universidad de Oviedo, España

E-mail: rianoisolina@uniovi.es

## La atención a los menores con diversidad de género

El manejo de la diversidad de género ha ido variando y se apoya en la escasa experiencia de algunas unidades de referencia con grupos heterogéneos. Es preciso reconocer que no hay suficientes estudios a nivel nacional ni internacional sustentados en la evidencia científica. La experiencia clínica de los centros con más larga trayectoria muestra distintas situaciones y necesidades de las personas, insistiendo en un manejo multidisciplinar, continuado en el tiempo y con respuestas personalizadas, tal y como recoge la guía de consenso internacional sobre el tratamiento de las personas con diversidad de género/incongruencia de género<sup>2</sup>.

En estos últimos años se ha hecho un esfuerzo muy positivo desde grupos multidisciplinarios, con participación de los endocrinos pediátricos, para elaborar guías sobre cómo tratar a los menores y adolescentes trans<sup>3</sup>. No obstante, hemos de evitar caer en la aplicación de esas guías con la mejor voluntad, pero de forma acrítica, olvidando que cada menor es único y, por tanto, no hay soluciones únicas válidas para todos. Por ello, debemos explorar la manera más adecuada de tratar su disforia (no siempre presente), sea con intervención psicológica, terapia hormonal, o con ambas o con ninguna. Antes de considerar cualquier tratamiento médico, debería realizarse una valoración exhaustiva de los factores psicosociales y familiares, evitando dejarnos presionar por las prisas de las familias para resolver cuanto antes el 'problema' o reducir a la persona a ser o no ser trans; y escuchar qué les preocupa para personalizar la atención.

Respecto al acompañamiento psicológico, debería estar dirigido a abordar experiencias de sufrimiento, discriminación o acoso escolar, así como a facilitar el bienestar y la estabilidad psicológica. Debemos entender que el malestar no es intrínseco a la diversidad de género, sino, a menudo, fruto de reacciones discriminatorias del entorno. La valoración y el asesoramiento psicológico pueden ser instrumentos de éxito en la transición de género en lugar de impedimentos para el ejercicio de la elección.

Por otro lado, no podemos ignorar que algunos países europeos, como el Reino Unido y Noruega (<https://ukom.no/rapporter/pasientsikkerhet-forbarn-og-unge-med-kjonnsinkongruens/sammen-drag>), han decidido modificar sus directrices actuales de actuación. Consideran que las futuras guías clínicas deben basarse en las conclusiones proporcionadas por revisiones sistemáticas y no por estudios de baja calidad científica; limitan al ámbito de la investigación clínica cualquier intervención farmacológica o quirúrgica en adolescentes para ase-

gurar que se establecen protocolos éticos que favorezcan un correcto seguimiento de los pacientes, tanto en cuanto a la seguridad como en cuanto a la eficacia de los tratamientos. El inicio del tratamiento con estos fármacos se evaluará cuidadosamente para asegurarse de que se cumplen los criterios de elegibilidad y que la persona puede dar su consentimiento informado con garantías.

Además, recientemente se sugieren formas diferentes de manejo, superando fórmulas basadas en estereotipos, y buscando el acompañamiento y el respeto de la expresión y/o identidad de género en el ámbito familiar, social y educativo.

## Autonomía de los menores para decidir

Toda intervención clínica requiere la obtención del consentimiento informado, expresión del respeto a la autonomía. El problema radica en los tratamientos que conlleven consecuencias irreversibles para la integridad física del menor o que impliquen riesgos de especial relevancia. No debemos olvidar que nos movemos en el ámbito del consentimiento por representación, donde opera plenamente el principio de beneficencia y del interés superior del menor<sup>4</sup>. La búsqueda del interés superior del menor es un criterio no sólo ético, sino también legal. Es uno de los denominados 'conceptos jurídicos indeterminados', o principio general que debe presidir cualquier decisión que afecte a un menor, y está delimitado tanto por la jurisprudencia como por la propia ley. Según la jurisprudencia, habría que entender el interés superior del menor como todo lo que le beneficia, en el sentido más amplio posible y no sólo de orden material, sino también social, psicológico, moral, etc.; todo lo que redunde en su dignidad como persona y en la protección de sus derechos fundamentales. Y todo ello más allá de las preferencias personales de sus padres, tutores, guardadores, médicos o administraciones públicas.

Es clave realizar un adecuado proceso de información, asesoramiento y decisión informada. La información debe incluir las posibilidades y limitaciones del tratamiento hormonal, incluyendo que se trata de un uso fuera de ficha técnica, evitando crear expectativas no realistas, así como explicar las consecuencias. Es tarea difícil, pues aún se desconocen posibles efectos a largo plazo<sup>5</sup>.

Un aspecto que hay que tener en cuenta es el denominado '*affective forecasting*', es decir, los sesgos emocionales que tienen las decisiones de futuro de los seres humanos<sup>6</sup>. Esto lleva a un optimismo terapéutico, que consiste en minimizar los posibles daños y maximizar los beneficios esperados. Por ello, una información adecuada y el acompaña-

miento son esenciales para ayudar a ajustar las expectativas<sup>7</sup>.

### Hacia una autonomía relacional

El respeto de la autonomía de las personas ha sido una conquista, reconociendo la libertad individual para tomar las propias decisiones basadas en las creencias y valores, y de acuerdo con el proyecto vital. Pero absolutizar la autonomía y la autodeterminación lleva a un individualismo que ignora la fragilidad y vulnerabilidad de la condición humana, que ha quedado bien patente para todos durante la pandemia. Ello significa que todos necesitamos cuidado y respeto<sup>8</sup>. Además, somos responsables, tenemos el deber de cuidar y preocuparnos del otro vulnerable<sup>9</sup>. Como señala Victoria Camps, hay que reconocer que existe un derecho a ser cuidado y un deber de cuidar que no admite excepciones, que afecta a todo el mundo y cuya responsabilidad ha de ser asumida individual y colectivamente<sup>10</sup>. Los seres humanos no somos átomos solitarios, desconectados; estamos integrados en una red de relaciones con otros seres humanos y en un contexto cultural concreto<sup>11</sup>.

Más allá del marco legal y regulatorio, es importante desarrollar una cultura de atención a los menores que los incorpore no sólo en la toma de decisiones, sino en todos los procesos de información y participación. El menor no es un ser aislado de su entorno al que es necesario 'proteger' ante la participación de los padres en las decisiones. Una comprensión de la teoría del menor maduro focalizada en defender la autonomía del menor frente a la de sus padres puede olvidar cuestiones fundamentales de la naturaleza humana, los aspectos relacionales y del desarrollo. Por ello, es necesario dar el paso del respeto a la autonomía al modelo de respeto a la autonomía relacional<sup>12</sup>. Entender la autonomía desde un aspecto relacional permite incorporar factores vinculados al desarrollo y proceso de maduración, así como considerar factores socioculturales, familiares, personales, psicobiográficos y de aprendizaje. En este ámbito surge el modelo de toma de decisiones compartida, modelo de especial interés en la atención a menores con diversidad de género.

Este modelo de participación progresiva y relacional intenta no sólo la participación del menor, sino la promoción de su desarrollo. Las personas, para poder alcanzar sus capacidades potenciales, requieren una interacción, un entorno y ambientes adecuados, que les faciliten herramientas y les promuevan experiencias de desarrollo. Por ello, más allá de la pregunta ética sobre si un menor puede decidir o no sobre una decisión sanitaria concreta, la relación con el menor debe tener otro objetivo, más amplio: capacitar o posibilitar la ma-

duración del menor, aportando las condiciones necesarias para su desarrollo.

### Superar la medicalización

La transexualidad es una situación compleja que puede ocasionar vulnerabilidad, discriminación y sufrimiento. Por ello, resulta imprescindible promover un cambio de mirada social, capaz de superar estereotipos que suponen discriminación. Como profesionales, tenemos la obligación de protegerles frente a la vulnerabilidad y evitar el sufrimiento innecesario, no reduciendo a la persona a su condición trans. Más allá del género, lo importante es la persona. Considerar que la respuesta a estas situaciones tan complejas y diversas es facilitar el acceso a una medicación o a una cirugía es una simplificación. Lo que resulta urgente es actuar en el ámbito educativo y social, evitando 'patologizar' la diferencia.

Miquel Missé, en su libro *A la conquista del cuerpo equivocado*<sup>13</sup>, cuestiona el discurso imperante de modificación corporal y alerta acerca de la creciente medicalización. Insiste que 'la experiencia trans no desaparece cambiando el cuerpo. No es un error que hay que corregir ni una marca que hay que borrar. Es una forma de vivir el género diversa como tantas otras'.

Por su parte, Sabel Gabaldon insiste en la necesidad de impulsar la transición desde un modelo médico a otro fundamentado en los derechos humanos, en los derechos del niño, en el que los profesionales de la salud asumimos un rol de acompañamiento, pero dejamos de tener la facultad de determinar las formas de entender y vivir las identidades y expresiones de género, las orientaciones y prácticas sexuales, y las transformaciones corporales que, en su caso, se puedan llevar a cabo<sup>14</sup>.

Por ello, es imprescindible la prudencia, puesto que la construcción de la identidad de género es un proceso. Tanto las familias como los profesionales deberían respetar los ritmos que cada persona necesita, no adelantarse a las necesidades e identidades posibles de los niños y jóvenes, y no introducir etiquetas que puedan ser erróneas, sino escucharlos en su proceso de maduración, apoyándoles durante su crecimiento<sup>15</sup>.

Es preciso buscar un equilibrio entre sus demandas y expectativas y lo que realmente podemos ofrecer. Con frecuencia, acuden sabiendo por adelantado todo lo que quieren, informados a través de las redes sociales (Instagram, YouTube, otras personas trans, etc.). Pretenden transformar con 'urgencia' sus deseos en derechos exigibles, algo que, por otra parte, impregna nuestro entorno social.



El papel de los profesionales sanitarios será de garantes del bien del menor, buscando siempre el mayor beneficio desde un juicio prudencial y no actuando como meros prescriptores. Es necesario huir de extremos que o bien banalizan lo que siente el menor o prescriben tratamientos a demanda del menor o la familia.

### Promover el buen trato

No podemos olvidar que cada caso es único y, por ello, debe analizarse cuidadosamente, buscando el interés superior del menor. Los menores con diversidad de género no deberían ser un problema. Si se les permite expresarse y se les protege contra actitudes de discriminación, quizás no sea necesario apresurarse en adoptar otras medidas. El problema lo genera la propia sociedad por su rigidez y empeño en encasillar y etiquetar. Hemos de afirmar con rotundidad que los colores, los juegos, los nombres o la ropa no tienen género. La causa principal del sufrimiento de estos menores no es su diferencia con los demás, sino la ignorancia y la intolerancia del 'otro'<sup>16</sup>. Como expresa Susan Stryker, 'el respeto a las personas trans no consiste en «tolerar» las expresiones no convencionales de género; no sólo hay que cambiar las leyes para prohibir la discriminación, sino que forma parte de un imperativo ético más amplio que supone reconocer un valor positivo en la diversidad. Es decir, el respeto depende de un reconocimiento del valor de «lo otro», de lo distinto a uno'<sup>17</sup>.

La aplicación de la nueva y polémica Ley trans requerirá ajustes, y quedan cuestiones varias que resolver. Por ejemplo, parece indispensable que el dato del sexo asignado al nacer conste en la base de datos de la tarjeta sanitaria, de modo que se pueda cumplir el deber de asistencia integral y personalizada conforme a las necesidades particulares de cada persona. La necesidad de conocer el sexo asignado al nacer se evidencia en patologías que afectan exclusivamente a determinados órganos o para cribados de salud pública. Todo ello ha de ir acompañado de medidas que protejan dicha información, tanto desde la perspectiva de los datos personales como de la intimidad.

### Retos actuales y futuros

Se debe promover una investigación clínica de calidad que cumpla los requisitos éticos con los menores como protagonistas para aumentar la evidencia que nos permita disminuir la incertidumbre<sup>18</sup>. Sólo de ese modo podremos dar respuestas a tantas preguntas y superar tantas opiniones polarizadas que no ayudan a los menores y sus familias, que necesitan apoyo e información para tomar decisiones.

El debate y la polémica no deben distraernos de nuestro foco fundamental, que no es otro que la búsqueda del interés superior del menor. Por tanto, no debemos olvidar incluir la mirada ética, que podría convertirse en una herramienta de protección para esos menores ante la potencial transfobia, que puede llevar al maltrato en el contexto familiar o escolar<sup>19</sup>.

Debemos seguir reflexionando juntos para abrir caminos que promuevan el desarrollo integral e integrado de los menores con diversidad de género, donde se reconozca la riqueza de la diversidad, sin requerir que sea tamizada por tratamientos o actitudes patologizantes. Es imprescindible superar el dilema (trato o no trato) en búsqueda de alternativas, puesto que no hay una solución única, y todo ello en el marco de equipos multidisciplinares. Como profesionales, no somos quienes tenemos que determinar qué es lo bueno para ese menor concreto. Disponer de guías clínicas correctas y actualizadas es de enorme ayuda, pero nuestra responsabilidad es saber a quién, cómo y cuándo aplicarlas con prudencia, con calidad y calidez, asumiendo la incertidumbre y la complejidad.

### Bibliografía

1. Gabaldón S. La transexualidad medicalizada: una mirada ética. *Bioética & Debate* 2016; 22: 3-8.
2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1-35.
3. Moral-Martos A, Guerrero-Fernández J, Gómez Balaguer M, Rica Echevarría I, Campos-Martorell A, Chueca-Guindulain MJ, et al. Guía clínica de atención a menores transexuales, transgéneros y de género diverso. *An Pediatr* 2022; 96: 349.e1-11.
4. De Montalvo Jaaskelainen F. Problemas legales acerca del tratamiento médico de la disforia de género en menores de edad transexuales. *Revista General de Derecho Constitucional* 2017; 24: 1-32.
5. Allgayer RMCM, Borba GD, Moraes RS, Ramos RB, Spritzer PM. The effect of gender-affirming hormone therapy on the risk of subclinical atherosclerosis in the transgender population: a systematic review. *Endocrine Pract* 2023; 29: 498-507.

6. Gilbert DT, Wilson TD. Prospection: experiencing the future. *Science* 2007; 317: 1351-4.
7. Kurtz JL. Affective forecasting. In Diener E, Oishi S, Tay L, eds. *Handbook of well-being*. Salt Lake City, UT: DEF Publishers; 2018; 1-10.
8. Fineman MA. *The autonomy myth. A theory of dependency*. New York: The New Press; 2004.
9. Torralba F. *Ética del cuidar. Fundamentos, contextos y problemas*. Madrid: Fundación Mapfre Medicina; 2002.
10. Camps V. *Tiempo de cuidados*. Barcelona: Arpa; 2021.
11. Walter JK, Ross LF. Relational autonomy: moving beyond the limits of isolated individualism. *Pediatrics* 2014; 133 (Suppl 1): S16-23.
12. Esquerda Aresté M, Cambra FJ, Bofarull M. Autonomía relacional en pediatría. *Rev Iberoam Bioética* 2023; 22: 1-11.
13. Missé M. *A la conquista del cuerpo equivocado*. 2 ed. Barcelona-Madrid: Egales; 2018.
14. Gabaldon Fraile S. Aspectos éticos implicados en la medicalización de las personas trans en la infancia y adolescencia. *Cuadernos de Psiquiatría y Psicoterapia del Niño y del Adolescente* 2018; 65: 17-24.
15. Riaño Galán I, del Río Pastoriza I, Chueca Guindulain M, Gabaldón Fraile S, de Montalvo Jáaskeläinen F. Posicionamiento técnico de la Asociación Española de Pediatría en relación con la diversidad de género en la infancia y la adolescencia: mirada ética y jurídica desde una perspectiva multidisciplinar. *An Pediatr (Barc)* 2018; 89: 123.e1-123.e6.
16. Fiorita F, Bonet de Luna C. Cambiando el relato: miradas transformadoras ante la diversidad de género. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2020; 22: e121-32.
17. Stryker S. *Historia de lo trans: las raíces de la revolución de hoy*. Madrid: Continta me tienes; 2017.
18. Nuffield Council on Bioethics. *Children and clinical research: ethical issues*. London: Nuffield Council on Bioethics; 2015. [Traducido al español en: *Los niños y la investigación clínica: aspectos éticos*. Barcelona: Fundació Víctor Grífols i Lucas; 2015].
19. Del Río Pastoriza I. Diversidad de género en la infancia y la adolescencia: una mirada ética. *Bol Pediatr* 2019; 59: 188-92.



# Estudio del proceso clínico-asistencial vivido por menores con desarrollo sexual diferente y sus familias

Study of the clinical-assistance process experienced by children with different sexual development and their families

Ignacio Díez López<sup>1</sup>, Nerea González Temprano<sup>2</sup>, Grupo DSD Euskadi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. OSI Araba. Osakidetza (España). UPV-EHU. Depart. de Pediatria. Vitoria (España)

<sup>2</sup> Cirugía Pediátrica. OSI Donosti. Osakidetza (España)

<sup>3</sup> Grupo formado por: Nerea González Temprano. Cirugía Pediátrica. OSI Donostialdea. Osakidetza; Flor Villalón Ferrero. Cirugía Pediátrica. OSI Donostialdea. Osakidetza; Leire Larreina de la Fuente. Cirugía Pediátrica. OSI Donostialdea. Osakidetza; Vanesa Cancela Muñiz. Endocrinología Pediátrica. OSI Donostialdea. Osakidetza; Francisco Javier Núñez Rodríguez. Endocrinología Pediátrica. OSI Bilbao-Basurto. Osakidetza; Jone Miren Hernández García. Programa de doctorado de estudios feministas y de género. UPV/EHU; Ignacio Díez López. Endocrinología Pediátrica. OSI Araba. Osakidetza (España)

## Resumen

**Introducción.** Tras la evolución teórica y práctica que ha seguido la asistencia clínica a intersexualidades/entidades con desarrollo sexual diferente (DSD), nos planteamos cuál es el nivel de calidad del proceso asistencial en nuestros centros.

**Material y método.** Presentación de los casos de DSD pediátricos en los últimos 12 años (2006-2018) mediante revisión retrospectiva de historias clínicas y encuestas de satisfacción a familias/pacientes. Es un estudio con representación de tres centros de tercer nivel, aunando el ámbito medicoquirúrgico y psicosocial.

**Resultados.** Se incluye a 67 pacientes, describiendo diferencias significativas con otras poblaciones, tanto en la distribución del tipo de DSD como en las formas clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

En las 24 encuestas de satisfacción recopiladas se detalla la perspectiva familiar de la asistencia recibida, haciendo hincapié en los puntos susceptibles de mejora.

Atendiendo a la genitalidad, se cuestiona la idoneidad de la clasificación de Prader, que evidencia una falta de concordancia, dado el carácter progresivo del desarrollo genital.

El diagnóstico se consiguió mayoritariamente durante la primera infancia, plazo tardío para procurar un acompañamiento óptimo a la familia/paciente. Cobra especial interés la salud mental y destaca la preocupación como principal sentimiento (62%), con un 20% en tratamiento psicopsiquiátrico.

En el ámbito quirúrgico, se intervino a un 27%. Hubo un total de 51 intervenciones, de las cuales se complicó un 35%. Entre los casos de HSC, destaca que la mayoría (68%) de los procedimientos fueron con fines diagnósticos, y la valoración del resultado quirúrgico es concordante según la familia y el cirujano.

**Conclusiones.** Se evidencia la necesidad de un grupo multidisciplinar que mejore la coordinación del proceso asistencial con el fin de acelerar los procedimientos, mejorar los resultados y ofrecer una asistencia integral.

## Correspondencia:

Grupo DSD Euskadi  
Pediatria y cirugía, Hospital Universitario Donostia, Hospital de Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, Araba, 01009, Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa, España  
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.eus  
E-mail: idlcorreo@hotmail.com

**Palabras clave:** *Anomalías del desarrollo sexual. Atipia genital. Desarrollo sexual diferente. DSD. Equipo multidisciplinar. Grupo de apoyo.*

## Abstract

**Introduction.** After the theoretical and practical evolution followed by the clinical care dispensed to cases of Intersexuality/conditions involving Different Sexual Development (DSD), we asked ourselves about the level of quality of the care process in our centers.

**Material and method.** Presentation of cases of pediatric DSD in the last 12 years (2006-2018) through a retrospective review of medical records and surveys on family/patient satisfaction. The study includes representation from three tertiary care centers, combining the medical-surgical and psychosocial fields.

**Results.** Sixty-seven patients were included, with significant differences being described with respect to other populations, both in the distribution of the type of DSD and in the clinical forms of congenital adrenal hyperplasia (CAH).

The 24 satisfaction surveys offer details of the family perspective of the care received, with emphasis on the points that can be improved.

Considering genitality, the suitability of Prader's classification is questioned, as it evidences a lack of consistency given the progressive nature of genital development.

The diagnosis was mostly achieved during early childhood, a late period to ensure optimal support for the family/patient. Mental health is of special interest, with worry as the main feeling (62%) and 20% undergoing psycho-psychiatric treatment.

As regards surgery, 27% underwent a surgical procedure. A total of 51 interventions were carried out, with complications occurring in 35% of them. Among cases of CAH, the fact that the majority (68%) of procedures were for diagnostic purposes is worthy of note, and the appraisal of the surgical results according to family and surgeon were consistent with each other.

**Conclusions.** The need for a multidisciplinary group to coordinate the care process within the public health system is obvious, in order to offer comprehensive care.

**Key words:** *Differences in sex development. DSD. Genital atypia. Multidisciplinary team. Sexual development disorders. Support group.*

## Introducción

Históricamente, se han planteado las intersexualidades o entidades que conllevan un desarrollo sexual diferente (DSD) desde el ámbito médico<sup>1,2</sup> y, paralelamente, las reflexiones y cuestionamientos aportados por la teoría crítica social y de género<sup>3-6</sup>. Ambas corrientes ideológicas han ido evolucionando y acercando posiciones, posibilitando un escenario de convergencia.

La última década es especialmente alentadora, dado que hemos constatado que el sistema heteropatriarcal nos atraviesa en todos los ámbitos de nuestra vida, incluido el sanitario, lo cual ha provocado la expansión de las teorías feministas desde las que se insiste en la necesidad de aplicar una perspectiva transversal y plural al tema<sup>7-10</sup>, proponiendo un ámbito común en el que estas entidades se planteen desde un punto de vista medicosocial para poder ofrecer a estos menores una asistencia integral<sup>11,12</sup>.

## Material y métodos

Este estudio cuenta con la representación de tres centros de tercer nivel, aunando tanto el ámbito médicoquirúrgico como el punto de vista psicosocial dentro del ámbito hospitalario, así como con la aprobación del comité de ética e investigación clínica autonómico, tras la firma de consentimientos informados por parte de la familia y/o los pacientes.

Como objetivos, destaca, en primer lugar, describir los casos de DSD en los últimos 12 años (2006-2018), todos ellos en seguimiento por endocrinología pediátrica. Se estudiaron las variables clínicoadsistenciales ([Anexo 1](#)) y se valoró la satisfacción del proceso asistencial vivido tanto por los pacientes como por sus familias mediante encuestas de satisfacción adaptadas al medio de estudio ([Anexo 2](#)). Además, tras una extensa búsqueda bibliográfica, se hace hincapié en la detección de posibles ámbitos de convergencia entre la visión médica y la teoría crítica social, analizando las recomendaciones de personas expertas, grupos de trabajo y bibliografía actualizada<sup>12-14</sup>, y recopilando las diferentes teorías, planteamientos o perspectivas que vienen desarrollándose fuera del ámbito médico<sup>7,9,11,15</sup>.

Para ello, se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los 67 pacientes incluidos en el estudio, seguido de un análisis descriptivo y comparativo de los datos clínicoadsistenciales. Además, se valoraron las diferencias con otras poblaciones descritas y se identificaron los puntos susceptibles de mejora atendiendo a las críticas y opiniones de familias y/o pacientes en las 24 encuestas de satisfacción recopiladas.

## Resultados

Atendiendo a la distribución de cada subtipo de DSD ([Anexo 3](#)), la muestra descrita difiere de lo esperable, ya que las DSD cromosómicas son las más frecuentes, en vez de las DSD 46,XX como se describe en la bibliografía revisada<sup>1,12,16</sup>. Cabe destacar, como punto fuerte, que es el primer estudio representativo llevado a cabo en la comunidad autónoma; y, como puntos débiles, que no se incluyen todos los centros terciarios de la comunidad autónoma, y son todos casos intrahospitalarios y acotados a la edad pediátrica.

Previo al diagnóstico, el 87,5% de las personas encuestadas no había oído hablar del término DSD/intersexualidad ni de las condiciones/síndromes específicos, lo cual confirma el halo de secretismo y silencio que rodea a este tipo de entidades en la sociedad actual<sup>11,15</sup>. Por otro lado, las valoraciones familiares sobre la información recibida por parte del personal sanitario son positivas, con más de un 75% de las personas encuestadas satisfecho/muy satisfecho con la información general y medicoquirúrgica recibida ([Figura 1](#)). Aun así, no es suficiente, ya que el 42% de las familias señala internet como fuente principal de información y sólo un 30% toma como referencia al equipo médico. Destaca la preocupación como principal sentimiento asociado al diagnóstico (62%), seguido del miedo o la confusión.

Atendiendo a la genitalidad, cuestionamos la idoneidad de la clasificación de Prader, ya que los resultados no concuerdan si comparamos el estadio de Prader descrito por cada especialista en endocrinología en la primera consulta con el otorgado por el mismo profesional de referencia *a posteriori*, tras revalorar los evolutivos sobre la exploración física progresiva del mismo paciente ([Tabla 1](#)). En nuestra muestra, sólo el 38,8% presenta diferencias morfológicas a nivel genital. No debemos olvidar que la ambigüedad genital está descrita en la bibliografía en un 1/4.500-5.500 recién nacidos<sup>12</sup>, pero algunos autores recogen que 1/300 recién na-

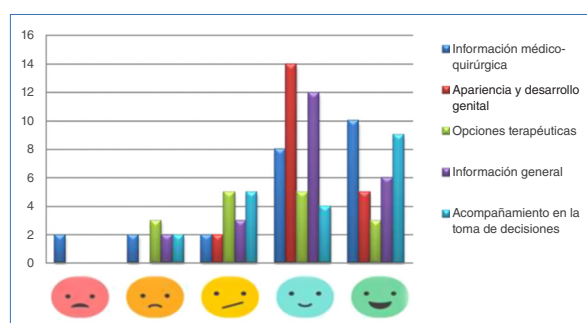
**Tabla 1.** Estadio de Prader inicial y tras la valoración de los evolutivos.

Estadio de Prader inicial	Frecuencia	%
Prader I	8	12%
Prader II	5	7,5%
Prader III	10	15%
Prader IV	5	7,5%
Prader V	5	7,5%
No procede/normalidad	34	50%
<i>Estadio de Prader asignado por cada especialista en endocrinología en la primera consulta.</i>		

Estadio de Prader <i>a posteriori</i>	Frecuencia	%
Prader I	5	7,5%
Prader II	3	4,5%
Prader III	9	13,5%
Prader IV	5	7,5%
Prader V	2	3%
Inclasificables	2	3%
No procede/normalidad	41	61%
<i>Estadio de Prader asignado a posteriori, según los hallazgos descritos en los evolutivos de la exploración</i>		

cidos presenta genitales externos con características atípicas en el nacimiento<sup>17</sup> y que hasta el 73% de las intersexualidades/DSD se describe como hipospadias aislados en la exploración física inicial<sup>18</sup>. Aun así, la relación no es directamente proporcional en ninguno de los sentidos, ya que se han hallado diferencias cromosómicas sólo en el 7% de los hipospadias, en el 3% de los maldescensos testiculares y en el 13% de los pacientes con ambas patologías asociadas<sup>17</sup>.

A continuación, nos planteamos evaluar la eficiencia del proceso diagnóstico. Las guías clínicas recomiendan un diagnóstico inicial antes de los 3 meses de edad y una primera orientación diagnóstica en las primeras 48 horas<sup>12,19</sup>. En nuestro caso, como se puede apreciar en la tabla adjunta ([Tabla 2](#)), en casi el 50% se inició el diagnóstico antes de los 12 meses de edad, lo que se logró sólo en la mitad de los casos. El diagnóstico se consiguió mayoritariamente durante la primera infancia, plazo tardío para procurar un acompañamiento óptimo a la familia/paciente, ya que se suele tener constancia de la corporalidad individual y de la identidad personal con anterioridad<sup>16</sup>, sin olvidarnos de la obligatoriedad de definir el sexo legal en el Registro Civil.



**Figura 1.** Valoración de la información recibida durante el proceso asistencial que gradúa la satisfacción personal y familiar con una escala cualitativa-colorimétrica de cinco ítems.

**Tabla 2.** Edad de inicio del estudio = edad de la primera consulta de endocrinología. Edad de conocimiento del diagnóstico genético = fecha del estudio genético específico.

	Edad de inicio del estudio	Edad de conocimiento del diagnóstico genético específico
Recién nacidos y lactantes:	33 (49%)	17 (25%)
Primera infancia:	17 (25%)	35 (52%)
Prepúberes:	13 (20%)	11 (17%)
Adolescentes:	4 (6%)	4 (6%)

Dentro del ámbito de la salud mental, destacamos que el 20% ha requerido apoyo/seguimiento psicopsiquiátrico, frecuencia claramente menor de la que se describe en la bibliografía<sup>20,21</sup>. Aunque no todos nuestros pacientes fueron valorados por profesionales del ámbito de la salud mental, destacamos que todos los que fueron derivados requirieron seguimiento. De los datos descritos, podríamos postular que todo paciente con una intersexualidad/DSD requiere seguimiento psicológico, idea recalçada en varias publicaciones por el riesgo au-

mentado de afecciones psicológicas en este tipo de población<sup>21,22</sup>. Además, se registraron dos casos graves que requirieron ingreso hospitalario por abandono de la medicación e intentos autolíticos; ambas pacientes siguen control por psiquiatría infantil y precisan tratamiento farmacológico. Destacamos que estos dos últimos casos fueron mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en edad puberal, lo cual difiere de lo publicado en la bibliografía, en la que destacan el síndrome de insensibilidad androgénica y la disgenesia gonadal como entidades con mayor asociación de psicopatologías<sup>21,23</sup>. Según lo recogido en las encuestas, destaca que el apoyo psicológico no es estandarizado ni se ve garantizado, con valoraciones del 55% como malo/pésimo y del 45% como bueno/excelente a la asistencia en salud mental, por lo que se postula como una de las principales carencias del sistema sanitario actual.

Desde el punto de vista quirúrgico, sólo se intervino a un cuarto de los pacientes con DSD, un 27% del total. Aunque no se trate de un porcentaje elevado, destaca el número de procedimientos registrados, con un total de 51 intervenciones y una alta tasa de complicaciones, en torno a un 35% (Tabla 3), similar a lo publicado<sup>24,25</sup>.

**Tabla 3.** Listado de complicaciones posquirúrgicas y tratamiento requerido en cada caso.

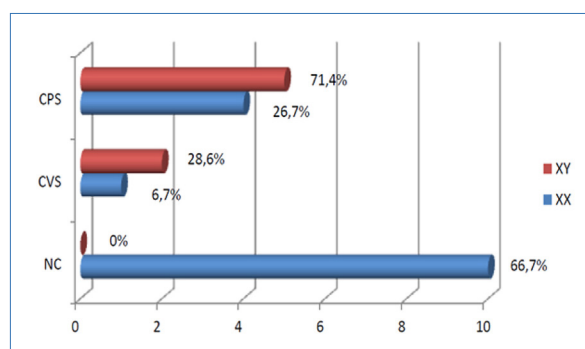
Complicaciones	Tratamiento
Estenosis de introito vaginal	Dilataciones progresivas
Extracción accidental de sonda vesical	Colocación de talla vesical
Fusión labial cicatricial e introito estrecho	Introitoplastia
Quiste de glándula de Bartolino	Marsupialización y drenaje quirúrgico
Estenosis y fístula uretral, retención de sonda de vesicostomía	Uretrotomía, fistulorrafia, vesicostomía
Absceso genital	Drenaje quirúrgico
Fístula uretral y divertículo uretral	Fistulorrafia
Introito vaginal estrecho	Introitoplastia
Aparición de pelos en la neouretra	Laserterapia
Uretra hipospádica	Reuretroplastia
Dehiscencia glandar que sólo producía defecto estético, manteniendo la funcionalidad	
Infecciones de orina de repetición	Antibioterapia
Necrosis distal de la neouretra	Reuretroplastia
Infección recurrente del labio mayor derecho	Drenaje quirúrgico y antibioterapia
Ascenso de prótesis testicular	Recambio de prótesis testicular
Incurvación ventral residual y dehiscencia uretral	Ortoplastia y reuretroplastia
Dehiscencia de escrotorrafia	Curas locales
Estenosis uretral recurrente	Dilataciones uretrales: endoscópica con balón y con dilatadores progresiva

Atendiendo a los 22 casos de HSC descritos, destacamos una concordancia total entre sexo asignado en el nacimiento, identidad de género actual y sexo cromosómico. En la tabla adjunta se puede apreciar la distribución por forma clínica de los casos de HSC descritos (Tabla 4). Destaca la forma clínica no clásica casi la mitad de la muestra, lo cual difiere de las series publicadas<sup>2,26</sup>, aunque, si nos fijamos en el cariotipo (Figura 2), la forma clínica más frecuente en cariotipos XY es la clásica con pérdida salina, diferencia significativa en la prueba de  $\chi^2$  de Pearson, con una  $p = 0,013$ .

**Tabla 4.** Frecuencia de cada forma clínica de todos los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (tanto con cariotipo 46,XX como con 46,XY).

Forma clínica	Frecuencia	%
CPS	9	41%
CVS	3	13,5%
NC	10	45,5%

CPS: clásica pierde sal; CVS: clásica virilizante simple; NC: no clásica.



**Figura 2.** Distribución por cariotipo de cada forma clínica de hiperplasia suprarrenal congénita.

Entre los casos de HSC se realizaron 16 procedimientos en edad pediátrica, la mayoría, un 68%, con fines diagnósticos. Se llevaron a cabo siete cirugías genitales, con una mediana de edad en las genitoplastias de 29 meses (rango intercuartílico: 20,5-37). En el 43% de las HSC se requirió una única intervención, y se registraron seis complicaciones. Aun así, la tasa de complicaciones es similar a la descrita en la bibliografía<sup>24,25,27</sup>. Además, cabe destacar que, en las HSC, la mayoría de los procedimientos fue con fines diagnósticos, y un 68% corresponde a cistoscopias, vaginoscopias y laparoscopias exploradoras, por lo que los procedimientos mayores requeridos son escasos.

Por último, la valoración del resultado quirúrgico fue concordante si comparamos las valoraciones familiares, en las que un tercio catalogó el resultado

como excelente y un tercio como aceptable, similar a los resultados obtenidos según las anotaciones de cada cirujano, ya que un 56% fue valorado como un resultado posquirúrgico bueno/excelente. En ningún caso se planteó la abstención terapéutica como tratamiento alternativo<sup>28,29</sup>, ya que el seguimiento y apoyo psicológico no se ve garantizado.

## Discusión

Como se ha evidenciado en el apartado anterior, se han detectado diferencias con otras poblaciones descritas, tanto en la distribución de cada subtipo de DSD como en las formas clínicas de HSC.

A pesar de que las valoraciones por parte de las familias sobre la información recibida por el personal sanitario son positivas, no son suficientes. Se debería adecuar la información al crecimiento del paciente y la idiosincrasia familiar<sup>11,12,16</sup>, y la fertilidad, la sexualidad y las repercusiones a largo plazo son los conceptos que menos cumplen las expectativas familiares en nuestro caso; destaca la preocupación como principal sentimiento asociado al diagnóstico. Como tarea pendiente se incide en la necesidad de un paso gradual y coordinado a los servicios de adultos, recomendación vigente en las principales guías clínicas actualizadas<sup>12,16</sup> y grupos de apoyo o asociaciones.

Atendiendo a la genitalidad, se cuestiona la idoneidad de la clasificación de Prader, aunque sea la más utilizada en los evolutivos de endocrinología, dadas las diferencias en la categorización de las variaciones genitales descritas, y actualmente existen otras escalas alternativas<sup>30,31</sup>. Además, tampoco hay una concordancia dentro de los criterios de normalidad, que, aunque se presuponen objetivos, están supeditados a la inspección del profesional en un momento concreto del desarrollo genital individual. Estos resultados se podrían explicar basándose en la idea de 'desarrollo genital continuo', contraponiéndose a la idea preconcebida de normalidad estática y absoluta, centrándose en valorar la diversidad anatómica natural, concepto aportado por la teoría crítica social y de género<sup>10</sup>, sin olvidar que los sujetos a estudio están en proceso de cambio y crecimiento y que el proceso de diferenciación genital es un proceso activo, iniciado intraútero, pero que continúa durante la fase de crecimiento; incluso hay cambios propiciados por diferentes factores (hábitos de vida, higiene, deporte, nutrición, experiencias sexuales, vitales, etc.) que conllevan modificaciones evidentes en la corporalidad en la edad adulta<sup>6,10</sup>. Así, la identidad de cada persona está influenciada por multitud de factores y, aunque algunos estudios apunten a que estadios con mayor masculinización de genitales externos se asocian a identidades masculinas<sup>30</sup> o que algunos rasgos



como la distancia anogenital se haya sugerido como factor relacionado con la exposición androgénica prenatal<sup>31</sup>, lo cierto es que no hay signos físicos absolutos directamente relacionados con la identidad individual. Asumiendo que la corporalidad es un elemento dinámico y cambiante a lo largo de la vida, se podría plantear el siguiente cuestionamiento: ¿puede ser el principal factor determinante para el desarrollo de una identidad sexual?<sup>10</sup> Y, además, tendríamos que preguntarnos: ¿es la identidad algo estable o puede ser un proceso dinámico?<sup>10</sup> Así, la identidad sexual de cada persona sería una decisión personal, en diálogo siempre con su contexto y momento vital. El sistema sanitario quedaría al margen, como mero observador y con el objetivo de procurar un acompañamiento integral al proceso madurativo individual, anticipándose a problemas médicos que puedan suceder tanto en el ámbito psicológico como en el físico del paciente<sup>9</sup>.

El diagnóstico se consiguió en nuestra muestra mayoritariamente durante la primera infancia, plazo tardío para procurar un acompañamiento óptimo a la familia/paciente. Esto se podría mejorar con la creación de un equipo multidisciplinar que plantease el diagnóstico desde diferentes perspectivas y de forma coordinada entre distintas especialidades médicas, para así mejorar los tiempos. Además, destacamos que el apoyo psicológico no es estandarizado ni se ve garantizado, por lo que no se puede proponer un acompañamiento psicosocial como alternativa de tratamiento sin estándares de calidad. Sería imprescindible la incorporación de salud mental a los grupos multidisciplinarios y promover una mejora a corto plazo en la asistencia ofrecida<sup>22</sup>.

El tratamiento quirúrgico es uno de los temas con mayor controversia<sup>14</sup>, ya que hoy en día hay grupos que cuestionan la idoneidad de algunos procedimientos quirúrgicos<sup>32,33</sup>, su necesidad funcional y la edad óptima de intervención<sup>34</sup>. Existen voces que cuestionan las cirugías a nivel genital en edad pediátrica por la ausencia de consentimiento individual de la persona afecta, basando el cuestionamiento en los principios éticos de no maleficencia y autonomía del paciente<sup>32,33</sup>, aunque también hay artículos en los que se publican amplios porcentajes, que rondan el 90%, de preferencia de cirugía precoz entre la población intervenida y sus familias<sup>35</sup>. Además, a la cirugía precoz habría que sumarle beneficios técnicos, como la menor distancia al periné a menor edad, una mejor cicatrización por estimulación estrogénica materna, una menor pérdida sanguínea, la reducción del impacto psicosocial, etc.<sup>36</sup>, sin olvidarnos de la alta tasa de complicaciones, menores en las publicaciones más recientes, pero que todavía ronda el 35-40%<sup>24,25</sup>, como se puede apreciar en la muestra descrita. Hoy en día no existe evidencia científica que defina

la edad ideal ni la técnica quirúrgica recomendada para estos casos<sup>12,37-39</sup>, por lo que el planteamiento sigue siendo individualizar cada caso.

No debemos olvidar la importancia que tiene la corporalidad en la asunción de la identidad individual, pero, como se ha mencionado previamente, no es el único factor implicado, ya que no existe una correlación directa entre corporalidad, sexo gonadal, genital e identidad de género. Además, la corporalidad no es un estado estático, sino evolutivo a lo largo de la vida, con cambios influenciados por el entorno, los hábitos de vida o las experiencias vividas<sup>10</sup>. Así, si asumimos que el sexo nunca fue absoluto y que los determinantes de masculinidad y feminidad tienen carácter lineal, se podría plantear la intersexualidad como opción, dentro de un espectro de corporalidad normalizada<sup>3,6,28</sup>.

Lo que la teoría *queer* y diversos posicionamientos dentro de las teorías sociales ponen en cuestión<sup>3,4,6,10,28</sup> es la imposición médica de encasillar al menor en un sexo/identidad estable, en términos binarios y previo a su autodefinición consciente, proponiendo la abstención terapéutica como opción válida en casos señalados en los que se persigan objetivos más estéticos que funcionales, poniendo en el centro las vivencias del cuerpo o el bienestar emocional, con el acompañamiento del equipo de salud mental para paciente, familia y entorno. Visto que hay tantos sexos como individuos<sup>3</sup>, tendríamos que desterrar de la categoría sexo la característica identitaria que se le otorga en la actualidad. Así, la identidad individual de cada persona dependería de una decisión personal<sup>10</sup>, entendiendo la identidad de género como un proceso en construcción, un proyecto de vida, un itinerario corporal... individual, pero a la vez colectivo, dinámico y abierto<sup>40</sup>.

## Conclusiones

En resumen, tras el estudio multicéntrico y la revisión bibliográfica aportada, se ha evidenciado la necesidad de un grupo multidisciplinar e interhospitalario dentro de nuestra comunidad autónoma que coordine el proceso asistencial de nuestros menores dentro del sistema sanitario público, para poder ofrecer una asistencia integral.

**Anexo 1** [Internet]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&file=viewFile&idarticulo=780&idfile=12803&idlangart=ES>.

**Anexo 2** [Internet]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&file=viewFile&idarticulo=780&idfile=12804&idlangart=ES>.



**Anexo 3** [Internet]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&file=viewFile&idarticulo=780&idfile=12805&idlangart=ES>.

## Agradecimientos

Agradecemos la participación a cada uno de los pacientes y familiares que decidieron libremente formar parte de este estudio. Además, merece especial mención, por su dedicación e interés, todo el grupo de trabajo que ha sido parte imprescindible en el proceso.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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/>).

## Bibliografía

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118: e488-500.
2. Audí L, Bouthelier RG, González LC, Lezcano AC, Conde JB, Macías AG. Anomalías de la diferenciación sexual. Grupo de trabajo sobre anomalías de la diferenciación sexual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011; 1: 1-12.
3. Butler J. El género en disputa: el feminismo y la subversión de la identidad. Barcelona; Grupo Planeta; 2016.
4. Wittig M. El pensamiento heterosexual y otros ensayos. Madrid: Egales; 2006.
5. Aguilar García T. El sistema sexo-género en los movimientos feministas. *Amnis*, 2008. URL: <http://journals.openedition.org/amnis/537>. Fecha última consulta: 12.05.2021.
6. Herrera Gómez C. Más allá de las etiquetas. Tafalla: Txalaparta; 2011.
7. Flor NG, Dauder SG, García IH. Bioethics and Intersex: 'Time out'. A paradigm shift on intersex management in the Spanish context. *Atenead* 2018; 18: 1899.
8. García Dauder S, Greogri Flor N, Hurtado García I. Usos de lo psicosocial en la investigación y tratamiento de las intersexualidades/DSD. *Univ Psychol* 2016; 14: 1649.
9. Gasch-Gallén A, Gregori-Flor N, Hurtado-García I, Suess-Schwend A, Ruiz-Cantero MT. Diversidad afectivo-sexual, corporal y de género más allá del binarismo en la formación en ciencias de la salud. *Gaceta Sanitaria*, 2020. [URL: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.12.003>. Fecha última consulta: 12.05.2021.
10. Fausto-Sterling A. Cuerpos sexuados: la política de género y la construcción de la sexualidad. Santa Cruz de Tenerife: Editorial Melusina; 2006.
11. Fernández-Garrido S, Medina-Domenech RM. 'Bridging the sexes': feelings, professional communities and emotional practices in the Spanish intersex clinic. *Science as Culture* 2020; 29: 546-67.
12. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)/desarrollo sexual diferente (DSD). *Anales de Pediatría* 2018; 89: 315.e1-19.
13. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4043-88.
14. Roldán Martín B. La guía consenso 2018: debate de los aspectos controvertidos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019; 2: 53-5.
15. Flor NG. Encuentros y desencuentros en torno a las intersexualidades/DSD: narrativas, procesos y emergencias. Universitat de València, 2015. URL: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=103710>. Fecha última consulta: 12.05.2021.
16. Riaño Galán I, del Río Pastoriza I, Chueca Guindulain M, Gabaldón Fraile S, de Montalvo Jáaskeläinen F. Posicionamiento técnico de la Asociación Española de Pediatría en relación con la diversidad de género en la infancia y la adolescencia: mirada ética y jurídica desde una

- perspectiva multidisciplinar. *Anales de Pediatría* 2018; 89: 123.e1-6.
17. Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Iñiguez E, Espada M, et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud*; 2013.
  18. Audí L, Ahmed SF, Krone N, Cools M, McElreavey K, Holterhus PM, et al. Genetics in endocrinology: approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: R197-206.
  19. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 197-218.
  20. Daae E, Feragen KB, Nermoen I, Falhammar H. Psychological adjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductive health in males with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review. *Endocrine* 2018; 62: 3-13.
  21. Bajszczak K, Szarras-Czapnik M, Walczak-Jędrzejowska R, Marchlewska K, Slowikowska-Hilczer J. The risk of mental disorders in patients with disorders/differences of sex differentiation/development (DSD) and Y chromosome. *Endokrynologia Polska* 2020; 71: 168-75.
  22. Ernst MM, Liao L-M, Baratz AB, Sandberg DE. Disorders of sex development/intersex: gaps in psychosocial care for children. *Pediatrics* 2018; 142: e20174045.
  23. Bennecke E, Werner-Rosen K, Thyen U, Kleinemeier E, Lux A, Jürgensen M, et al. Subjective need for psychological support (PsySupp) in parents of children and adolescents with disorders of sex development (DSD). *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1287-97.
  24. Baskin A, Wisniewski AB, Aston CE, Austin P, Chan Y-M, Cheng EY, et al. Post-operative complications following feminizing genitoplasty in moderate to severe genital atypia: results from a multicenter, observational prospective cohort study. *J Pediatr Urol* 2020; 16: 568-75.
  25. Bernabé KJ, Nokoff NJ, Galan D, Felsen D, Aston CE, Austin P, et al. Preliminary report: surgical outcomes following genitoplasty in children with moderate to severe genital atypia. *J Pediatr Urol* 2018; 14: 157.e1-8.
  26. Aizpún JL, Muñoz A de A, Longás ÁF. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011; 1: 117-28.
  27. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4089-96.
  28. González Vázquez A. Michel Foucault, Judith Butler, y los cuerpos e identidades críticas, subversivas y deconstructivas de la Intersexualidad. *Isegoría* 2009; 0: 235-44.
  29. Schober J. Ethics and futuristic scientific developments concerning genitoplasty. Ethics and intersex. *International Library of Ethics, Law and the New Medicine. Vol. 29. Dordrecht: Springer*; 2006.
  30. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int* 2000; 85: 120-4.
  31. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. On behalf of the COST Action BM1303 working group. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 415-29.
  32. Diamond M, Garland J. Evidence regarding cosmetic and medically unnecessary surgery on infants. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 2-6.
  33. Harris RM, Chan Y-M. Ethical issues with early genitoplasty in children with disorders of sex development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019; 26: 49-53.
  34. Piaggio LA. Congenital adrenal hyperplasia: review from a surgeon's perspective in the beginning of the twenty-first century. *Front Pediatr* 2014; 1: 50.
  35. Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg* 2016; 51: 465-8.
  36. Baskin LS. Restoring normal anatomy in female patients with atypical genitalia. *Semin Perinatol* 2017; 41: 227-31.

37. Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 570-4.
38. Fanjul M, Molina E. Ventajas e inconvenientes de las distintas opciones correctoras quirúrgicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019; 2: 56-8.
39. Deans R, Creighton SM, Liao L-M, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence: Timing of gonadectomy in adult women with CAIS. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 894-8.
40. Esteban ML. Antropología del cuerpo. Género, itinerarios corporales, identidad y cambio. 2 ed. Manresa: Bellaterra; 2013.

# Precisión de la talla diana empleando tallas parentales estimadas

## Accuracy of target height using parental estimations

Nuria Buero-Fernández<sup>1</sup>, Patricia Salazar-Oliva<sup>2</sup>, Débora González-Diego<sup>3</sup>,  
Almudena Alonso-Ojembarrena<sup>3</sup>, Pablo Ruiz-Ocaña<sup>4</sup>, Alfonso M. Lechuga-Sancho<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz (España)

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Punta de Europa. Algeciras, Cádiz (España)

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz (España)

<sup>4</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz (España)

<sup>5</sup> Servicio de Pediatría, Departamento Materno Infantil y Radiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (España)

### Resumen

**Introducción.** En la valoración del crecimiento, el cálculo de la talla diana (TD) influye directamente en la indicación diagnóstico-terapéutica, pero tiene sus limitaciones. Frecuentemente, hemos de recurrir a tallas parentales estimadas cuando éstas no están disponibles. Nos hemos planteado estudiar el error esperable en caso de tener que recurrir a las tallas estimadas.

**Pacientes y método.** Se pasó un cuestionario a ambos progenitores de los pacientes que acudían a las consultas de endocrinología pediátrica, preguntándoles sus tallas. Posteriormente, registramos las tallas verdaderas y las comparamos con las estimadas. Calculamos la TD real, la TD con la medida de la madre (TDM), la TD con la del padre (TDP) y la TD con ambas estimaciones (TDE). Calculamos la diferencia entre los valores reales y los valores referidos.

**Resultados.** Incluimos a 68 familias. Con la TDM, el error en la TD sería  $\geq 2$  cm en el 26,77% de los casos y  $\geq 3$  cm en el 16,18% (el 5,88% de infraestima-

ciones). Con la TDP cometeríamos un error  $\geq 2$  cm en el 44,12% de las veces y  $\geq 3$  cm en el 29,41% (el 27,94% de infraestimaciones). La TDE arroja un error  $\geq 2$  cm en el 39,71% de los casos y  $\geq 3$  cm en el 20,59% (el 17,65% de infraestimaciones).

**Conclusiones.** La probabilidad de cometer error en la estimación de la TD es mayor cuando disponemos sólo de la talla real del padre, con quien se tenderá a cometer un error por infraestimación de la TD.

**Palabras clave:** Antropometría. Crecimiento. Predicción. Talla baja. Talla diana.

### Abstract

**Introduction.** In the assessment of growth, the calculation of target height (TH) has a direct influence on the diagnostic-therapeutic indication, but it has its limitations. We often have to rely on estimated parental heights when these are not available. Our aim was to study the error to be expected in the case of having to rely on estimated parental heights.

**Patients and methods.** Both the parents of patients attending paediatric endocrinology consultations were given a questionnaire to answer, asking them about their heights. Subsequently, we recorded the true heights and compared them with the estimated heights. We calculated the true TH, the TH with the mother's measurement (THM), the TH with the father's

### Correspondencia:

Alfonso M. Lechuga-Sancho  
Servicio de Pediatría, Departamento Materno Infantil y Radiología, Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz, Av. Ana de Viya, 21, 11009, Cádiz, España  
E-mail: alfonso.lechuga@uca.es

measurement (THF), and the TH with both estimates (THE). Subsequently, the difference between the actual and the reference values was calculated.

**Results.** We included 68 families. With the THM, the error in the target height would be  $\geq 2$  cm in 26.77% of cases, and  $\geq 3$  cm in 16.18% of them (5.88% underestimates). With the THF, we would make an error  $\geq 2$  cm in 44.12% of cases and  $\geq 3$  cm in 29.41% of them (27.94% underestimates). THE yields an error of  $\geq 2$  cm in 39.71% of cases and  $\geq 3$  cm in 20.59% of them (17.65% underestimates).

**Conclusions.** The probability of making an error in the estimation of TH is greater in the case of having only the real height of the father, in which case we will tend to underestimate TH.

**Key words:** *Anthropometry. Growth. Prediction. Short stature. Target height.*

## Introducción

La talla baja es un motivo frecuente de preocupación en los familiares y el motivo más frecuente de consulta en endocrinología pediátrica<sup>1</sup>. En la valoración clínica del paciente con talla baja, debemos realizar una exhaustiva historia clínica (antecedentes obstétricos, antropometría al nacimiento, enfermedades o tratamientos de interés...), una exploración física completa, incluyendo la talla y las medidas de los segmentos corporales, calcular la talla diana (TD), y evaluar la talla del sujeto en el contexto de la TD y de la de cada uno de sus progenitores.

La TD, también denominada talla genética, es, simplemente, la talla esperable para los hijos de una pareja determinada, asumiendo un proceso normal de herencia y unos efectos ambientales sobre el crecimiento similares en ambas generaciones. La fórmula más comúnmente empleada para calcular la TD de un niño es la desarrollada por Tanner a partir de la talla media de los padres ajustada al sexo del paciente<sup>2</sup>. Este ajuste toma en consideración la diferencia entre la talla media de varones y mujeres en la edad adulta, que es de unos 13 cm. El intervalo de confianza al 95% (rango de la TD) es de, aproximadamente,  $\pm 10$  cm en el caso de los varones y de  $\pm 9$  cm en el caso de las mujeres ( $\pm 2$  veces la desviación estándar residual de la regresión entre la talla media de los padres y la talla adulta de los hijos)<sup>3</sup>.

- Niños:  $TD = \text{talla del padre} + (\text{talla de la madre} + 13 \text{ cm})/2 = \text{talla media de los padres} + 6,5 \text{ cm} \pm 10 \text{ cm}$ .
- Niñas:  $TD = (\text{talla del padre} - 13 \text{ cm}) + \text{talla de la madre}/2 = \text{talla media de los padres} - 6,5 \text{ cm} \pm 9 \text{ cm}$ .

Una de las indicaciones de estudio clínico del paciente que consulta por talla baja es que la diferencia entre la talla del paciente y la TD sea mayor a dos desviaciones estándar<sup>3</sup>, por lo que el cálculo de la TD influye directamente en la indicación de actuación diagnóstico-terapéutica. Una diferencia de 2 cm o más en el cálculo de la TD supone un error hasta de media desviación estándar en nuestras gráficas de crecimiento<sup>4</sup>, por lo que la precisión en el cálculo de la TD es de primordial importancia.

El empleo de la TD en la valoración del crecimiento tiene sus limitaciones, que debemos conocer: cuando hay una amplia diferencia entre las tallas de ambos progenitores, cuando éstos tienen tallas extremas (ya sea una talla extrema alta o baja)<sup>5</sup> o bien, como ocurre en la mayoría de las consultas actualmente, cuando alguno de ellos (o ninguno) no esté presente en la consulta y/o sea inaccesible por motivos variados, o no se pueda conocer la talla de alguno de los progenitores biológicos (niños adoptados, gestaciones fruto de donación de gametos, etc.). Por otra parte, el cálculo de la TD no tiene en cuenta la tendencia secular del crecimiento, si bien este efecto es escaso sólo en una generación. Las diferencias entre las tallas 'estimadas' y las reales han sido objeto de investigación con anterioridad por diversos motivos<sup>6-11</sup>, si bien ninguno se ha hecho antes en nuestro medio, y son muy pocos los enfocados a la consulta de crecimiento y al cálculo de la TD.

Con el fin de estudiar estas diferencias en nuestro medio, y orientado a las diferencias que supondrían según nuestras gráficas de crecimiento españolas, nos hemos planteado estudiar el error que cometemos en caso de tener que recurrir a estas tallas estimadas y si es diferente en función de si la estimada es la de la madre o la del padre.

## Objetivos

El objetivo específico de nuestro estudio es el de calcular la probabilidad de sobreestimar y de infraestimar la TD en función de las medidas reales que tenemos disponibles en el momento de consulta, en concreto:

- Cuando disponemos sólo de la talla medida de la madre y la que ella estime del padre (TDM).
- Cuando disponiendo sólo de la talla medida del padre y la que él estime de la madre (TDP).
- Cuando tan sólo disponemos de las tallas estimadas de ambos progenitores (TDE).

## Metodología

Es un estudio prospectivo observacional, para el que reclutamos consecutivamente a 68 familias que acudían a consultas externas de endocrinología pediátrica, incluso cuando el motivo de consulta no era talla baja. Se incluyó sólo a familias en las que tanto la madre como el padre biológico acudieran acompañando a los pacientes. Se les entregó un cuestionario a ambos progenitores con instrucciones de responderlo por separado, incluyendo las siguientes preguntas:

- ¿Qué estatura cree que tiene?
- ¿Cuánto cree que mide el padre/madre del paciente?
- ¿Se ha medido usted en los últimos cinco años?
- Motivo de consulta (crecimiento: sí/no).

Las dos últimas preguntas se incluyeron como variables que podrían influir en el resultado de la estimación. Posteriormente, el mismo investigador midió a ambos progenitores en un estadiómetro fijo de pared calibrado (Dr. Keller I<sup>reg</sup>) y registró la talla medida real.

Con estos datos registrados, calculamos las siguientes variables:

- TD real (TD [(talla del padre + talla de la madre/2) + 6,5 si era niño o - 6,5 si era niña]).
- TD disponiendo sólo de la medida de la madre y la estimación que ésta hace de la del padre (TDM).
- TD disponiendo sólo de la medida del padre y la estimación que éste hace de la de la madre (TDP).
- TD disponiendo sólo de las estimaciones que cada progenitor hace de su propia talla (TDE).

Los datos obtenidos se analizaron calculando porcentajes y valores absolutos en las variables cualitativas, y medias y desviaciones estándar en las variables cuantitativas. Analizamos la correlación de cada una de las estimadas con la TD real, aplicando el coeficiente de correlación de Pearson. Calculamos la diferencia entre los valores reales y los valores referidos, así como sus intervalos de confianza con una probabilidad del 95%. Se calculó el porcentaje de casos en los que la diferencia entre la talla real y la talla estimada era superior o igual a 2 cm y superior o igual a 3 cm, ya que una diferencia de 2 cm o más en el cálculo de la TD supone, en nuestras gráficas de crecimiento, una diferencia de 0,5 desviaciones estándar, que consideramos clínicamente relevante e inaceptable. Para valorar la diferencia entre las tallas reales y las tallas estimadas se crearon gráficos de Bland-Almand para la TDM, la TDP y la TDE. Para comparar diferencias entre los distintos grupos en medidas cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como diferencia significativa.

El tamaño muestral para una diferencia de medias de 2 cm, suponiendo una desviación estándar de 3,2 entre los dos grupos (derivada de un estudio piloto realizado en nuestro centro), con un error alfa del 2,5%, se calculó en 68 pacientes.

## Resultados

De los 68 pacientes, 39 eran varones (57%) y 29 eran mujeres (43%), de los cuales 33 acudían por problema de crecimiento (49%). De todos los participantes, 44 padres (65%) y 46 madres (68%) se habían medido en alguna ocasión en los últimos cinco años.

No encontramos diferencias al analizar los datos de los progenitores que se habían medido alguna vez en los últimos años y los que no (Tabla 1). Del mismo modo, tampoco encontramos diferencias entre quienes acudían por crecimiento y los que acudían

Tabla 1. Diferencias en función de medidas anteriores.

	Padre medido en los últimos 5 años (n = 44)	No (n = 24)	p
Diferencia entre la TD y la TDE	-1,36 cm (-1,75 a -0,96)	-0,65 cm (-1,7 a 0,38)	0,13
Diferencia entre la TD y la TDP	-0,15 cm (-0,69 a 0,38)	0,51 cm (-0,65 a 1,68)	0,23
Diferencia entre la TD y la TDM	-1,69 cm (-2,39 a -0,99)	-1,96 cm (-2,9 a -1,02)	0,64
	Madre medida en los últimos 5 años (n = 46)	No (n = 22)	p
Diferencia entre la TD y la TDE	-1,01 cm (-1,6 a -0,43)	-1,31 cm (-1,96 a -0,66)	0,53
Diferencia entre la TD y la TDP	-0,07 cm (-0,79 a 0,65)	0,4 cm (-0,25 a 1,06)	0,40
Diferencia entre la TD y la TDM	-1,63 cm (-2,29 a -0,98)	-2,1 cm (-3,17 a -1,03)	0,43

Media e intervalo de confianza al 95% de las diferencias entre la talla diana real (TD) y la talla diana con estimaciones de ambos padres (TDE), o la talla diana con la estimación de la talla del padre y la real de la madre (TDM), o la talla diana con estimación de la talla de la madre y la real del padre (TDP), según si los padres se habían medido en los últimos cinco años.



**Tabla 2.** Diferencias en función del motivo de consulta.

	Problemas de crecimiento (n = 33)	No (n = 35)	p
Diferencia entre la TD y la TDE	-1,13 cm (-1,56 a -0,7)	-1,1 cm (-1,56 a -0,7)	0,94
Diferencia entre la TD y la TDP	-0,4 cm (-0,91 a 0,09)	0,5 cm (-0,36 a 1,45)	0,07
Diferencia entre la TD y la TDM	-1,8 cm (-2,66 a -0,96)	-1,8 cm (-2,5 a -1,02)	0,94

Media e intervalo de confianza al 95% de las diferencias entre la talla diana real (TD) y la talla diana con estimaciones de ambos padres (TDE), o la talla diana con la estimación de la talla del padre y la real de la madre (TDM), o la talla diana con estimación de la talla de la madre y la real del padre (TDP), según si el paciente acudía a consulta por un problema de crecimiento o no.

**Tabla 3.** Diferencias entre tallas dianas y estimadas en conjunto.

	Media	Intervalo de confianza 95%	p
Diferencia entre la TD y la TDE	-1,11 cm	-1,5 a -0,67 cm	0,94
Diferencia entre la TD y la TDP	0,08 cm	-0,44 a 0,61 cm	0,07
Diferencia entre la TD y la TDM	-1,78 cm	-2,33 a -1,24 cm	0,94

Media e intervalo de confianza al 95% de las diferencias entre la talla diana real (TD) y la talla diana con estimaciones de ambos padres (TDE), o la talla diana con la estimación de la talla del padre y la real de la madre (TDM), o la talla diana con estimación de la talla de la madre y la real del padre (TDP).

a consulta por otro motivo (Tabla 2), por lo que finalmente los datos se analizaron agrupados.

El análisis de correlación entre la TD con la TDM, la TDP y la TDE mostró un valor de  $R^2$  de 0,98, con  $p < 0,0001$  en cada uno de los casos. Las diferencias entre la TDM y la TD resultó de -0,08 cm; entre la TDP y la TD, de -1,7 cm; y, finalmente, entre la TDE y la TD, de -1,11 cm, como se muestra en la tabla 3.

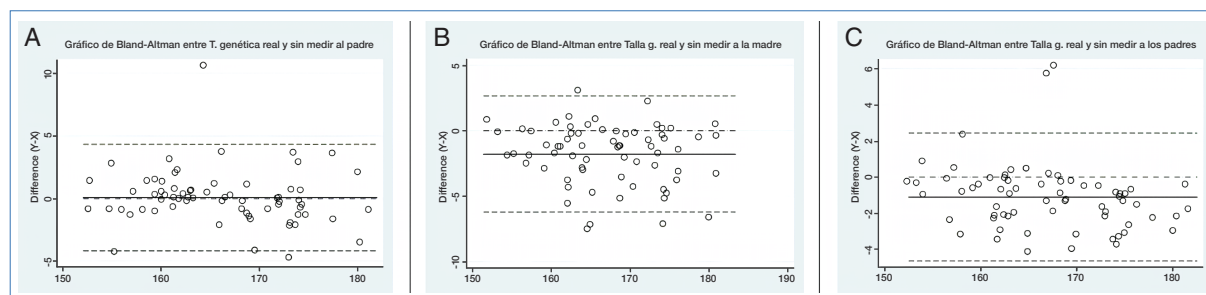
Teniendo en cuenta sólo la talla medida de la madre y la que ella estime del padre, cometeríamos un error en la TD  $\geq 2$  cm en el 26,77% de los casos, de los que el 11,76% serían infraestimaciones, y el 14,71%, sobreestimaciones. Teniendo en cuenta un error  $\geq 3$  cm inaceptable, estos porcentajes serían del 16,18%, un 5,88% infraestimados y un 10,29% sobreestimados.

Por el contrario, teniendo en cuenta sólo la talla medida del padre y la que él estime de la madre, cometeríamos un error en la TD  $\geq 2$  cm hasta en el

44,12% de los casos, con una marcada tendencia al error por infraestimación (41,18%), en comparación con la sobreestimación (2,94%). Si consideramos  $\geq 3$  cm de diferencia como inaceptable, los porcentajes serían el 29,41% de errores, con un 27,94% de infraestimaciones frente al 1,47% de sobreestimaciones.

Finalmente, en las consultas en las que registrásemos las tallas autorreferidas de ambos progenitores sin medirlos, la TD estimada diferiría en  $\geq 2$  cm de la real en el 39,71% de los casos, de los que el 35,29% serían infraestimaciones, y el 4,41%, sobreestimaciones. Considerando  $\geq 3$  cm de diferencia como inaceptable, los porcentajes serían del 20,59% de errores, con un 17,65% de infraestimaciones frente al 2,94% de sobreestimaciones.

En la figura 1 se muestran los gráficos de Bland-Almand de las diferencias entre las tallas reales y estimadas.



**Figura 1.** Gráficos de Bland-Altman, que muestran la distribución de las diferencias entre la talla diana real (la calculada con las mediciones de ambos progenitores en consulta) y la calculada con: A) la talla medida de la madre y su estimación de lo que mide el padre; B), la talla medida del padre y la que éste estima de la madre; y C) la calculada con las tallas autorreferidas de ambos progenitores.

## Discusión

Sabemos que para una correcta evaluación del paciente por crecimiento no debemos conformarnos con la talla que los progenitores refieren que tienen y que hay que medirlos a ambos en un estadiómetro de precisión. Sin embargo, esto no siempre es posible, bien porque uno de los dos no acuda el día de la valoración, o no conviva o mantenga relación con el paciente, bien por cualquier otro motivo. En estos casos hemos de registrar, al menos, la talla estimada del que no logremos medir. Por trabajos anteriores, realizados en distintas poblaciones y con objetivos diversos<sup>6-11</sup>, conocemos que esto es una limitación y que cometemos potencialmente un error al hacerlo, pero no se ha estudiado nunca en nuestra población ni con un diseño orientado a nuestras gráficas de crecimiento, por lo que, con este trabajo, hemos querido cuantificar el error que cometeríamos y si éste sería por sobreestimación (lo que podría llevarnos a estudiar a pacientes innecesariamente) o por infraestimación (lo que podría evitar que estudiásemos a pacientes que realmente lo necesitan). Del mismo modo, hemos querido analizar si hay diferencias en el error que cometemos cuando la persona que estima la talla del otro es la madre o el padre.

Un estudio norteamericano de 100 matrimonios, con el objeto de investigar si las mujeres eran capaces de identificar correctamente si sus maridos eran altos, medianos o bajos, encontró una buena correlación (0,84-0,97) entre las tallas estimadas y las reales, y, además, una tendencia a la infraestimación de la talla propia de la mujer en 1 cm, y en la del marido, en 1,3 cm de media<sup>6</sup>. Una revisión sistemática que integró 26 trabajos (con un total de 39.244 mujeres), sobre la precisión de sus tallas estimadas, encontró 21 trabajos en los que se tendía a sobreestimar su talla y cinco a infraestimarla. La revisión incluye trabajos de muy diversas nacionalidades y también de diversas condiciones de salud (mujeres sanas, con trastornos de conducta alimentaria, embarazadas, etc.), y se centra sólo en sus tallas y no en las de sus parejas. Concluye que, si bien en general las diferencias medias son pequeñas, el porcentaje de mujeres que comenten un error clínicamente relevante para el cálculo de su IMC es muy alto<sup>7</sup>.

En el ámbito de consultas de endocrinología pediátrica, también se han encontrado diferencias. Teitelbaum et al, en Filadelfia, encontraron que tanto los padres como las madres sobreestiman sus tallas, y que en el caso de los padres el error era de 1,9 cm de media, mientras que en el de las madres era de 0,7 cm de media<sup>8</sup>. Un trabajo en Turquía, también en el ámbito de la endocrinología pediátrica, encontró, con 100 familias, datos muy similares; los varones sobreestimaban sus tallas aproxima-

mente en 1 cm, mientras que las mujeres la estimaban mucho mejor (con una diferencia media de -0,09 cm), si bien las desviaciones estándar de estas medias fueron muy notables<sup>9</sup>. Pero en estos trabajos no se analiza cómo unos estiman las tallas de los otros, sino sus propias tallas.

Centrándonos en cómo los progenitores estiman las tallas de sus parejas para calcular el efecto que esto pueda tener en el cálculo de la TD, los estudios son escasos. Un trabajo de 2007, realizado en familias de Nueva York, encontró que las tallas de los padres eran casi 2 cm menores de lo que ellos mismos comunicaban, y de media, casi 4 cm menores de las que sus parejas estimaban, mientras que las tallas de las madres eran mejor estimadas tanto por ellas como por sus parejas<sup>10</sup>. Describía cómo de esta forma sólo el 70% de las TD estimadas está dentro de un rango de  $\pm 2$  cm de la TD calculada con medidas reales. Por último, un trabajo con familias suizas e inglesas ( $n = 771$  parejas), que consultaban por diferentes problemas de salud, encontró que las madres suelen sobreestimar la talla de los padres aproximadamente en 1 cm, mientras que ellos tienden a sobreestimar la talla de las madres aproximadamente en 0,5 cm. Si bien, de nuevo, las estimaciones medias no son muy diferentes, cuando se analizan los rangos de las diferencias, éstas sí son relevantes (de -7,8 a +14,2 cm en el caso de las madres y de -11,2 a +6,4 en el de los padres)<sup>11</sup>.

En nuestro trabajo, como en los anteriores, considerados de forma conjunta, las concordancias entre las TDM, las TDP y las TDE con la TD real son fuertes ( $R^2$ , 0,98, con  $p < 0,0001$  en cada uno de los casos), y las diferencias entre las medias de éstas con la TD real son pequeñas (-0,08, -1,7 y -1,11 cm, respectivamente). De forma similar también a los trabajos anteriores, el problema surge cuando analizamos la probabilidad de equivocarnos de forma clínicamente relevante cuando evaluamos a pacientes individualmente. Según nuestros resultados, esta probabilidad es de uno de cada cuatro pacientes acompañados por su madre (que tiende a sobreestimar), casi uno de cada dos pacientes acompañados por su padre (que, por el contrario, tiende a infraestimar) y uno de cada tres pacientes a cuyos progenitores no medimos, fiándonos de sus tallas autorreferidas; en este caso, es mayor el riesgo de infraestimar la TD.

Esto apunta a que, si el paciente que consulta por talla baja viene acompañado sólo de su madre, tengamos más posibilidades de encontrar una diferencia entre la *Z-score* de la TD y la del paciente que indique necesidad de estudio que si el paciente viene acompañado del padre. Por otra parte, el riesgo de equivocarnos al emplear la talla del padre y la que éste estima de la madre es del doble que

cuando es al revés. Además, en nuestra muestra, las madres han estimado mejor las tallas de los padres, pues ellas se equivocan menos veces y con menos intensidad que los padres. Las madres tienden más a sobreestimar la talla de los padres, mientras que los padres tienden marcadamente a infraestimar la de las madres.

Nuestro estudio no es el de mayor tamaño muestral, si bien varios de los mencionados tenían menos padres que el nuestro (aunque más madres). En cualquier caso, al haber encontrado una muy buena correlación entre las tallas estimadas y las reales, pensamos que es poco probable que esta correlación cambiase aumentando el tamaño muestral. De hecho, nuestros resultados coinciden con la mayoría de los trabajos anteriores en que, en general, las diferencias medias entre las estimaciones y las medidas no son muy grandes. El problema es que, aun así, hay un número relevante de estimaciones muy distantes de la realidad, y, ante la evaluación de un paciente individual, no podemos saber si nos encontramos ante uno de estos extremos.

En nuestro trabajo no registramos las edades de los progenitores, lo que supone una limitación, puesto que la edad afecta tanto a la talla como a la percepción de ésta, y hubiera sido un factor interesante para tener en cuenta. Sin embargo, algunos trabajos que sí la han tenido en cuenta, e incluido un amplio espectro de edades parentales, no han encontrado diferencias relevantes agrupando por edades parentales (revisado en <sup>7</sup>). Otra limitación de nuestro estudio es no haber considerado otros factores que afectan a la estimación de la talla. En este sentido, la talla de los progenitores<sup>11</sup> y su nivel socioeconómico<sup>12</sup> también se han descrito como factores que afectan a la precisión de la estimación de la talla en trabajos anteriores, aunque no todos los trabajos han reproducido estos resultados.

En cualquier caso, no hemos encontrado, hasta el día de hoy, ningún otro trabajo español que analice estos errores de 'estimación', y habiendo encontrado un porcentaje relevante de casos en los que estas estimaciones inducirían errores clínicamente relevantes, consideramos que sería interesante replicarlos con una muestra de pacientes de varios centros diferentes.

A pesar de las limitaciones, nuestros resultados nos permiten hacernos una idea de la probabilidad que tenemos de cometer un error cuando nos encontramos ante la indeseable situación de no poder contar con la talla de alguno de los progenitores medida en tallímetro de precisión. Esto sólo es aplicable a los casos en los que el progenitor cuya talla tengamos que 'estimar' sea conocido, aunque nunca pueda acudir a consultas por el motivo que sea; no

valdría en casos de gestaciones fruto de donación de gametos o de niños adoptados.

## Conclusiones

La probabilidad de cometer error en la estimación de la TD es mayor cuando contamos con la talla del padre y la que él estima de la madre que cuando contamos con la de la madre y la que ella estima del padre. En el primer caso, la TD estimada será casi siempre menor que la TD real, mientras que, en el segundo caso, el riesgo de sobreestimar o infraestimar es prácticamente parejo. Cuando se emplean las tallas de ambos progenitores autorreferidas, tendríamos un riesgo de infraestimar por al menos 2 cm la TD en un 35% de los casos y en más de 3 cm en el 20% de las ocasiones. Por lo tanto, la TD debe calcularse únicamente con las tallas parentales medidas en tallímetro de precisión.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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/>).

## Bibliografía

1. Pozo-Román J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integral* 2015; XIX: 411.e1-23
2. Healy MJR, Lockart RD, Mackenzie JD, Tanner JM, Whitehouse RH. Aberdeen Growth Study I. The prediction of adult body measurements from measurements taken each year from birth to 5 years. *Arch Dis Child* 1956; 31: 372-81.
3. Pozo J. Valoración auxológica del crecimiento II. *Pediatr Integral* 2011; XV: 691-701.
4. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, y grupo colaborador. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. URL: <https://www.estudiosdecrecimiento.es/estudio-transversal-publicaciones.html#>
5. Wright CM, Cheetham TD. The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height. *Arch Dis Child* 1999; 81: 257-60.

6. Himes JH, Roche AF. Reported versus measured adult statures. *Am J Phys Anthropol* 1982; 58: 335-41.
7. Engstrom JL, Paterson SA, Doherty A, Trabulsi M, Speer KL. Accuracy of self-reported height and weight in women: an integrative review of the literature. *J Midwifery Womens Health* 2003; 48: 338-45.
8. Teitelbaum TE, Koreen S, Hightower K, Rajaraman R, Jaeger J. Inaccuracy of stated versus measured parental heights. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 339-41.
9. Cizmecioglu F, Doherty A, Paterson WF, Young D, Donaldson MDC. Measured versus reported parental height. *Arch Dis Child* 2005; 90: 941-2.
10. Braziuniene I, Wilson TA, Lane AH. Accuracy of self-reported height measurements in parents and its effect on mid-parental target height calculation. *BMC Endocr Disord*. 2007; 7: 2.
11. Gozzi T, Flück C, L'Allemand D, Dattani MT, Hindmarsh PC, Mullis PE. Do centimetres matter? Self-reported versus estimated height measurements in parents. *Acta Paediatr* 2010; 99: 569-574.
12. Dokládal, Milan, ed. Human growth and physical development. Brno: Universita Jana Evangelisty Purkyně; 1976.

# ¿Y si los padres rechazan el tratamiento con hormona de crecimiento? Aportaciones desde la bioética

What if the parents refuse treatment with growth hormone?

Contributions from bioethics

Grupo de Ética de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica: María De Los Ángeles Donoso-Sanz<sup>1</sup>, Ignacio Díez-López<sup>2</sup>, María J. Chueca-Guinduláin<sup>3</sup>, Gertrudis Martí-Aromir<sup>4</sup>, Isolina Riaño-Galán<sup>5</sup>, Ana Dolores Alcalde-De-Alvare<sup>6</sup>, María Alija-Merillas<sup>7</sup>, Lidia Castro-Feijóo<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Ruber Internacional. Madrid (España)

<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Araba. Vitoria, Álava (España)

<sup>3</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona, Navarra (España)

<sup>4</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Quirón Salud. Barcelona (España)

<sup>5</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (España)

<sup>6</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Infanta Sofía. Madrid (España)

<sup>7</sup> Endocrinología Pediátrica. Clínica Universidad de Navarra. Madrid (España)

<sup>8</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. A Coruña (España)

## Resumen

La toma de decisiones en medicina ha tenido en los últimos años un cambio de paradigma: hemos pasado del paternalismo a la ética de la autonomía. En pediatría, donde muchas decisiones se toman por representación, la información suministrada a los padres o tutores legales del menor resulta fundamental, tanto más en las situaciones clínicas que conllevan un tratamiento crónico que precisa un seguimiento clínico estrecho, con posibles molestias para el menor, y unas expectativas diferentes del paciente y sus familiares.

El objetivo de este trabajo es realizar una aproximación desde la bioética para la resolución de estos conflictos, proponiendo el método deliberativo, a través del análisis de casos clínicos en los que los

tutores legales han rechazado el inicio del tratamiento con hormona de crecimiento.

**Palabras clave:** Autonomía. Hormona de crecimiento. Rechazo de tratamientos en menores. Toma de decisiones.

## Abstract

Decision-making in Medicine has undergone a paradigm shift in recent years: we have gone from paternalism to the ethics of autonomy. In Pediatrics, where many decisions are made by representation, the information given to the parents or legal guardians of the minor is essential. This is especially true in those clinical situations involving chronic treatment that requires close clinical follow-up, with possible discomfort for the minor and different expectations of the patient and their families.

The objective of this work is to develop an approach based on bioethics to resolve these conflicts, the Deliberative Method, through the analysis of clinical cases in which legal guardians have refused to

## Correspondencia:

María De Los Ángeles Donoso-Sanz  
Endocrinología Pediátrica, Hospital Ruber Internacional,  
Calle De La Masó, 38, CP 28034, Madrid, España  
E-mail: madonososanz@gmail.com

allow the administration of treatment with growth hormone.

**Key words:** *Autonomy. Decision making. Growth hormone. Refusal of treatment in minors.*

## Introducción

La relación médico-paciente ha experimentado un importante cambio en los últimos años. Esta relación ha pasado de basarse en el paternalismo, es decir, del 'doctor, haga usted lo que crea conveniente', a la autonomía del enfermo, que, una vez informado por el médico, tiene la posibilidad de elegir entre las distintas alternativas que éste le plantea en relación con su proceso<sup>1</sup>. Este hecho resulta más relevante en nuestra especialidad, la pediatría, y, en particular, en la endocrinología infantojuvenil, en la que la metodología diagnóstica, el uso de terapias hormonales y otros tratamientos afines pueden despertar dudas en los padres y en el propio paciente.

Por parte del facultativo es fundamental, junto con el conocimiento de la medicina basada en la evidencia, establecer una buena comunicación para informar de forma adecuada a la familia y acompañarles en la toma de decisiones, teniendo en cuenta sus valores<sup>1</sup>.

Un escenario en el que se pueden generar diferentes conflictos éticos es durante el planteamiento del inicio del tratamiento con hormona de crecimiento (GH). Presentamos una serie de casos de la práctica clínica para reflexionar sobre estas situaciones.

## Casos clínicos

### Caso 1

El primer caso se trata de una niña de 4 años y 9 meses de edad cronológica con talla baja por alteraciones en el gen *SHOX* (*short-stature homeobox-containing gene*). Entre los antecedentes familiares destaca una talla materna de 156,6 cm con acortamiento de las extremidades superiores, y una talla genética de  $156,8 \pm 5$  cm ( $-1,2$  desviaciones estándar [DE]; Carrascosa, 2010)<sup>2</sup>. Entre los antecedentes perinatales destaca que fue un embarazo controlado de 39 semanas de gestación, con un peso al nacer  $-1,68$  DE y una longitud  $-1,8$  DE, lo que no cumplía los criterios de pequeña para la edad gestacional.

La paciente es derivada a consultas de endocrinología infantil por talla baja a los 4 años y 2 meses (talla  $-2,6$  DE y peso  $-1,9$  DE). En la exploración física destaca un fenotipo normal sin presentar defor-

midad de Madelung. El estudio básico de hipocrecimiento inicial es normal, con cariotipo 46,XX, perfil lipídico, férrico, tiotropina, tiroxina libre, orina y heces normales; marcadores de enfermedad celíaca negativos; y valores del factor de crecimiento pseudoinsulínico 1 (IGF-1) en el límite bajo para la edad y el sexo. Presenta una edad ósea de 3 años según el método de Greulich y Pyle. Se comprueba que su velocidad de crecimiento está por debajo del percentil 10 para la edad ósea/edad cronológica. Tras las diferentes valoraciones en consulta, y ante los resultados de las pruebas complementarias, se valora la puntuación de Rappold et al (2007)<sup>3</sup>, y presenta una relación entre la brazada y la talla sentada aparentemente patológica<sup>4</sup>. Se solicita en ese momento estudio en el gen *SHOX* y se identifica una mutación. La paciente cumple los criterios actuales de tratamiento con GH por alteración del gen *SHOX* según las indicaciones del Ministerio de Sanidad<sup>5</sup>.

Se explica a la familia el diagnóstico y la indicación de tratamiento con GH, así como la forma de administración y los posibles efectos secundarios. Existe una aceptación inicial verbal por parte de la familia. El caso es comunicado al comité asesor de GH local, el cual responde con un informe favorable a su inicio.

Tras comunicar el resultado del comité a los padres, éstos rechazan iniciar el tratamiento por temor a los efectos secundarios y no tener claros los posibles beneficios del tratamiento, además de tener que pinchar a diario a su hija. Asimismo, alegan que la madre, afecta del mismo problema, finalmente no ha tenido una talla tan baja ni limitaciones en su vida diaria.

Se les deja la posibilidad de volver a contactar en el futuro en caso de que la talla persista baja, ésta se deteriore más o exista cambio de opinión. A los 6 años y 10 meses acude de nuevo a consulta y, a pesar de tener una talla  $-2,4$  DE, siguen rechazando el inicio del tratamiento con GH.

### Caso 2

El segundo caso se trata de una niña de 4 años y 3 meses con antecedente de pequeña para la edad gestacional sin crecimiento recuperador posterior.

Entre los antecedentes familiares destaca una talla genética de  $168 \pm 5$  cm ( $0,2$  DE; Carrascosa, 2010)<sup>2</sup>. Antecedentes perinatales con un embarazo controlado con oligoamnios, parto eutócico a las 38 semanas de edad gestacional, con un peso al nacer  $-2,63$  DE y una longitud  $-3,29$  DE. Preciso ingreso en la unidad de neonatología por bajo peso, hipoglucemia leve e hiperbilirrubinemia. La exploración física no muestra rasgos dismórficos. En la



evolución destaca un retraso ponderoestatural con percentiles de estatura por debajo del p3 desde el nacimiento.

La paciente es derivada a las consultas de endocrinología pediátrica por talla baja a los 4 años de edad. En el momento de su primera visita, presenta una talla  $-2,55$  DE y un peso  $-1,8$  DE. Su fenotipo es normal. En los estudios complementarios realizados destaca una hipovitaminosis D que se normaliza con la ingesta de hidrocalciferol oral. El estudio básico de hipocrecimiento con cariotipo 46,XX es normal. La edad ósea es de 3 años y 3 meses según el método de Greulich y Pyle. Se comprueba una velocidad de crecimiento por debajo del percentil 10 para la edad ósea/edad cronológica. Tras las diferentes valoraciones en consulta, y ante los resultados de las pruebas complementarias, la paciente cumple los criterios actuales de tratamiento con GH por pequeña para la edad gestacional del Ministerio de Sanidad<sup>5</sup>. El comité asesor de GH acepta el tratamiento y se explica a la familia el diagnóstico, la indicación del tratamiento y sus particularidades, incluyendo su forma de administración y los efectos secundarios descritos en la bibliografía.

Existe una aceptación inicial verbal por parte de la familia, pero, posteriormente, rechaza iniciar el tratamiento por temor a los efectos secundarios y no tener claros los posibles beneficios de dicho tratamiento, además de tener que pinchar a diario a su hija. Solicitan utilizar una GH semanal, de la cual han oído hablar; se les indica que no está disponible y que sólo se está utilizando en niños incluidos en ensayos clínicos. Se les deja la posibilidad de volver a contactar en el futuro si persiste la talla baja, ésta se deteriora más o existe un cambio de opinión. Recientemente, ha acudido de nuevo a consultas a la edad de 7 años con una talla  $-2,45$  DE y sigue rechazando el posible inicio de tratamiento; además, la niña ha iniciado una pubarquia precoz y su edad ósea actual es de 6 años 10 meses (método de Greulich y Pyle).

### Caso 3

El tercer caso se trata de un paciente varón de 3,5 años de edad. En los antecedentes perinatales destaca una gestación controlada con un parto a las 40 semanas de edad gestacional. Fue recién nacido sano con un peso al nacer  $-1,98$  DE y una longitud  $-3,65$  DE. No refiere patología durante la infancia y mantiene una curva ponderal en el percentil 3 y una longitud  $-3$  DE. En los antecedentes familiares destaca una talla baja en el padre (talla 157,8 cm;  $-2,5$  DE) y en los hermanos paternos. La madre, sana, mide 156 cm ( $-1,8$  DE) y tiene antecedentes de tallas bajas en sus padres. La talla genética del niño es de 163 cm ( $-2,2$  DE). Los padres están separados y la relación entre ellos no es la

adecuada. La madre tiene la custodia y el niño vive con su padre un fin de semana alterno y un día laborable por semana.

Tras su derivación a consultas de endocrinología pediátrica a los 3 años y 6 meses, se objetiva una talla de 85,9 cm ( $-3,58$  DE) y un peso de 11,45 kg ( $-1,85$  DE). La exploración física es normal, salvo una discreta lordosis lumbar y un abdomen prominente. La edad ósea está retrasada, y es de 1 año y 3 meses de edad para una edad cronológica de 3,5 años (método de Greulich y Pyle). La analítica general es normal, con un nivel de IGF-1 bajo para la edad. Se descartan causas orgánicas de talla baja, y se solicita en ese momento consulta al servicio de genética. El estudio del gen *SHOX* es normal.

Se informa a la familia del diagnóstico de talla baja familiar y retraso madurativo en un niño con antecedentes de pequeño para la edad gestacional que no ha realizado crecimiento recuperador.

A los 4 años y 4 meses de edad vuelven a revisión y la talla sigue  $-3,4$  DE, con una velocidad de crecimiento de 7,5 cm al año (p25). Dada la indicación del tratamiento con GH<sup>5</sup> en niños con antecedentes de pequeño para la edad gestacional que no han realizado crecimiento recuperador a los 4 años, se informa a la familia, pero deciden, sobre todo la madre, no iniciar el tratamiento considerando que es muy temprano iniciarlo a esa edad y que tiene una velocidad de crecimiento aceptable. Se les explica que el tratamiento puede posibilitar una talla final normal y que es un tratamiento seguro, y se les informa de los efectos secundarios descritos en la bibliografía.

Además, tras decidir seguimiento en la consulta de endocrinología pediátrica y cinco meses después, con una velocidad de crecimiento de 4 cm/año ( $p < 3$ ) y la talla  $-3,52$  DE, se vuelve a ofrecer el tratamiento con GH, enfatizando los beneficios del tratamiento a una edad precoz. La recomendación es de nuevo rechazada por la madre, sin exponer motivos razonados para su negativa; sólo refiere que 'su hijo es normal, que no le pasa nada por ser bajo, como tampoco le ha pasado al padre'. Para iniciar el tratamiento es preciso el consentimiento de ambos progenitores y se llega al consenso con ambos de volver a valorarlo al año.

A los 5 años y 6 meses, el niño sigue presentando una talla  $-3,51$  DE con una velocidad de crecimiento en el p3-10 y un retraso de la maduración ósea de dos años. Dada la persistencia de talla baja con antecedente de pequeño para la edad gestacional no recuperador, se vuelve a informar de la indicación de iniciar dicho tratamiento y de que, cuanto más tarde se inicie, menores serán las posibilidades de alcanzar la talla genética. El padre en ese

momento acepta y exige el tratamiento dada la mala evolución del crecimiento; la madre sin embargo, solicita un tiempo para pensar su decisión.

Al mes de la anterior visita acuden ambos padres a consulta y refieren haberse puesto de acuerdo en aceptar el tratamiento. Tras valorarlo en el equipo de endocrinólogos del hospital, se realiza el consentimiento informado y se inicia el tratamiento con GH a los 5 años y 9 meses de edad con la dosis indicada. La evolución del crecimiento en este tiempo ha sido buena, y a los 2,5 años de tratamiento se sitúa en una talla -2,3 DE.

### Tratamiento con hormona de crecimiento en la infancia. Antecedentes y seguridad de ésta

La GH, o somatotropina, es una hormona sintetizada en la hipófisis anterior. Su principal función fisiológica la ejerce en el hueso y en el tejido conectivo, donde estimula la síntesis de colágeno y la actividad de condroblastos y condrocitos a través de la acción de la IGF-1. El objetivo principal del tratamiento con GH durante la infancia y la adolescencia es promover una talla normal, pero también tiene importantes funciones metabólicas: produce un balance nitrogenado positivo, favorece la síntesis proteica y el crecimiento muscular, permite la disponibilidad de sustratos (lipólisis y glucogenólisis), aumenta la densidad mineral ósea y mejora la función cardíaca<sup>6</sup>. A partir de la introducción de la GH recombinante humana en 1985, muchos niños con una alteración del crecimiento mejoraron su estatura con este tratamiento. La indicación principal para el tratamiento con GH sigue siendo la deficiencia de GH en niños o adultos. Sin embargo, su uso ha evolucionado con el tiempo y se han aprobado nuevas indicaciones. Además de la deficiencia de GH, las indicaciones pediátricas actuales en nuestro país incluyen el síndrome de Turner, la talla baja en niños que nacieron pequeños para su edad gestacional, el síndrome de Prader-Willi, la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Noonan y la talla baja por deficiencia del gen *SHOX*<sup>6</sup>.

Los acontecimientos adversos graves relacionados con la GH son poco frecuentes, especialmente con las dosis aprobadas en la actualidad, aunque en un pequeño número de pacientes se han notificado casos de hipotiroidismo subclínico, hipertensión intracraneal benigna, escoliosis y deslizamiento de la epífisis femoral<sup>7</sup>. Ha sido motivo de preocupación la posible asociación entre el tratamiento con GH y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, así como la aparición de neoplasias en pacientes que ya presentaban factores de riesgo<sup>8</sup>.

Los resultados a largo plazo y la seguridad del tratamiento con GH se han documentado en grandes

registros internacionales, como el Kabi International Growth Study<sup>9</sup>, el National Cooperative Growth Study y el Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS)<sup>10</sup>. Además, es importante conocer los datos específicos de cada país para evaluar la efectividad y la seguridad de la práctica clínica, y los protocolos de tratamiento en relación con la información global<sup>11</sup>.

Los resultados del GeNeSIS<sup>10</sup> indican que el perfil de riesgo-beneficio en el tratamiento con GH es favorable. En comparación con los registros de la población general, los pacientes tratados con GH en el GeNeSIS no tenían un mayor riesgo de mortalidad temprana, excepto los pacientes con neoplasias malignas previas, ni un mayor riesgo de cánceres primarios por cualquier causa. Los pacientes tratados con GH en el GeNeSIS tenían un mayor riesgo de diabetes mellitus de tipo 2, pero la mayoría de estos pacientes tenía factores de riesgo de diabetes. Además, no se observaron casos de ictus hemorrágico en pacientes sin factores de riesgo significativos. Aunque los datos del GeNeSIS son tranquilizadores en general, los hallazgos de seguridad específicos enfatizan la necesidad de monitorizar a los pacientes tratados con GH para detectar anomalías en el metabolismo de la glucosa y a los que tienen antecedentes de neoplasia previa e irradiación para el desarrollo de neoplasias posteriores<sup>10</sup>.

### Argumentación bioética en el rechazo de tratamientos en menores

Todo lo que redunde en el mejor interés del menor en construcción y la protección de sus derechos fundamentales va más allá de las preferencias personales de sus padres o tutores, o de los médicos que los atienden. La aplicación práctica de los principios éticos en relación con los menores pasa ineludiblemente por la búsqueda del interés superior del menor. Es un criterio ético y legal que nos va a servir para tomar todo tipo de decisiones en la asistencia a los menores. Se trata de un concepto clave y un criterio interpretativo que hemos de tener siempre presente. Es un pensamiento que engloba a todos los principios éticos: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia, y, al mismo tiempo, es un principio legal, ya que se recoge en la normativa reguladora de los menores. En caso de concurrir cualquier otro interés legítimo junto con el interés superior del menor, deberán priorizarse las medidas que respeten también los otros intereses legítimos. Pero, si no pueden respetarse todos, primará el interés superior del menor sobre cualquier otro interés legítimo<sup>12</sup>.

El rechazo al tratamiento pone en juego dos valores muy importantes: por una parte, el respeto a la autonomía; y, por otra, el respeto al valor vida y al valor

salud, pero ninguno de ellos posee un valor absoluto que justifique que deba prevalecer necesariamente en cualquier circunstancia.

El principio de autonomía permite aceptar o rechazar un determinado tratamiento y se concreta en el consentimiento informado, que constituye la garantía del derecho a rechazar el tratamiento médico como expresión de la integridad corporal<sup>13</sup>.

Para considerar a una persona autónoma para tomar esa decisión concreta, es necesario que esté libre de coacción y que sea competente. Evaluar la competencia de un menor es complejo y requiere valorar el grado de madurez, la gravedad de la decisión, la reparabilidad o irreparabilidad de las consecuencias de la decisión, y tener en cuenta las circunstancias y el contexto en el que se toma la decisión<sup>14</sup>.

En la toma de decisiones con el menor es importante no sólo la valoración de la competencia, sino tener en cuenta otros factores, como la gravedad de la decisión. A mayor riesgo, mayor será la madurez exigida, mientras que, en decisiones de bajo riesgo, la madurez necesaria será menor<sup>13</sup>.

En menores no competentes, el consentimiento informado es por representación, es decir, responsabilidad de padres o tutores, y su principio rector es el mejor interés del menor, pero hay que permitirle ejercer sus derechos fundamentales tan pronto como tenga capacidad de hacerlo y respetar sus opiniones, preferencias y valores en la medida que no resulten contrarias al mejor interés; es decir, hay que protegerlo cuando su vida se pone en peligro. Cuando el mejor interés del menor elegido por los padres y por los profesionales no coinciden, y sobre todo en circunstancias vitales o extraordinarias, se puede considerar cuestionable la idoneidad de los representantes, sobre todo si contradicen los deseos conocidos del paciente o no representan el mejor interés del menor, sino el de la familia o un colectivo determinado. Esta circunstancia supone una excepción al consentimiento informado por representación y los profesionales pueden acudir al juez, después de consultar, si es posible, al comité de ética asistencial de referencia<sup>14</sup>.

Cada persona es única, con una biografía propia, con unas expectativas y una manera singular de entender su vida. En este constructo desempeña un papel primordial el conocer la información relevante del entorno propio y personal relativo a la salud para abordar el problema que se está tratando<sup>14</sup>.

Promover al máximo la autonomía, desde una actitud de respeto por nuestros pacientes, no es exclusivo de etapas más tardías, como la adolescencia. Ya desde muy pequeños debemos hacerles conocedores de datos clínicos, en la medida de su en-

tendimiento, e implicarles progresivamente en la toma de decisiones relativas a su salud, para que en etapas posteriores especialmente difíciles, como es el caso de la adolescencia, se facilite su participación de forma coherente con su escala de valores. De esta forma podrán ser partícipes del proceso al que son sometidos en toda su extensión, y condición *sine qua non* conocer la causa que originó la intervención en su salud<sup>15</sup>.

## Fundamentación legal

Tras la reforma en 2015 de la Ley 41/2002, podemos destacar tres conceptos relevantes<sup>16</sup> (Tabla 1)<sup>17</sup>.

El criterio objetivo de edad (16 años) ahora se completa con un criterio subjetivo (madurez real) que permitiría que fuera atendida la decisión de menores de 16 años, teniendo en cuenta la madurez real del menor, el contexto de la toma de decisión y sus riesgos.

La mayoría de edad sanitaria a los 16 años no opera cuando concorra un grave riesgo para la vida o salud del menor.

Los representantes del menor han de actuar siempre en el mejor interés del menor, pudiendo adoptar el médico una decisión a favor de dicho mejor interés cuando la que pretendan adoptar los padres sea contraria a éste. Cuando haya urgencia, puede considerarse como 'mejor interés' la debida salvaguarda de su vida o salud, amparada por el estado de necesidad, aun en contra de la voluntad de los padres.

## Problemas éticos que plantean los casos clínicos

Los problemas éticos son conflictos de valores y nos enfrentan a la pregunta: ¿qué debo hacer? Para analizar estos conflictos hay que identificar los valores que entran en juego y diferenciarlos de prejuicios y creencias, y es importante no caer en el error clásico de considerar inmaduros o incapaces de tomar decisiones a las personas que tengan un sistema de valores distinto del nuestro<sup>1</sup>. Para la resolución de los conflictos éticos proponemos el método deliberativo del profesor Diego Gracia (Tabla 2)<sup>1</sup>. La deliberación busca analizar los problemas en toda su complejidad. Eso supone ponderar tanto los principios y valores implicados como las circunstancias y consecuencias del caso. Esto permitirá identificar todos o, al menos, la mayoría de los cursos de acción posibles. El proceso de deliberación exige la escucha atenta (la angustia no deja, por lo general, escuchar al otro, precisamente porque se tiene miedo de lo que pueda decir), el esfuerzo por

**Tabla 1.** Marco y conceptos jurídicos en el ámbito de la asistencia a menores de edad (2020). (Adaptado de Pina-Camacho et al<sup>17</sup>.)

<b>1.1. Principios jurídicos</b>
<b>Principio de mejor interés del menor:</b> los actos asistenciales y las decisiones de los progenitores deben ir siempre dirigidas al mejor interés del menor, con respeto a su dignidad
<b>Principio de buena fe:</b> presunción legal de que el progenitor 'solicitante' de atención que actúa sin el otro (progenitor 'ausente', si también ostenta la patria potestad) lo hace en el mejor interés del menor, habiendo informado al otro y con el consentimiento del otro (es su deber). Debe ser, sin embargo, mínimamente contrastado por el facultativo en la primera atención
<b>1.2. Código Civil español</b>
<b>Patria potestad:</b> derechos y deberes que los progenitores tienen en relación con sus hijos menores de edad no emancipados hasta los 18 años. No definida por situación de convivencia con el menor. Otorga derechos y deberes en materia de información y derecho a consentir por representación en materia de salud
<b>Guarda y custodia:</b> cuidado y asistencia cotidiana de los menores. Definida por la situación de convivencia
<b>1.3. Ley 26/2015, de Protección a la Infancia y Adolescencia, que modifica la Ley 41/2002, de Autonomía del Paciente</b>
<p>Información a los progenitores y consentimiento por representación: punto de corte, 16 años*</p> <p>&lt; 16 años: deciden los progenitores siempre</p> <p>≥ 16 años: decide el menor siempre, excepto</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- actos ordinarios con capacidad para consentir mermada (estado físico o psíquico)</li> <li>- actos de grave riesgo para la salud actos trascendentes/extraordinarios ensayos clínicos, interrupción voluntaria de embarazo y reproducción asistida</li> </ul> <p>* La Ley 41/2002 estipulaba que el 'menor maduro', de entre 12 y 16 años, no necesitaba consentimiento por representación, e incluso en situaciones de grave riesgo se informaba a los progenitores y su opinión se tenía en cuenta, pero decidía siempre el menor. La Ley 26/2015 indica que hasta los 16 años, en cualquier acto sanitario, siempre (incluso en asistencias a quienes la Ley 41/2012 denominaba 'menor maduro') se debe recabar el consentimiento por representación de los progenitores, todo ello teniendo en cuenta siempre la opinión del menor y su madurez como para ser tenido en cuenta</p>

**Tabla 2.** Método deliberativo para análisis de casos clínicos. (Adaptado de Diego Gracia<sup>1</sup>.)

<b>Análisis de los hechos</b>
Presentación del caso clínico
Análisis y aclaración de los aspectos clínicos del caso
<b>Análisis de los valores</b>
Identificación de los problemas éticos del caso
Elección del problema ético principal
Identificación de los valores en conflicto
Identificación de los cursos extremos de acción
Árbol de cursos intermedios de acción
<b>Análisis de los deberes</b>
Elección del curso de acción
Pruebas de consistencia: legalidad, publicidad y tiempo
Decisión final

comprender la situación objeto de estudio, el análisis de los valores implicados, la argumentación racional sobre los cursos de acción posibles y los cursos óptimos<sup>18</sup>.

¿Pueden los padres o representantes legales de los menores rechazar un tratamiento a un menor cuan-

do está correctamente indicado? ¿El consentimiento por representación es absoluto o tiene límites?

Los padres son quienes mejor conocen las necesidades y deseos de sus hijos, y definen el contenido de beneficencia, pensando en el interés superior del menor, pero no deben nunca actuar de modo maleficente. Por ello, sus decisiones no deben considerarse plenas e irrevocables. La decisión adoptada por los padres o tutores debe ser siempre a favor del menor, respetando su dignidad y autonomía<sup>19</sup>.

Como pediatras, debemos promover que los niños reciban la protección y los cuidados (tratamientos) que su condición exige, evitando dañarlos. En nuestro caso, para que el niño alcance una talla normal, precisa el tratamiento con GH y, si no se le administra, su talla final puede verse afectada, llegando a veces a condicionar su vida.

Los tres casos planteados tienen en común la negativa ante un tratamiento que médicamente está indicado. Se establece un conflicto ético entre el mejor interés del menor (que crezca bien) y la decisión de los padres. Habría que evaluar los condicionantes que llevan a los padres a rechazar el tratamiento. En caso de que fuera por creencias acerca de los efectos secundarios en la terapia con hormonas, deberemos aportar toda la información precisa

para que se tome la mejor decisión posible. Es importante analizar por qué están actuando de ese modo. La gravedad de la decisión la debemos valorar en función del riesgo-beneficio y la proporcionalidad de la decisión; cuanto más grave sea la decisión, mayor debe ser el nivel de competencia exigido a la persona.

¿Debemos respetar la decisión de los tutores/representantes legales? ¿Y hasta cuándo?

El rechazo del tratamiento con GH en los casos planteados por deficiencia de *SHOX* o por pequeño para la edad gestacional no supone un riesgo vital, y el problema va a ser una baja talla a lo largo de su infancia que condicionará, probablemente, la talla adulta.

En los tres casos presentados, la edad cronológica es temprana, por lo que el tratamiento que se propone podría iniciarse más tarde sin gran perjuicio para la talla final del niño. Esta actitud permitiría mejorar el proceso comunicativo con los padres y el paciente, de manera que puedan asimilar mejor los pros y los contras de tratar o no tratar, y tener mayor seguridad al tomar la decisión después de ver la evolución del crecimiento del menor.

Otra situación clínica diferente sería la de los pacientes con hipopituitarismo congénito; en estos casos, la terapia sustitutiva hormonal, incluyendo el tratamiento con GH, es necesaria y urgente, y aceptar un rechazo de los padres o tutores legales implica una mala praxis y puede ser maleficente para el menor.

Lo idóneo sería reevaluar, con una actitud empática, receptiva, conciliadora y paciente por parte del médico. Es importante estar atentos a la evolución clínica e insistir en los cambios que pueden condicionar un cambio de visión de los responsables del menor.

¿Cuándo deberíamos acudir al juez? ¿Es correcto respetar la decisión de rechazo al tratamiento de los representantes legales del menor por miedo a los efectos secundarios cuando el beneficio está relacionado con aspectos físicos como la mejora de la talla final?

Hay que intentar ofrecer opciones conciliadoras entre los representantes legales y los médicos responsables para lograr el interés superior del menor. Si no se consiguen, un curso de acción intermedio podría ser buscar asesoramiento en el comité de ética asistencial del hospital; si no se soluciona, y sólo como última vía, se acudirá a los tribunales si la negativa de los padres al tratamiento del menor supone un perjuicio grave para su salud y su calidad de vida, pero siempre se deben buscar antes todas las posibles acciones y, como último recurso, llegar al curso extremo de acción.

La intervención del Estado se justifica y debe limitarse a los casos en que los padres exponen a los hijos ante un riesgo potencial de daño (tanto físico como emocional) producido al privarlos de las necesidades básicas. En resumen, el Estado debería intervenir en los siguientes casos:

- En una emergencia en la que la decisión de los padres pone en riesgo la vida del menor. En caso de emergencia extrema, los médicos tienen la facultad de actuar en beneficio del paciente, aun sin la autorización de los padres. Esto se denomina 'privilegio terapéutico' y es una excepción al consentimiento informado.
- Si la terapia propuesta no es experimental, arriesgada o tóxica, y no tiene efectos adversos que puedan ser graves.
- Si los médicos demuestran con sólida evidencia científica que el tratamiento propuesto tendrá un alto índice de éxito.
- Si el resultado y el beneficio final son significativamente superiores a la opción propuesta por los padres (en este caso, la opción de los padres era no tratar).

La legislación vigente marca en qué situaciones/actos sanitarios es necesario informar y recabar el consentimiento de los que ostentan la patria potestad, y más concretamente cuándo es necesario implicar a ambos progenitores. En el artículo de Pina-Camacho et al<sup>17</sup> se presenta un protocolo de actuación con los diferentes niveles de conflicto que pueden plantearse en la práctica clínica y las diferentes recomendaciones asistenciales para cada uno de ellos. Este protocolo ha sido elaborado por psicólogos y psiquiatras que atienden a menores y supervisado por otros profesionales, como pediatras, cirujanos pediátricos, trabajadores sociales y profesionales del derecho, entre otros, y ha recibido el aval del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid. Es aplicable a cualquier actuación con menores llevada a cabo por facultativos en el ámbito asistencial, incluyendo la evaluación (física o psicopatológica, o realización de pruebas diagnósticas invasivas) y la intervención (prescripción de tratamientos médicos, intervenciones quirúrgicas o tratamientos psicoterapéuticos, entre otros), y puede ser una guía en la actuación en estas situaciones<sup>17</sup>.

La función del Estado es la no maleficencia, y la de la familia es la beneficencia, y por ello la intervención del primero debe ser el último recurso. En los casos descritos en este artículo, dado que la negativa al rechazo al tratamiento no supone un riesgo vital, no estando exento de posibles efectos adversos, sería conveniente respetar la decisión de los padres y no acudir al juez, estableciendo una ade-



cuada comunicación con los padres y tutores legales, y continuar el seguimiento del paciente, aunque no inicie el tratamiento.

### Recomendaciones finales

Es necesario en cualquier caso una escucha activa a los padres y mantener una comunicación bidireccional para llegar a un entendimiento, y proceder en el interés superior del menor. Además, tenemos que estar seguros de que lo que se ha transmitido se ha entendido bien y se ha asimilado; hay que dejar tiempo a la reflexión y dar siempre la opción abierta de continuar el seguimiento del paciente en consulta.

La comunicación es clave en todo el proceso de relación clínica, de ahí la responsabilidad de formarnos y mejorar nuestras habilidades de comunicación de modo que la relación clínica tenga más calidad y calidez. El acto de informar requiere disponer de tiempo suficiente y de un espacio adecuado. En ocasiones, la sobrecarga de trabajo es uno de los obstáculos para que dicha comunicación sea satisfactoria para ambos interlocutores. No podemos excusarnos diciendo que no hay suficiente tiempo; habrá que analizar cómo nos organizamos y cómo administramos los recursos, entre ellos el tiempo. Argumentar y defender las prioridades nos ayudará a los cambios que consideremos necesarios en nuestra práctica diaria<sup>20</sup>. El tiempo dedicado a escuchar a nuestros pacientes y a sus representantes legales debe ser valorado como un acto clínico muy importante que requiere formación y experiencia.

En caso de que no sea posible un acuerdo y el interés superior del menor se vea dañado, el siguiente paso para solucionar el conflicto sería solicitar asesoramiento al comité de ética asistencial para encontrar los cursos de acción intermedios; y, si no, en algunos casos concretos, llegar finalmente a la vía judicial como última opción. Es importante recalcar que no se debe abandonar nunca al paciente, y hay que garantizarle su asistencia y ofrecerle un entorno seguro.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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/>).

### Bibliografía

1. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. En Gracia D, Júdez J, eds. Ética en la práctica clínica. Madrid: Editorial Triacastela; 2004. p. 21-35.
2. Carrascosa A. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2011;2 Suppl(1):59-62.
3. Rappold G, Blum W, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet 2007; 44: 306-13.
4. Ferrández Longás A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. Pediatr Endocrinol Rev 2005; 2 (Suppl 4): S423-62.
5. Ministerio de Sanidad. Criterios para la utilización racional en niños de la hormona de crecimiento. URL: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios\\_HC\\_IGF1\\_Ninos\\_febrero\\_2023.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios_HC_IGF1_Ninos_febrero_2023.pdf). Fecha de última consulta: 10/07/2023.
6. Gómez AL. Controversias en el tratamiento con hormona del crecimiento en la talla baja idiopática. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2018; 9: 59-63.
7. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. Pediatrics 2017; 29: 466-71.
8. 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: 4210-17.
9. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopadopolou E, Ibáñez L, Carlsson M, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: results from the full KIGS cohort. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: 3287-301.
10. Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, Cummings E, Deal CL, Hasegawa T, et al. Safety outcomes during pediatric GH therapy: final results from the prospective GeNeSIS observatio-



- nal program. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 379-89.
11. Stochholm K, Kiess W. Long-term safety of growth hormone-A combined registry analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 515-28.
  12. Riaño I. Implicaciones bioéticas en la atención al adolescente. En Hidalgo Vicario MI, Rodríguez Molinero L, Muñoz Calvo MT, eds. *Medicina de la adolescencia. Atención integral*. Madrid: Editorial Ergón; 2020. p. 41-7.
  13. Sánchez Jacob M, Tasso Cereceda M, Martínez González C, de Montalvo Jääskeläinen 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. Comité de Bioética de la AEP. *An Pediatr (Barc)* 2017; 87: 175.e1-6.
  14. Guadarrama-Orozco JH, Garduño J, Vargas G, Viesca C. Consentimiento informado y rechazo de los padres al tratamiento médico en edad pediátrica. El umbral de la tolerancia médica y social. Parte I. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2015; 72: 208-14.
  15. De Montalvo Jääskeläinen F. La autonomía de voluntad del menor en el ámbito sanitario. En Gascón Abellán M, González Carrasco MC, Cantero Martínez J, eds. *Derecho sanitario y bioética. Cuestiones actuales*. Tirant lo Blanch 2011 (407-458).
  16. De Montalvo Jääskeläinen F. La capacidad del menor en el ámbito del tratamiento médico: problemas de autonomía e intimidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016; 7: 6-11.
  17. Pina-Camacho L, Vidal J, Picouto MD, Justo Ortiz E, De Montalvo Jääskeläinen, F, Moreno C, et al. Atención a menores con progenitores en conflicto en materia de información y consentimiento relativos a la salud de los hijos. Protocolo asistencial en el contexto de la legislación vigente. *An Pediatr* 2020; 94: 338.e1-7.
  18. Júdez J. La deliberación moral. El método de la ética clínica. *Med Clin* 2001; 117: 18-23.
  19. Simón Lorda P. La capacidad de los pacientes para tomar decisiones: una tarea todavía pendiente. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2008; 28: 325-48.
  20. Riaño I. La madurez del adolescente para tomar decisiones sanitarias: de la teoría a la práctica. *Adolescere* 2021; IX: 108-15.

# Características clínicas de pacientes pediátricos españoles con trastorno de conducta alimentaria tras el impacto de la pandemia de la COVID-19

## Clinical characteristics of Spanish pediatric patients with eating disorders following the COVID-19 pandemic

María Jordano<sup>1</sup>, Lorena Cuadrón<sup>2,3</sup>, M<sup>a</sup> Angeles Alarcón<sup>4</sup>, Katherine Flores-Rojas<sup>4,5</sup>, Gloria Bueno-Lozano<sup>2,3,6,7</sup>, Mercedes Gil-Campos<sup>1,4,5,6</sup>

<sup>1</sup> *Pediatría. Universidad de Córdoba (España)*

<sup>2</sup> *Pediatría. Universidad de Zaragoza. Grupo de investigación GENUUD (España)*

<sup>3</sup> *Pediatría. HCU Lozano Blesa de Zaragoza (España)*

<sup>4</sup> *Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía (España)*

<sup>5</sup> *Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC) (España)*

<sup>6</sup> *Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. CIBEROBN (España)*

<sup>7</sup> *Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) (España)*

### Resumen

**Introducción.** Las alteraciones en la conducta alimentaria (TCA) en pediatría parecen estar aumentando en relación con la pandemia de la COVID-19.

**Objetivos.** Evaluar el perfil clínico de pacientes pediátricos con TCA, considerando el confinamiento por la COVID-19 como un factor predisponente.

**Métodos.** Es un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos diagnosticados de TCA durante el confinamiento por la COVID-19 remitidos a dos hospitales españoles de tercer nivel.

**Resultados.** Se atendió a 59 pacientes con TCA, 15 en el Hospital Reina Sofía de Córdoba y 44 en el Hospital Lozano Blesa de Zaragoza, entre marzo y junio de 2020. La proporción de niñas/niños diagnosticados de TCA fue de 97/3%. El rango de edad osciló entre los 8 y los 17 años. El 33,3% de Córdoba y el 80% de Zaragoza estaban en un percentil de peso inferior a 10. La pérdida de peso medio fue de 13 kg. Destaca un paciente con derrame pericárdico grave. El 80% presentó ansiedad y el 46,7%

depresión en Córdoba, y en Zaragoza, el 46,7 y el 4,5%, respectivamente. Casi la totalidad de los pacientes presentó recuento de calorías, y miedo a la ganancia de peso y a la distorsión de la imagen corporal. Todos recibieron tratamiento personalizado multidisciplinar. La mitad precisó suplementación nutricional y el 90% necesitó tratamiento farmacológico. La mitad de la muestra requirió hospitalización.

**Conclusión.** Durante la pandemia de la COVID-19 ha aumentado la prevalencia de TCA en pacientes pediátricos con una rápida progresión, diagnosticándose en peor estado de salud. Es esencial la formación y el desarrollo de circuitos multidisciplinarios que permitan un diagnóstico precoz y atención más eficiente.

**Palabras clave:** *Anorexia nerviosa. COVID-19. infancia. Trastorno de la conducta alimentaria.*

### Abstract

**Introduction.** With the arrival of COVID-19 the number of cases of eating disorders has increased.

**Objectives.** To evaluate the clinical profile of patients with eating disorders (ED) by analyzing the triggering factors and highlighting confinement during the COVID-19 pandemic.

**Correspondencia:**  
Pediatría, España  
E-mail: mgbuenol@unizar.es  
E-mail: gbuenaoloz@yahoo.es

**Methods.** This research consisted in a retrospective study of pediatric patients diagnosed with ED during the COVID-19 pandemic and referred to two Spanish tertiary hospitals.

**Results.** A total of 59 pediatric patients with severe ED, 15 in the Reina Sofía Hospital in Córdoba and 44 patients in the Lozano Blesa Hospital in Zaragoza (Spain), were attended to between the confinement in March and June 2020. The majority of the patients were females (96%), and 3% were males. The average age range was between 8 and 17 years. Data showed that 33.3% of those from Córdoba and 80% of cases in Zaragoza had a weight below percentile 10. The average weight loss was 13 kg. We highlight the case of a patient with pericardial effusion. In Córdoba, 80% showed symptoms of anxiety and 46.7% manifested signs of depression, while the figures in Zaragoza were 46.7% and 4.5%, respectively. Calorie count, fear of gaining weight, and body image distortion were present in almost all the patients. All of them received comprehensive personalized treatment. Half of the patients needed nutritional supplements and 90% required pharmacological treatment. Approximately half of the cases were hospitalized.

**Conclusion.** During the confinement due to COVID-19, the prevalence of eating disorders in pediatrics increased with a rapid progression that developed into a worse state. It is necessary to increase attention by multidisciplinary teams and to achieve an early diagnosis and more efficient care.

**Key words:** *Anorexia nervosa. Childhood. COVID-19. Eating disorders.*

## Introducción

Las alteraciones en la conducta alimentaria (TCA) en pediatría parecen estar aumentando en relación con la pandemia de la COVID-19. Su diagnóstico se basa en tres criterios principales: ingesta oral reducida e inferior a los requerimientos a pesar de un bajo peso para la edad, sexo y estado de salud, miedo intenso a recuperarlo y alteración de la percepción de la imagen corporal. El retraso puberal y la amenorrea primaria y/o secundaria suelen estar presentes en las formas más graves o evolucionadas<sup>1</sup>.

La pandemia mundial de la COVID-19 ha tenido un profundo impacto en la población española, en la situación económica, social y sanitaria, lo que ha provocado un aumento significativo en el número de casos de trastornos mentales y, en especial, de las TCA en niños y adolescentes<sup>2,3</sup>. El confinamiento, el distanciamiento social y el aislamiento preventivo (cuarentena) dieron lugar a cambios en la actividad habitual y en el estilo de vida de la población, así como en la actividad física<sup>4</sup>. Esto, unido al cierre de los centros

escolares, a la restricción de realización de actividad física al aire libre, a la prohibición de establecer relación con sus iguales, a la frustración y a los conflictos de convivencia familiar y a los cambios de hábitos alimentarios con tendencia al aumento de consumo de alimentos de mayor contenido en azúcares y grasa<sup>5</sup>, parece haber tenido un impacto negativo en el bienestar psicológico de los menores<sup>6-8</sup>.

Además del aumento de incidencia, la falta de acceso a salud mental ha podido agravar la situación psiquiátrica, incluyendo síntomas de depresión, ansiedad y estrés postraumático<sup>9,10</sup>. En los casos previamente diagnosticados de TCA, generalmente en estudio en adultos, se detectaron un deterioro y agravamiento de los síntomas, comorbilidades psiquiátricas, así como un aumento en las recaídas<sup>11</sup>, incluso usando modalidades de terapia basadas en la telemedicina<sup>12</sup> o priorizando el entrenamiento familiar a través de centros de ayuda especializados<sup>13</sup>.

El interés del presente estudio, por tanto, se basa en conocer la situación de gravedad en la que se encontraban los pacientes pediátricos diagnosticados de TCA de tipo anorexia nerviosa durante la pandemia, contribuyendo a describir la magnitud del impacto de la COVID-19 en esta patología y grupo vulnerable. Es importante identificar de manera precoz las variables que puedan afectar al bienestar de la población infantil, considerando los factores que han contribuido al desarrollo de determinadas patologías como los TCA en etapas tan tempranas de la vida. Los objetivos de este trabajo son evaluar el perfil clínico de pacientes pediátricos de dos hospitales españoles de tercer nivel con TCA, analizando los factores desencadenantes y destacando el confinamiento por la pandemia por la COVID-19.

## Metodología

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo en 59 pacientes pediátricos diagnosticados de TCA durante el tiempo de pandemia de la COVID-19, de marzo de 2020 hasta junio de 2020, remitidos a dos hospitales de tercer nivel debido a su gravedad. Se estudiaron las características demográficas, antropométricas y clínicas, además de otras características relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento.

Como criterios de inclusión se determinaron: todo paciente menor de 18 años con criterio diagnóstico de TCA descrito en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición*, y que su primera visita estuviera registrada entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de junio de 2020 en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y/o en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza con historia clínica documentada.

Como criterios de exclusión se determinaron: todo paciente mayor de 18 años, paciente cuya primera visita no estuviera registrada entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de junio de 2020, y paciente con deterioro cognitivo diagnosticado.

Los datos de los pacientes se obtuvieron mediante las bases de datos anonimizadas de ambos hospitales. El seguimiento de los eventos lo realizaron varios pediatras mediante la historia médica digital.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables clínicas consideradas, destacando las demográficas, las antropométricas, las analíticas, las psicológicas y las referidas a comorbilidades, entre otras. Las variables cuantitativas se muestran como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias absolutas y relativas. Se estimó el intervalo de confianza al 95% de seguridad. Para el análisis bivalente se utilizaron los test paramétricos y no paramétricos oportunos en función de que los datos se distribuyeran normalmente o no lo hicieran. La normalidad se comprobó mediante el test de Shapiro-Wilk. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para comparar las variables categóricas se realizaron las pruebas estadísticas basadas en el estadístico  $\chi^2$ . Los contrastes fueron bilaterales y se consideraron como significativos en los que  $p$  era  $< 0,05$ . Los datos se recogieron, procesaron y analizaron con el programa estadístico SPSS v. 28.

## Resultados

El número de niños con TCA seguidos en los hospitales pediátricos del estudio durante la pandemia de la COVID-19 desde el confinamiento de marzo de 2020 hasta junio de 2020 fue de 15 en el hospital de Córdoba y de 44 en el hospital de Zaragoza, con edades comprendidas entre los 8 y los 17 años (Tabla 1); el 77% de ambos grupos era menor de 15 años en la primera visita, y el 10%, menor de 12 años, con una edad media entre 13 y 14 años. La proporción de niños y niñas fue similar en ambos grupos: el 93,3% de niñas diagnosticadas de TCA de Córdoba y el 97,7% de niñas diagnosticadas de TCA en Zaragoza ( $p = 0,447$ ).

El 33,3% de los pacientes derivados al hospital de Córdoba estaba en un percentil de peso inferior a 10, mientras que en el de Zaragoza fue del 79,9%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la pérdida de kilos de peso antes de la primera consulta en los pacientes de ambos centros, que fue de unos 13 kg en un rango de tiempo de siete meses y llegaron a la primera consulta con un índice de masa corporal (IMC) en rango bajo de peso (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes del estudio con trastorno de conducta alimentaria en la primera consulta.

Características	Grupo de Córdoba	Grupo de Zaragoza	$p$
Edad (años)	13,13 (2,23)	14,41 (1,83)	0,032
Niñas/niño (número absoluto)	14/1	43/1	
Pérdida de peso (kg)	13 (6,98)	13,11 (6,27)	0,917
IMC	16,55 (2,71)	15,59 (1,9)	0,003

Valores expresados en media y desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.  $p$ : significación estadística.

En relación con la identificación de la causa de inicio de su interés por la pérdida de peso, en el grupo de Córdoba, el 66,7% identificó la percepción subjetiva de sobrepeso en los pacientes como desencadenante principal y el 33,3% lo atribuyó a otras causas. En Zaragoza, el 40,9% también identificó dicha percepción de obesidad como causante principal de este trastorno; sin embargo, en el 59,1% no se encontró un desencadenante identificable. Algunos pacientes indicaron la posible contribución de las redes sociales al desarrollo de TCA sin poder establecerlo como causa desencadenante. Prácticamente todos los pacientes de ambos grupos iniciaron la restricción de ingesta en esta etapa, la aumentaron progresivamente y llegó a ser patológica entre tres y seis meses después.

Respecto al recuento de calorías, el miedo a la ganancia de peso y la distorsión de la imagen corporal, no pudimos establecer diferencias estadísticamente significativas, ya que casi la totalidad de los pacientes de ambos grupos presentó estas características. Además, también en ambos grupos de niños se detectó que aproximadamente la mitad de los pacientes tenía conciencia de la enfermedad cuando se les diagnosticó (Tabla 2).

También hubo resultados similares en ambos grupos respecto a alteraciones en parámetros hematológicos (Tabla 3), con anemia, leucopenia (neutropenia relativa y linfocitosis), trombocitopenia y disminución de los niveles de fibrinógeno en algunos casos. El 10% presentó anemia leve, con valores de hemoglobina menores de 12 g/dL. De forma similar ocurrió con algunas alteraciones bioquímicas, pero sí destacaron ferropenia, valores de ferritina altos, valores de transferrina bajos, hipercolesterolemia y/o alteraciones hidroelectrolíticas. Estas últimas se asociaron a deshidratación por falta de ingesta de líquidos en el ingreso. En nuestro estudio no ha habido casos de síndrome de realimentación ni encefalopatía de Wernicke. En relación con los

**Tabla 2.** Porcentaje de pacientes del estudio con trastorno de conducta alimentaria en primera consulta con síntomas cardinales.

Características en primera consulta	Grupo de Córdoba	Grupo de Zaragoza	p
Restricción de ingesta	100%	97,7%	1
Recuento de calorías	93,3%	65,9%	0,084
Miedo a la ganancia de peso	100%	93,2%	0,564
Distorsión de la imagen corporal	93,3%	93,2%	1
Conciencia de la enfermedad	40%	43,2%	0,672

Valores expresados en porcentaje válido y significación estadística, se han aplicado pruebas de significación estadística con  $\chi^2$ . p: significación estadística.

**Tabla 3.** Alteraciones bioquímicas en muestras sanguíneas de los pacientes del estudio con trastorno de conducta alimentaria.

Características bioquímicas	Media (DE)	Rango de normalidad
Hemoglobina (g/dL)	13,58 (1,14)	12-16 g/dL
Colesterol total (mg/dL)	193 (45,28)	140-220 mg/dL
Neutrófilos ( $\times 10^9/L$ )	2,29 (1,05)	1,9-8,00 $\times 10^9/L$
Linfocitos ( $\times 10/L$ )	2,26 (1)	0,9-5,2 $\times 10/L$
Plaquetas ( $\times 10/L$ )	207 (52,17)	130-450 $\times 10/L$

DE: desviación estándar.

parámetros hormonales, se detectaron niveles disminuidos de estradiol  $< 12$  pg/mL, testosterona, hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante y prolactina en las niñas con amenorrea o que no habían iniciado la menarquia: el 95,3% en el grupo de Zaragoza y el 71,4% en el grupo de Córdoba ( $p = 0,027$ ). En relación con las comorbilidades médicas, destacamos un paciente varón con derrame pericárdico grave.

Respecto a las comorbilidades psiquiátricas asociadas al TCA, se evaluaron la ansiedad, la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo.

La mayoría de los pacientes de Córdoba presentó ansiedad (80%) y la mitad presentó cuadros de depresión mayor (46,7%); mientras que, en el grupo de Zaragoza, estas comorbilidades presentaron una incidencia menor de ansiedad (46,7%) y de depresión (4,5%) ( $p = 0,001$ ). Dos pacientes de Córdoba y uno de Zaragoza presentaron trastorno obsesivo-compulsivo. La presencia de estas

comorbilidades se ha demostrado como factor pronóstico negativo en la evolución y el tratamiento de estos pacientes.

No hubo cambios académicos significativos en ambos grupos, pero sí alteraciones psicosociales hasta en un 40% de los pacientes, y afectación de la autoestima, marginación, anhedonia y/o ansiedad social en un 30%. También se detectó que el 33,3% del grupo de pacientes de Córdoba refirió haber sido víctima de *bullying*, mientras que en Zaragoza se registró sólo en el 9,3%.

En cuanto al tratamiento, todos los pacientes en ambos centros recibieron un tratamiento integral personalizado a través de un equipo multidisciplinar. La mitad de los pacientes de ambos grupos precisó suplementación nutricional durante al menos tres meses o más, usando en ambos centros los mismos tipos de suplementos nutricionales, generalmente hipercalóricos. Dos pacientes de Córdoba requirieron alimentación por sonda nasogástrica. El 90% precisó tratamiento farmacológico con ansiolíticos (benzodiacepinas), antidepresivos (inhibidores de la recaptación de la serotonina, sertralina fundamentalmente) y/o risperidona. El 56% del grupo de Córdoba y el 77% del hospital de Zaragoza requirieron hospitalización, con una media de ingreso de 32 días. De éstos, la mitad fueron hospitalizados en el momento del diagnóstico, dado el grave estado en el que se encontraban, fundamentalmente asociado a un estado de desnutrición grave, y el resto, durante el seguimiento por un empeoramiento clínico y analítico por incumplimiento de las recomendaciones nutricionales recomendadas por el equipo del hospital.

## Discusión

En este estudio se ha observado un aumento de casos por año en ambos centros, así como un empeoramiento clínico, analítico y evolutivo de los pacientes pediátricos que han comenzado con TCA durante el período de pandemia de la COVID-19 respecto a la experiencia clínica previa<sup>14</sup> y comparando con algunos estudios publicados al respecto<sup>15</sup>. Entre las limitaciones de este trabajo destaca el ser un estudio retrospectivo con un número limitado de pacientes con inicio durante la pandemia de la COVID-19 de dos hospitales distintos. Además, algunas de las variables utilizadas en la historia clínica pueden tener un alto grado de subjetividad, lo cual dificulta su correcta determinación, por lo que se podrían cometer sesgos de clasificación. No obstante, se ha seguido el protocolo del proceso asistencial tratando de utilizar para la evaluación clínica las variables descritas en éste, manteniendo una metodología similar en todos los pacientes pediátricos.



Los datos sociodemográficos del estudio reflejaron que la proporción por sexo fue similar en ambos grupos, con una proporción aproximada de nueve niñas por cada niño diagnosticado de TCA. Estos porcentajes concuerdan con estudios más actuales<sup>16</sup>, aunque esta proporción ya estaba presente desde las primeras descripciones de los TCA en 1973<sup>17</sup>. No obstante, recientes artículos destacan que la incidencia en hombres está aumentando progresivamente.

En las últimas décadas, la incidencia de los TCA en pacientes menores de 15 años ha aumentado. No está clara la causa del inicio a edades más tempranas, sin embargo, tiene gran repercusión para la futura detección de factores de riesgo y programas de prevención<sup>18</sup>. Se ha hipotetizado que estos cambios podrían deberse a alteraciones biológicas producidas en el cerebro que implican cambios en la densidad de la sustancia gris, en el crecimiento de la sustancia blanca, en la densidad de sinapsis y en la mielinización durante el paso de la niñez a la adolescencia<sup>19</sup>. La edad media del grupo de pacientes de este estudio fue entre 13 y 14 años, coincidiendo con la bibliografía publicada durante la pandemia<sup>3,10,20,21</sup>. Aunque la mediana de edad fue de 14 años, hay que resaltar que el 10% de estos pacientes era menor de 12 años en el momento del diagnóstico, lo que indica un inicio muy precoz. En una revisión sistemática con estudios de mayor muestra y rango de edades más amplio, incluyendo adultos, la media de edad de detección, de forma esperable, es superior<sup>11,12</sup>.

La evaluación nutricional inicial y la exploración física son los pilares básicos para el diagnóstico de esta patología. El percentil de IMC y el estudio de composición corporal por bioimpedanciometría son útiles para calcular el grado de gravedad. El IMC guarda una relación lineal con el porcentaje de peso perdido y, si consideramos como límite inferior de normalidad un IMC de 18,5 kg/m<sup>2</sup>, cada punto de caída del IMC se corresponde a una pérdida aproximada de peso de un 5%<sup>22</sup>. En el estudio, la media de IMC de ambos grupos estaba entre 15,5 y 16,5 kg/m<sup>2</sup>. En estudios previos al período de la pandemia por COVID-19 se describieron pérdidas de peso antes de la primera consulta inferiores a 10 kg<sup>15</sup>, y en el período de este estudio fueron en torno a los 13 kg, lo que denota una mayor gravedad en el inicio de la enfermedad.

En la valoración inicial en el ingreso se encontraron múltiples alteraciones bioquímicas, destacando un perfil de ferropenia además de hipercolesterolemia y alteraciones hidroelectrolíticas, ya descritas en pacientes pediátricos en otros estudios españoles<sup>23</sup>. En una revisión sistemática sobre cambios hematológicos en pacientes adolescentes diagnosticados de anorexia nerviosa con medias de edades

entre 15 y 25 años, se vio que la incidencia de anemia oscilaba entre un 21 y un 39%, asociada a un peor estado nutricional. La anemia en un grado leve se detectó en un tercio de los pacientes, así como la neutropenia<sup>24,25</sup>. Comparando los datos del presente estudio con los valores hematológicos normales en niños y adolescentes en sangre periférica según la edad de nacimiento (Organización Mundial de la salud), el 10% presentó anemia leve con valores de hemoglobina menores de 12 g/dL. En un estudio sistemático<sup>26</sup> se encontró que el 33% de los pacientes tenía niveles de ferritina elevados, que disminuían tras la realimentación, y se asumió que este fenómeno se debía a un aumento del almacenamiento de hierro como consecuencia secundaria de la disminución de sangre circulante durante la malnutrición. Además, se ha destacado en otros estudios que todas estas alteraciones son reversibles tras la realimentación<sup>24,25</sup>. En nuestro estudio, no ha habido casos de síndrome de realimentación, una posible complicación grave de los TCA al reintroducir la nutrición después de la inanición, de forma excesivamente rápida o desequilibrada. En éste se produce retención de agua y sodio, aumento de los requerimientos de fosfato al reiniciar el metabolismo de carbohidratos, depleción de electrolitos como potasio y magnesio o depleción del cofactor de tiamina<sup>27,28</sup>. Realmente, las alteraciones electrolíticas de los pacientes del estudio (fundamentalmente, hipopotasemia e hipofosfatemia) fueron asociadas a deshidratación por falta de ingesta de líquidos en el ingreso. El déficit de cofactor de tiamina puede provocar encefalopatía de Wernicke, una afectación neurológica asociada a ataxia, confusión y pérdida de memoria. La depleción de tiamina también puede causar liberación insuficiente de trifosfato de adenosina por parte de las células musculares cardíacas, pudiendo llegar a producir un fallo cardíaco congestivo. En el presente trabajo no se planteó su uso, pues no hubo sospecha de esta deficiencia y no existen evidencias suficientes para la administración profiláctica de tiamina, y, a pesar de ser una complicación grave, no existen protocolos universales para su manejo<sup>29</sup>.

El porcentaje de niñas que presentaron amenorrea fue alto en el grupo de estudio, y en algunos casos fue una amenorrea primaria, dado el inicio precoz de la enfermedad. El hipogonadismo hipogonadotropo de origen hipotalámico se describió como un hecho característico en mujeres con anorexia nerviosa y niveles plasmáticos disminuidos de la hormona luteinizante y de la hormona foliculoestimulante, así como con niveles bajos de estradiol y testosterona, lo que indica una alteración de la función hipotalámica-hipofisaria-ovárica<sup>23</sup>.

La función menstrual requiere unas mínimas proporciones de grasa corporal, pero, dada la amenorrea, que puede aparecer en mujeres bulímicas en



normopeso, y que algunas pacientes diagnosticadas de anorexia nerviosa recobran peso y siguen sin menstruar, persistiendo la amenorrea en un 15%, científicos y clínicos han dirigido su atención a otros fenómenos, generalmente conductuales, que podrían contribuir a alterar la función ovárica, entre ellos, estrés, ejercicio excesivo, irregularidades alimentarias o purgas<sup>30</sup>. Aunque en algunos casos se han propuesto tratamientos hormonales (estrógenos, sulfato de deshidroepiandrosterona, entre otros), no existe suficiente evidencia clínica en su utilización y la recuperación nutricional es pieza clave en su tratamiento<sup>31,32</sup>.

Entre las complicaciones cardiovasculares asociadas a los TCA se diagnosticó un derrame pericárdico a un paciente. Varios estudios con TCA diagnosticada a pacientes detectaron el derrame pericárdico en un rango entre el 22 y el 35%, aunque todos ellos se encontraban asintomáticos y la anormalidad se resolvió tras un proceso de realimentación<sup>33</sup>, de forma similar a nuestro caso. No obstante, debe realizarse una ecocardiografía a los pacientes con un IMC muy reducido, a los que tienen una relación cardiotorácica anormal en la radiografía de tórax, a los que tienen hipotensión inexplicable y a cualquier paciente que presente pulso paradójico o presión venosa yugular elevada<sup>33</sup>.

Respecto a las comorbilidades psiquiátricas asociadas a los TCA, éstas pueden preceder al trastorno alimentario, manifestarse simultáneamente o aparecer durante su evolución. En el presente estudio se detectaron ansiedad, depresión y trastorno obsesivo-compulsivo durante el proceso diagnóstico, y otros autores también han descrito recientemente que las comorbilidades más frecuentemente asociadas son, entre otras, trastornos afectivos, cuadros de depresión mayor, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo e impulsividad<sup>34</sup>. Además, se incluyen conceptos nuevos en este campo de la psicopatología, como la rumiación o la mentalización, aún en investigación<sup>35</sup>. El perfil psicológico clásico de los TCA suele ser de mujer perfeccionista, con baja autoestima, y con problemas de control de impulsos y emociones. Se ha descrito que a menudo tienen dificultades en sus relaciones interpersonales, pero carecen de dificultades en el ámbito académico, como ocurrió en el grupo de pacientes del presente trabajo, que mantuvieron altas calificaciones incluso durante el proceso de enfermedad.

La alta tasa de comorbilidad psiquiátrica encontrada en este estudio en pacientes pediátricos podría estar relacionada con unos de los factores predisponentes asociados al confinamiento en la pandemia por COVID-19. En una revisión sistemática se vio que los síntomas más frecuentemente presentes eran la ansiedad en un 57,4% y síntomas depresi-

vos en un 39,3%<sup>36</sup>; en los estudios incluidos, los síntomas de ansiedad oscilaron entre el 30<sup>37-39</sup> y el 50%<sup>40,41</sup>, y los síntomas de depresión estuvieron presentes en alrededor del 15-30%<sup>37,40,42-45</sup>. Por otro lado, también se ha investigado el empeoramiento de ciertas comorbilidades psiquiátricas durante la pandemia por COVID-19 en pacientes diagnosticados previamente de TCA, que parece haber contribuido a un aumento, en más del 70% de ellos, de síntomas depresivos o ansiedad, además de detectarse en algunos de ellos (un tercio) ausencia de motivación para la recuperación médica<sup>46</sup>.

Respecto al inicio de las causas que se atribuyeron a la aparición de los TCA, incluso en nuestro estudio queda un alto porcentaje de pacientes con causas o desencadenantes sin filiar. Esto podría deberse a una intervención en salud mental de menor intensidad o frecuencia para detectar estos factores, que podrían explicar las diferencias de diagnóstico entre los grupos de este estudio, así como otros subyacentes en este ámbito, como la dificultad a nivel psicológico a edades tempranas de describir sensaciones o percepciones sobre la insatisfacción por el peso o la figura corporal<sup>21</sup>; en ocasiones puede haber una incapacidad de poder atribuirlo a una única causa en concreto, dado su origen multifactorial<sup>21,47</sup>. Algunos autores han descrito este aumento de factores ambientales como desencadenantes de los TCA, como la expectativa de la sociedad de talla y figura corporal<sup>47</sup>. La percepción subjetiva de los pacientes relacionada con un estado de sobrepeso u obesidad previa o el miedo a desarrollarla fueron factores fácilmente identificables en ambos grupos de trabajo. La estigmatización de la obesidad está adquiriendo gran importancia como factor desencadenante de alteraciones en los comportamientos alimentarios. Ello pudo propiciar un estado de vulnerabilidad en el desarrollo de alteraciones psicológicas durante la pandemia por COVID-19, como se ha sugerido por otros autores<sup>6</sup>. En el estudio de la intervención de otros agentes que condicionan la aparición de los TCA también se ha demostrado la correlación existente entre las redes sociales y la baja autoestima, que asocia una mayor tendencia a restricciones dietéticas, aumento de síntomas depresivos, insatisfacción con la imagen corporal y mayor comparativa de apariencia corporal<sup>48</sup>.

En una revisión sistemática realizada sobre los factores desencadenantes en los TCA durante la pandemia por COVID-19 se han detectado como desencadenantes principales los cambios en la rutina de actividad física o mayor sedentarismo, limitación en la ingesta, restricción del acceso a los centros sanitarios y aislamiento social, además de los cambios sociales en el comportamiento alimentario por el uso de las tecnologías y mayor tiempo de uso de estas<sup>49</sup>. En los pacientes del presente estudio, estos

factores también pudieron haber contribuido a los datos de mayor frecuencia, gravedad y peor pronóstico que hemos hallado asociados a la pandemia por COVID-19. En los estudios seleccionados en esta revisión sistemática algunos incluyeron a adolescentes y adultos, y otros sólo a adultos. Este dato nos muestra la necesidad de seguir realizando más estudios que incluyan población pediátrica para poder definir mejor los factores predisponentes según grupos de edad. En un trabajo también realizado durante la pandemia se englobaron todos estos factores mencionados anteriormente en un único desencadenante principal 'COVID-19', que fue identificado por el 40% de los pacientes<sup>3</sup>.

Por otra parte, los TCA muestran una gran variabilidad en su presentación y gravedad, lo que condiciona el uso de diferentes terapias e individualización del tratamiento según la gravedad estimada. En el ámbito nutricional, a pesar de existir escasos estudios sobre la utilización de suplementos, éstos, en la práctica clínica, son una herramienta fundamental en pacientes hospitalizados y contribuyen a una recuperación nutricional más rápida y, en algunos casos, a acortar la estancia hospitalaria, y se utilizan en caso de malnutrición calórico-proteica moderada y en el entorno ambulatorio. Los suplementos nutricionales pueden estar indicados tras la retirada de la nutrición enteral para mantener la recuperación nutricional como complemento a ingestas no realizadas completamente y evitar mayor pérdida de peso tras el alta hospitalaria<sup>22,50</sup>. La nutrición por sonda nasogástrica es una herramienta que se emplea casi de forma exclusiva en pacientes ingresados, en los que la gravedad o la falta de colaboración hacen preciso su empleo<sup>21</sup>, como ocurrió en nuestro estudio en dos de los pacientes pediátricos. El tratamiento farmacológico parece mitigar la sintomatología depresiva y la ideación suicida en pacientes con TCA, pero no se ha encontrado beneficio en la ganancia de peso o en la prevención de recaídas<sup>25,47</sup>. Nuestros datos sólo permiten obtener un dato descriptivo: la mayor parte de ellos recibió esta medicación para el control de la sintomatología aguda asociada, pero su beneficio no se ha analizado a medio o largo plazo aún.

La situación de gravedad de nuestros pacientes pediátricos en el momento de diagnóstico condicionó la necesidad de ingreso hospitalario en un alto porcentaje de ellos. El ingreso hospitalario se ha referido ante complicaciones médicas agudas o la presencia de situaciones psiquiátricas agudas, así como ante la pérdida de control de la situación en el entorno familiar y social del paciente o el fracaso del tratamiento de forma ambulatoria<sup>22,50</sup>. También se considera criterio de ingreso si el paciente se encuentra en un porcentaje inferior al 65% del peso ideal, IMC <15 o una pérdida de peso rápida y grave, alteraciones hidroelectrolíticas o hemodi-

námicas graves (arritmias, bradicardia < 40 pulsaciones por minuto)<sup>22</sup>. Actualmente, la valoración del estado nutricional se basa en el uso combinado de parámetros antropométricos, marcadores bioquímicos y herramientas de cribado, como el *MiniNutritional Assessment* o el *Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Pediatrics*<sup>51</sup>. En nuestro trabajo, uno de los mayores condicionantes para el ingreso fue un estado de desnutrición grave con alto riesgo de comorbilidades en el niño o preadolescente, condicionando la decisión de la familia y de los pediatras.

## Conclusiones

Durante el período de pandemia de la COVID-19 destaca una rápida progresión y un diagnóstico de un grave estado nutricional y metabólico de los pacientes pediátricos con trastorno de conducta alimentaria asistidos en dos hospitales españoles de tercer nivel. Por tanto, es esencial la formación específica de los pediatras en este tipo de patologías y el desarrollo de circuitos multidisciplinares para realizar una correcta detección precoz y un tratamiento integral del niño y del adolescente.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®). 5 ed. Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría; 2014.
2. Monteleone AM. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: paradigm for an emotional post-traumatic stress model of eating disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021; 51: 84-6.
3. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Effects of COVID-19 home confinement on eating behaviour and physical activity: results of the ECLB-COVID19 international online survey. *Nutrients* 2020; 12: 1583.

4. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet* 2020; 395: 945-7.
5. Gao Y, Bagheri N, Furuya-Kanamori L. Has the COVID-19 pandemic lockdown worsened eating disorders symptoms among patients with eating disorders? A systematic review. *J Public Health (Bangkok)* 2022; 30: 2743-52.
6. Puhl RM, Lessard LM, Larson N, Eisenberg ME, Neumark-Stzainer D. Weight stigma as a predictor of distress and maladaptive eating behaviors during COVID-19: longitudinal findings from the EAT study. *Ann Behav Med* 2020; 54: 738-46.
7. Graell M, Morón-Nozaleda MG, Camarneiro R, Villaseñor Á, Yáñez S, Muñoz R, et al. Children and adolescents with eating disorders during COVID-19 confinement: difficulties and future challenges. *Eur Eat Disord Rev* 2020; 28: 864-70.
8. Erades N, Morales A. Impacto psicológico del confinamiento por la COVID-19 en niños españoles: un estudio transversal. *Revista de Psicología Clínica con Niños y Adolescentes* 2020; 7: 27-34.
9. Fiorillo A, Gorwood P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2020; 63: e32.
10. Davis C, Ng KC, Oh JY, Baeg A, Rajasegaran K, Chew CSE. Caring for children and adolescents with eating disorders in the current coronavirus 19 pandemic: a Singapore perspective. *J Adolesc Health* 2020; 67: 131-4.
11. Devoe D, Han A, Anderson A, Katzman DK, Paten SB, Soumbasis A, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: a systematic review. *Int J Eat Disord* 2023; 56: 5-25.
12. Serur Y, Dikstein H, Shilton T, Gothelf D, Latzer Y, Lewis Y, et al. The emotional-behavioral state of Israeli adolescent and young adult females with anorexia nervosa during the COVID-19 pandemic. *J Eat Disord* 2022; 10: 145.
13. Walsh O, McNicholas F. Assessment and management of anorexia nervosa during COVID-19. *Ir J Psychol Med* 2020; 37: 187-91.
14. Ramírez-Sánchez F, Jaimez-Pérez S, Gil-Campos M, Flores-Rojas K. The experience in pediatric patients with eating disorder for 10 years. *Actual Medica* 2020; 105: 182-9.
15. Samatán-Ruiz EM, Ruiz-Lázaro PM. Trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes durante la pandemia de COVID-19: estudio transversal. *Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil*. 2021 Mar 31; 38. URL: <http://www.aepnya.eu/index.php/revistaaepnya/article/view/402>. Fecha última consulta: 20.12.2022.
16. Fernández-Rivas A. Anorexia nerviosa del adolescente y COVID-19: la pandemia colateral. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021; 12: 1-5.
17. Kendell RE, Hall DJ, Hailey A, Babigian HM. The epidemiology of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1973; 3: 200-3.
18. Van Eeden AE, van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry* 2021; 34: 515-24.
19. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022; 27: 281-95.
20. Spettigue W, Obeid N, Erbach M, Feder S, Finner N, Harrison ME, et al. The impact of COVID-19 on adolescents with eating disorders: a cohort study. *J Eat Disord* 2021; 9: 65.
21. Disotuar YD, Hurtado MM, Morell BR, Bharwani HSM, Sosa AJ. Trastornos de la conducta alimentaria en la edad pediátrica: una patología en auge. *Nutr Hosp* 2015; 32: 2091-7.
22. Guerrero-Vázquez R, Olivares-Gamero J, Pereira-Cunill JL, Soto-Moreno A, García-Luna PP. Nutrición en anorexia nerviosa. *Endocrinología y Nutrición* 2006; 53: 113-23.
23. Muñoz-Calvo MT, Argente J, Madrid J. Trastornos del comportamiento alimentario. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 295-306.
24. Hütter G, Ganepola S, Hofmann WK. The hematology of anorexia nervosa. *Inte J Eat Disord* 2009; 42: 293-300.
25. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Am J Med 2016; 129: 30-7.
26. Kennedy A, Kohn M, Lammi A, Clarke S. Iron status and haematological changes in adolescent female inpatients with anorexia nervosa. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 430-2.

27. Neale J, Hudson LD. Anorexia nervosa in adolescents. *Br J Hosp Med* 2020; 81: 1-8.
28. Jáuregui-Lobera I, Bolaños-Ríos P. Revisión del tratamiento dietético-nutricional de la anorexia nerviosa. *Rev Med Chil* 2012; 140: 98-107.
29. Gallagher D, Parker A, Samavat H, Zelig R. Prophylactic supplementation of phosphate, magnesium, and potassium for the prevention of refeeding syndrome in hospitalized individuals with anorexia nervosa. *Nutr Clin Pract* 2022; 37: 328-43.
30. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 174-86.
31. Protocolo SEGO. Amenorrea primaria y secundaria. Sangrado infrecuente (actualizado febrero 2013). *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2013; 56: 387-92.
32. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: a systematic approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2019; 100: 39-48.
33. Sachs KV, Harnke B, Mehler PS, Krantz MJ. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: a systematic review. *Int J Eat Disord* 2016; 49: 238-48.
34. Convertino AD, Blashill AJ. Psychiatric comorbidity of eating disorders in children between the ages of 9 and 10. *J Child Psychol Psychiatry* 2022; 63: 519-26.
35. Robinson L, Zhang Z, Jia T, Bobou M, Roach A, Campbell I, et al. Association of genetic and phenotypic assessments with onset of disordered eating behaviors and comorbid mental health problems among adolescents. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2026874.
36. Panchal U, Salazar de Pablo G, Franco M, Moreno C, Parellada M, Arango C, et al. The impact of COVID-19 lockdown on child and adolescent mental health: systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2023; 32: 1151-77.
37. Chen F, Zheng D, Liu J, Gong Y, Guan Z, Lou D. Depression and anxiety among adolescents during COVID-19: a cross-sectional study. *Bra Behav Immun* 2020; 88: 36-8.
38. Francisco R, Pedro M, Delvecchio E, Espada JP, Morales A, Mazzeschi C, et al. Psychological symptoms and behavioral changes in children and adolescents during the early phase of COVID-19 quarantine in three European countries. *Front Psychiatry* 2020; 11: 570164.
39. Orgilés M, Morales A, Delvecchio E, Mazzeschi C, Espada JP. Immediate psychological effects of the COVID-19 quarantine in youth from Italy and Spain. *Front Psychol* 2020; 11: 579038.
40. Giannopoulou I, Efstathiou V, Triantafyllou G, Korkoliakou P, Douzenis A. Adding stress to the stressed: senior high school students' mental health amidst the COVID-19 nationwide lockdown in Greece. *Psychiatry Res* 2021; 295: 113560.
41. Morgül E, Kallitsoglou A, Essau CA. Psychological effects of the COVID-19 lockdown on children and families in the UK. *Revista de Psicología Clínica con Niños y Adolescentes* 2020; 7: 42-8.
42. Tang S, Xiang M, Cheung T, Xiang YT. Mental health and its correlates among children and adolescents during COVID-19 school closure: the importance of parent-child discussion. *J Affect Disord* 2021; 279: 353-60.
43. Sama BK, Kaur P, Thind PS, Verma MK, Kaur M, Singh DD. Implications of COVID-19-induced nationwide lockdown on children's behaviour in Punjab, India. *Child Care Health Dev* 2021; 47: 128-35.
44. Xie X, Xue Q, Zhou Y, Zhu K, Liu Q, Zhang J, et al. Mental health status among children in home confinement during the coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 898.
45. Zhang L, Zhang D, Fang J, Wan Y, Tao F, Sun Y. Assessment of mental health of Chinese primary school students before and after school closing and opening during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2021482.
46. Vitagliano JA, Jhe G, Milliren CE, Lin JA, Spigel R, Freizinger M, et al. COVID-19 and eating disorder and mental health concerns in patients with eating disorders. *J Eat Disord* 2021; 9: 80.
47. Harrington BC, Jimerson M, Haxton C, Jimerson DC. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am Fam Physician* 2015; 91: 46-52.
48. Rodgers RF, Slater A, Gordon CS, McLean SA, Jarman HK, Paxton SJ. A biopsychosocial model of social media use and body image concerns, disordered eating, and muscle-building

- behaviors among adolescent girls and boys. *J Youth Adolesc* 2020; 49: 399-409.
49. Miniati M, Marzetti F, Palagini L, Marazziti D, Orrù G, Conversano C, et al. Eating disorders spectrum during the COVID pandemic: a systematic review. *Front Psychol* 2021; 12: 663376.
50. Gómez-Candela C, Palma-Milla S, Miján-de-la-Torre A, Rodríguez Ortega P, Matía Martín P, Loria Kohen V, et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. Resumen ejecutivo. *Nutr Hosp* 2018; 35: 489-94.
51. Jiménez-Ortega AI, Martínez-Zazo AB, Salas-González MD, Martínez García RM, González-Rodríguez LG, Jiménez Ortega AI, et al. Evaluando la desnutrición en pediatría, un reto vigente. *Nutr Hosp* 2021; 38: 64-7.



# ¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica?

## What do we know about pediatric Primary Hyperparathyroidism?

Lorena Miñones-Suárez<sup>1</sup>, Guiomar Pérez de Nanclares<sup>2</sup>, Luis Castaño<sup>3</sup>, Lourdes Rey Cordo<sup>4</sup>, Diego De Sotto-Esteban<sup>5</sup>, Isolina Riaño Galán<sup>6</sup>, Silvia Marín-del Barrio<sup>7</sup>, Grupo de Trabajo de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Reina Sofía. Tudela, Navarra (España)

<sup>2</sup> Grupo de Investigación de Enfermedades Raras. Laboratorio de (Epi) Genética Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Araba (España)

<sup>3</sup> Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU, IIS Biocruces Bizkaia, CIBERDERM CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia (España)

<sup>4</sup> Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra (España)

<sup>5</sup> Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Clínica Rotger. Universidad de Islas Baleares. Palma de Mallorca, Islas Baleares (España)

<sup>6</sup> Endocrinología Pediátrica. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Universidad de Oviedo. CIBERESP. Oviedo, Asturias (España)

<sup>7</sup> Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona (España)

### Resumen

**Introducción.** El hiperparatiroidismo primario (HPP) se caracteriza por un exceso de producción de hormona paratiroidea (PTH) que conduce generalmente al desarrollo de hipercalcemia. En la edad pediátrica, es una entidad rara, asociada frecuentemente con afectación renal y ósea.

**Etiología.** El HPP puede presentarse como un adenoma paratiroideo aislado o incluido en una forma familiar o sindrómica (MEN1 y MEN2A). Los mecanismos moleculares implicados son dos: mutaciones en genes que regulan la proliferación de las células paratiroideas (generalmente en los casos de hiperplasia paratiroidea múltiple, casos familiares y sindrómicos) y alteraciones en el sensor de calcio (gen *CASR*), que

afectan a la respuesta de las células paratiroideas a las variaciones en el calcio extracelular.

**Clínica.** La presentación suele ser sintomática, aunque los síntomas suelen ser inespecíficos, lo cual se traduce en un retraso diagnóstico y mayor afectación sobre órganos diana.

**Diagnóstico.** El diagnóstico es bioquímico, pero, de cara a la cirugía, es esencial una correcta localización del tejido hiperfuncionante, y son especialmente relevantes la ecografía y la gammagrafía con Tc<sup>99m</sup> sestamibi.

**Tratamiento.** Generalmente es quirúrgico, y la técnica de elección es la paratiroidectomía mínimamente invasiva con determinación de la PTH intraoperatoria. El tratamiento médico desempeña un papel en los casos en los que no es posible la cirugía o como preparación prequirúrgica.

El seguimiento es obligado en todos los casos, especialmente en los que el hiperparatiroidismo forma parte de un síndrome. Dada la rareza del HPP en la edad pediátrica, muchas de las recomendaciones establecidas se han trasladado de la experiencia en adultos.

### Correspondencia:

Silvia Marín-del Barrio

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Paseo Sant Joan de Déu 2, 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

E-mail: silviamarin@hsjdbcn.org

E-mail: silvinititi@gmail.com



**Palabras clave:** *Adenoma paratiroideo. Hipercalcemia. Hiperparatiroidismo. Paratiroidectomía. Sensor de calcio.*

## Abstract

**Introduction.** Primary hyperparathyroidism (PHPT) is characterized by an excessive production of parathyroid hormone (PTH) that generally leads to the development of hypercalcemia. Pediatric PHPT is a rare condition usually associated with renal and bone damage.

**Etiology.** PHPT can present as an isolated parathyroid adenoma or included in a familial or syndromic form (MEN1 and MEN2A). There are two molecular mechanisms involved: mutations in genes that regulate cell proliferation of parathyroid cells (generally in cases of multiple parathyroid hyperplasia, familial and syndromic cases) and mutations in the calcium sensor (*CASR* gene), which affect the response of parathyroid cells to changes in extracellular calcium.

**Clinical manifestations.** The presentation is usually symptomatic, although the symptoms are generally non-specific, which leads to a delayed diagnosis and more end-organ damage.

**Diagnosis.** The diagnosis is based on biochemical parameters, but imaging tests help to locate hyperfunctioning parathyroid tissue before the surgical approach, and ultrasound and Tc99m Sestamibi scintigraphy are especially relevant.

**Treatment.** Treatment is generally surgical and the recommended approach is a minimally invasive parathyroidectomy with intraoperative PTH monitoring. Medical treatment plays a role when surgery is not possible or before the intervention.

Follow-up is mandatory in all cases, especially in those in whom hyperparathyroidism is part of a syndrome. Because of the rarity of PHPT in the pediatric age, many recommendations are translated from the experience in adults.

**Key words:** *Calcium sensor. Hypercalcemia. Hyperparathyroidism. Parathyroid adenoma. Parathyroidectomy.*

## Conceptos clave

El hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica es una entidad rara caracterizada por un exceso de producción de hormona paratiroidea.

Se han identificado dos picos de incidencia, uno en la etapa neonatal, ligado principalmente a alteraciones en el sensor de calcio, y otro en la adolescencia, relacionado con mutaciones en los genes reguladores de la proliferación de las células paratiroideas.

La clínica es habitualmente inespecífica, y es frecuente encontrar lesiones óseas y/o renales en el diagnóstico.

El tratamiento es quirúrgico, tras la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante mediante pruebas de imagen, y son útiles la ecografía y la gammagrafía con Tc<sup>99m</sup> sestamibi.

Se recomienda realizar un estudio genético en todos los casos pediátricos y seguimiento a largo plazo, sobre todo en los casos sindrómicos.

## Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una alteración del metabolismo mineral caracterizada por una producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) que conduce a la aparición de hipercalcemia. El HPP en edad pediátrica es una entidad infrecuente que afecta a 2-5 casos de 100.000<sup>1</sup>. Los pacientes pediátricos con HPP suelen presentar hipercalcemia sintomática y es frecuente la afectación de órganos diana en el diagnóstico<sup>2</sup>. El tratamiento del HPP pediátrico es quirúrgico<sup>3</sup>, y es necesario localizar el tejido paratiroideo hiperfuncionante mediante una combinación de pruebas de imagen cuya rentabilidad diagnóstica es variable. Es muy relevante realizar un estudio genético dirigido a detectar variantes patogénicas en los genes implicados tanto en la proliferación de las células paratiroideas como en la codificación del sensor de calcio y su vía de señalización, para obtener el diagnóstico definitivo y orientar el posterior seguimiento.

## Fisiopatología

La PTH ejerce un papel central en la regulación de la homeostasis del calcio. Concretamente, la PTH aumenta la calcemia al promover la actividad osteoclástica en el hueso, incrementar la reabsorción renal de calcio en el túbulo distal y el túbulo colector, y estimular la síntesis de 1 $\alpha$ -hidroxilasa. Esta enzima renal es necesaria para sintetizar calcitriol, forma activa de la vitamina D3. El calcitriol favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato, por lo que, de forma indirecta, la PTH también participa en esta acción<sup>4</sup>.

Este incremento del calcio iónico extracelular es detectado por el receptor-sensor de calcio (CaSR) situado en la membrana de las células paratiroideas<sup>5</sup>.

La activación del CaSR por el calcio extracelular inhibe la secreción de PTH y la proliferación de las células paratiroides mediante la cascada de las proteinquinas activadas por mitógenos (MAPK)<sup>6</sup>. Así pues, ante un aumento de la calcemia, de forma fisiológica, se produce una disminución de la PTH para intentar mantener la calcemia en un rango normal. Por otro lado, el calcitriol regula la secreción de PTH a través de su receptor. La activación del receptor de calcitriol da lugar al complejo calcitriol-receptor de calcitriol-receptor X retinoico, que se une a elementos de respuesta a la vitamina D, presentes en la región promotora del gen de la PTH. Esta interacción bloquea la transcripción del gen de la PTH, y da lugar a una disminución en su producción<sup>7,8</sup>.

Por tanto, la alteración en los mecanismos que regulan la proliferación de las células paratiroides<sup>6</sup> o que afectan a la expresión o la función de CaSR<sup>9</sup> conducirán a hipercalcemia por exceso de PTH, característica del HPP.

## Etiología

El HPP en la edad pediátrica tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia en los primeros dos años de vida y otro en la adolescencia, con dos presentaciones y mecanismos moleculares diferentes<sup>10,11</sup>.

Los neonatos y lactantes presentan HPP por alteración en la respuesta de las células paratiroides y del túbulo renal a las oscilaciones del calcio iónico extracelular, es decir, se deben a alteraciones que afectan a la expresión o la función de CaSR. Específicamente, mutaciones que inactiven la expresión del

gen *CASR* conducen a la pérdida de la regulación negativa sobre la secreción de la PTH. En términos generales, las mutaciones bialélicas en este gen, tanto en homocigosis como en heterocigosis compuesta, ocasionan la pérdida de la función del sensor de calcio y el desarrollo de un hiperparatiroidismo neonatal grave (OMIM#239200), mientras que las mutaciones inactivantes en heterocigosis se relacionan habitualmente con una forma clínica más leve de HPP denominada hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipo 1 (FHH1; OMIM#145980)<sup>5,12,13</sup> (Tabla 1). Esta entidad se caracteriza por la presencia de una hipercalcemia leve, habitualmente asintomática, con una PTH normal o levemente elevada combinada con una excreción fraccional de calcio baja (característicamente inferior al 1%)<sup>4</sup>.

Existen otras formas menos frecuentes de HPP con hipercalcemia hipocalciúrica familiar asociadas a mutaciones inactivantes en el gen *GNA11* (FHH2; OMIM#145981), que codifica para la subunidad  $\alpha 11$  de la proteína G mediadora de la señal del CaSR; o en el gen *AP2S1* (FHH3; OMIM#600740), que codifica la proteína AP2 $\alpha$ , mediadora de la endocitosis del CaSR y consecuentemente de su señalización<sup>5,13</sup>. Las manifestaciones clínicas de las diferentes formas de FHH son similares, aunque en los pacientes con FHH3 son ligeramente más sintomáticas.

El adenoma paratiroideo solitario es la forma de presentación más frecuente del HPP en la adolescencia<sup>14</sup>. El posible mecanismo genético responsable del HPP en esta etapa es la alteración en la expresión de los genes que regulan la proliferación de las células paratiroides. Mutaciones inactivantes en línea germinal de genes supresores, como

Tabla 1. Alteraciones genéticas asociadas a HPP sindrómico o no sindrómico.

Diagnóstico clínico		Gen	Cromosoma	Herencia
Hipercalcemia neonatal grave	NSHPT*	<i>CASR</i>	3q13.3	AD/AR
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (mutaciones inactivantes)	FHH1	<i>CASR</i>	3q13.3	AD
	FHH2	<i>GNA11</i>	19p13.3	AD
	FHH3	<i>AP2S1</i>	19q13.32	AD
Hiperparatiroidismo sindrómico	MEN1®	<i>Menina</i>	11q13	AD
	MEN4	<i>CDKN1B</i>	12p13.1	AD
	MEN2A	<i>RET</i>	10q11.21	AD
	HPT-JT	<i>CDC73</i> o <i>HRPT2</i>	1q31.2	AD
Hiperparatiroidismo aislado (familiar o esporádico)	FIHP**	<i>Menina</i> <i>RET</i> <i>CDC73</i> o <i>HRPT2</i> <i>CASR</i> <i>GCM2</i>	11q13 10q11.21 1q31.2 3q13.3 6p24.2	AD

\* La hipercalcemia neonatal severa además de alteraciones en el gen *CASR*, podría asociarse a alteraciones en los genes *CYP24A1* y *SLC34A1*; ® Los HPP asociados a MEN1, además de mutaciones en el gen de la menina, podrían asociarse a mutaciones en otros genes que codifican para inhibidores de la quinasa dependiente de ciclinas (*CDKN1A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*); \*\* El FIHP, además de los genes indicados, podría asociarse en otros genes como *PRAD1*, *EXH2*, *ZFX* o *AXL3*; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

*MEN1*, *CDKN1B* o, más raramente, en otros genes que codifican para inhibidores de la cinasa dependiente de ciclinas (*CDKN1A*, *CDKN2B* o *CDKN2C*)<sup>15,16</sup>, o mutaciones activantes en oncogenes como *RET* se relacionan con el desarrollo de una hiperplasia o adenoma paratiroideo múltiple asociado a cuadros sindrómicos que cursan con otros tumores endocrinos (*MEN1*, *MEN4* o *MEN2A*), en los que el hiperparatiroidismo puede ser la primera manifestación (Tabla 1).

Asimismo, mutaciones en línea germinal del gen *CDC73* o *HRPT2* (1q31.2) se asocian al síndrome de hiperparatiroidismo con tumor mandibular<sup>17</sup>. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo de adenomas paratiroides asociados a fibromas mandibulares<sup>18</sup>. Los adenomas paratiroides pueden presentar atipias y malignizar en un 15% de los casos<sup>5</sup>. También existen casos poco frecuentes que asocian HPP a feocromocitoma o paraganglioma, que podrían relacionarse con mutaciones en el gen *MAX*<sup>5</sup>.

Además de estos cuadros sindrómicos, mutaciones en línea germinal o en línea somática en algunos de estos genes (*MEN1*, *CDC73* o *CASR*, etc.) se asocian a cuadros familiares o esporádicos de HPP (OMIM#145000). Asimismo, estudios recientes asocian HPP esporádicos a mutaciones activantes en el gen *GCM2* (6p24.2)<sup>5,15,16,19</sup>. Por otro lado, estudios recientes mediante secuenciación masiva en muestras de pacientes con HPP aislados parecen sugerir el papel de otros genes (*PRAD1*, *EXH2*, *ZFX*, *AXL3*, etc.) en la patogenia de la enfermedad<sup>20</sup>, aunque actualmente siguen en estudio.

## Clínica

La presentación clínica difiere en función de la edad de aparición del HPP.

Los síntomas del hiperparatiroidismo neonatal pueden ser graves, incluyendo fallo de medro, dificultad respiratoria, hipotonía y deformidades óseas. Sin embargo, algunos pacientes pueden estar asintomáticos y la hipercalcemia detectarse durante una determinación rutinaria realizada por antecedentes perinatales de riesgo (prematuridad o pequeño para la edad gestacional) (Tabla 2)<sup>10,11,21-23</sup>.

En la infancia y la adolescencia, el HPP es habitualmente sintomático, y las presentaciones clínicas más frecuentes son la litiasis renal y el dolor abdominal<sup>1,11,21,24-26</sup>. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos y presentarse de forma larvada, por lo que es frecuente que se produzca un retraso diagnóstico y que éste contribuya a aumentar la morbilidad y las lesiones sobre órganos diana<sup>1,11,27</sup>. Las lesiones óseas y la nefrocalcinosis están presentes en el diagnóstico entre el 70 y el 100% de los casos, según las series publicadas (Tabla 3)<sup>1,11</sup>.

## Diagnóstico

### Diagnóstico bioquímico

La combinación de hipercalcemia con PTH intacta elevada o inapropiadamente normal e hipercalcemia (cociente calcio/creatinina > 0,2 mg/mg) consti-

Tabla 2. Resumen de las características clínicas y genéticas de las series publicadas de pacientes con HPP neonatal.

Serie publicada <sup>(ref)</sup>	Síntomas	Calcio(mg/dL)/PTH (pg/mL) promedio	Técnicas diagnósticas	Genética	Tratamiento
11 casos Edad no especificada <sup>21</sup>	Todos sintomáticos (54%, hipotonía; 18%, dificultades en la alimentación; y 27%, dificultad respiratoria)	- /-	Ecografía (diagnóstica en el 27%)	-	BNE (64%), conservador en el restante
5 casos 7-30 días <sup>28</sup>	Todos sintomáticos (letargo, dificultad en la alimentación e irritabilidad)	15,3/ 3.607	Ecografía, gammagrafía con Tc <sup>99m</sup> sestamibi, TC (no concluyentes)	-	BNE en todos los casos
6 casos 3 días-4 meses <sup>29</sup>	Todos sintomáticos (gastrointestinales, neurológicos y esqueléticos)	16,11/-	Ecografía realizada en el 67%, gammagrafía con Tc <sup>99m</sup> sestamibi en el 33% (no concluyentes)	Todos estudiados. El 67%, mutaciones en el gen <i>CASR</i>	BNE/paratiroidectomía subtotal
4 casos 15-60 días <sup>22</sup>	Todos sintomáticos (Fallo de medro (75%), hipotonía (75%) y síntomas digestivos (25%))	29,2/1.382,6	Ecografía y gammagrafía con Tc <sup>99m</sup> sestamibi (no diagnósticas en ningún caso)	Estudiado el 75% Mutación en <i>CASR</i> en el 100% de los casos	BNE Cinacalcet (el 75% antes de la cirugía)

BNE: exploración cervical bilateral (del inglés, "bilateral neck exploration"); PTH: hormona paratiroidea; TC: tomografía computarizada.

Tabla 3. Características clínicas de las series de HPP pediátrico publicadas.

Serie publicada <sup>(ref)</sup>	Síntomas	Calcio(mg/dL)/PTH (pg/mL) promedio	Técnicas diagnósticas	Tratamiento
53 casos 0-30 años <sup>30</sup>	El 90% sintomáticos Litiasis renal, 50%; astenia, 30%; HTA, 17%; y alteraciones óseas, 6%	—/ (96%, hipercalcemia)	No documentadas	BNE
11 casos 12-18 años <sup>31</sup>	El 91% sintomáticos Litiasis renal, 45%; vómitos, 18%; artritis, 9%; astenia, 9%; e HTA, 10%	13,59/—	Ecografía realizada en el 64% (S: 71%; E: 85%), MIBI en el 9% y TC/RM en el 27% (S: 33%; E: 100%)	BNE
33 casos Menores de 19 años <sup>32</sup>	El 81% sintomáticos Litiasis renal, 42%; lesiones óseas, 27%; inespecíficos, 21%; y pancreatitis, 3%	12,1/208,4	Ecografía realizada en el 48% (S: 70%; E: 70%), TC en el 9% y MIBI en el 6%	BNE
52 casos 4-19 años <sup>1</sup>	El 79% sintomáticos Náuseas, vómitos y dolor abdominal, 70%; astenia, 35%; lesiones óseas, 10%; polidipsia, 21%; y alteraciones del comportamiento (nerviosismo, irritabilidad, insomnio y depresión), 40% Nefrolitiasis/nefrocalcinosis/afectación ósea, 44%	11,7/76,38	Ecografía realizada en el 42% (S: 86%; E: 67%), RM en el 14%, TC en el 8% y MIBI en el 2%	Paratiroidectomía subtotal en el adenoma y total en la hiperplasia paratiroidea
10 casos 10-18 años <sup>24</sup>	El 80% sintomáticos Litiasis renal, 50%; síntomas inespecíficos, 30%; musculoesqueléticos, 30%; y dolor abdominal, 30%	12,14/217,64	Ecografía realizada en el 100% (S: 90%), MIBI en el 100% (S: 80%) y RM/TC en el 20%	BNE
44 casos 6-18 años <sup>21</sup>	El 82% sintomáticos Síntomas inespecíficos, 71%; dolor abdominal, 43%; litiasis renal, 41%; alteración musculoesquelética, 16%; y alteraciones psicológicas, 8%	14,59/536	Ecografía realizada en el 84%, MIBI en el 43%, TC en el 20% y RM en el 16% (S ecografía + MIBI): 73%	BNE/paratiroidectomía subtotal
18 casos 13-20 años <sup>33</sup>	El 95% sintomáticos Musculoesqueléticos, 89%; litiasis renal, 39%; y pancreatitis, 6%	13,43/801	Ecografía realizada en el 95% (S: 55%), TC en el 83% (S: 80%) y MIBI en el 67% (S: 90%)	Paratiroidectomía subtotal con exploración unilateral cervical
25 casos 10-20 años <sup>25</sup>	El 64% sintomáticos Litiasis renal, 25%; astenia, 12%; dolor abdominal, 8%	12,7/187	Ecografía realizada en el 24% (S: 50%) y MIBI (S: 61%)	MIP
21 casos 10-20 años <sup>34</sup>	El 95% sintomáticos Astenia, depresión y debilidad, 66%; y litiasis renal, 52%	13,21/324	Ecografía realizada en todos (S: 76%) y MIBI (S: 50%)	BNE
230 casos 0-19 años <sup>35</sup>	Revisión casos 1986-2012 50% formas familiares 80% adenomas solitarios		Ecografía (S: 86%) y MIBI (S: 74.5%)	BNE/MIP
23 casos 7-16 años <sup>29</sup>	El 90% sintomáticos Digestivos, 8%; óseos, 3%; cólico renal, 2%; y depresión, 2%	—/—	Ecografía realizada en el 87% (S: 93%) y MIBI en el 70% (S: 92%)	BNE/MIP
268 casos Niños/adultos <sup>12</sup>	Metaanálisis con diferencias bioquímicas entre niños/adultos	12,83/330	-	BNE/MIP

HTA: hipertensión; S: sensibilidad; E: especificidad; BNE: exploración cervical bilateral; MIP: paratiroidectomía mínimamente invasiva (del inglés, “*minimally invasive parathyroidectomy*”).

Serie publicada <sup>(ref)</sup>	Síntomas	Calcio(mg/dL)/PTH (pg/mL) promedio	Técnicas diagnósticas	Tratamiento
16 casos 8-17 años <sup>36</sup>	El 75% sintomáticos Síntomas digestivos, 41%; astenia, 29%; y litiasis renal, 12%	12,1/177,3	Ecografía (S: 60%), MIBI (S: 69%) y SPECT/TC	MIP
40 casos 10-24 años <sup>37</sup>	El 70% sintomáticos Dolor abdominal, 36%; y poliuria, 14%	11,66/152,5	-	MIP (58%)/BNE
31 casos Menores de 25 años <sup>38</sup>	Litiasis renal y alteraciones óseas	10,94/111,1	-	MIP/BNE
59 casos 5-18 años <sup>39</sup>	El 99% sintomáticos Dolor óseo, 86%; litiasis renal, 39%; y pancreatitis, 6,8%	12,06/177	-	Paratiroidectomía total
86 casos 14-19 años <sup>14</sup>	Alteraciones cognitivas, 64%; y litiasis renal, 20%	11,74/110	Ecografía (S: 43%) y MIBI (S: 58%)	MIP (51%)
63 casos 0-18 años <sup>11</sup>	El 70% sintomáticos Síntomas digestivos, 43%; inespecíficos, 31%; litiasis renal, 26%; dolor óseo, 8%; y nefrocalcinosis, 13%	11,94/-	Ecografía realizada en el 79% (S: 89%; E: 58%), MIBI en el 87% (S: 95%; E: 50%) y PET en el 26%	BNE/MIP
10 casos 14-19 años <sup>26</sup>	El 100% sintomáticos Musculoesquelético, 90%; litiasis renal, 50%; digestivos, 40%; y pancreatitis, 30%	12,42/1.258,9	MIBI combinada con TC en todos los casos (S: 100%)	MIP

BNE: exploración cervical bilateral; E: especificidad; HTA: hipertensión arterial; MIBI: Tc<sup>99m</sup> sestamibi; MIP: paratiroidectomía mínimamente invasiva; PET: tomografía por emisión de positrones; PTH: hormona paratiroidea; RM: resonancia magnética; S: sensibilidad; SPECT: realización de una tomografía computarizada por emisión de fotón único; TC: tomografía computarizada.

tuye el patrón bioquímico más frecuente del HPP en edad pediátrica.

Cabe mencionar el HPP normocalcémico, considerado un nuevo fenotipo de HPP. Esta entidad se caracteriza por la presencia de una elevación persistente de la PTH en presencia de concentraciones normales de calcio<sup>40</sup>. El diagnóstico de HPP normocalcémico se establece por exclusión, una vez descartadas las causas secundarias (por ejemplo, un déficit de vitamina D, baja ingesta de calcio o problemas malabsortivos) y las alteraciones en el metabolismo del fosfato (Fig. 1)<sup>41</sup>. El HPP normocalcémico es muy infrecuente en la edad pediátrica y para su diagnóstico se considera necesario que la elevación de la PTH se mantenga durante, al menos, tres meses<sup>42</sup>. En la etapa adulta, se presenta de forma asintomática, y se diagnostica, en general, durante el estudio de los pacientes que presentan osteoporosis y/o nefrocalcinosis. La hiperplasia multiglandular de las paratiroides es la causa más frecuente y es necesaria la cirugía en un elevado porcentaje de casos<sup>42</sup>.

Las formas pediátricas de HPP muestran habitualmente mayor hipercalcemia, hipofosfatemia e hipercalcemia en el diagnóstico en comparación con la presentación en la etapa adulta<sup>12</sup>. La elevación de la PTH y la proporción de déficit de vitamina D es similar en ambos. El origen de estas diferencias es múltiple. Por un lado, en la etapa adulta es frecuente que el diagnóstico se realice en fase presintomática mediante una analítica rutinaria, mientras que en la infancia los estudios suelen realizarse tras la aparición de los síntomas. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la sensibilidad del hueso en crecimiento a la acción de la PTH y la vitamina D activa es más alta y, por lo tanto, los niños tienen riesgo de presentar calcemias más elevadas<sup>12</sup>. La calciuria más elevada característica del HPP pediátrico puede atribuirse al incremento de excreción urinaria de calcio, en respuesta a una mayor elevación de la calcemia, ya que los niveles de PTH son similares en ambas etapas<sup>12</sup>.

El diagnóstico del HPP es exclusivamente bioquímico, pero diferentes pruebas de imagen nos ayudan a localizar el tejido paratiroideo hiperfuncionante antes del abordaje quirúrgico (Fig. 2).

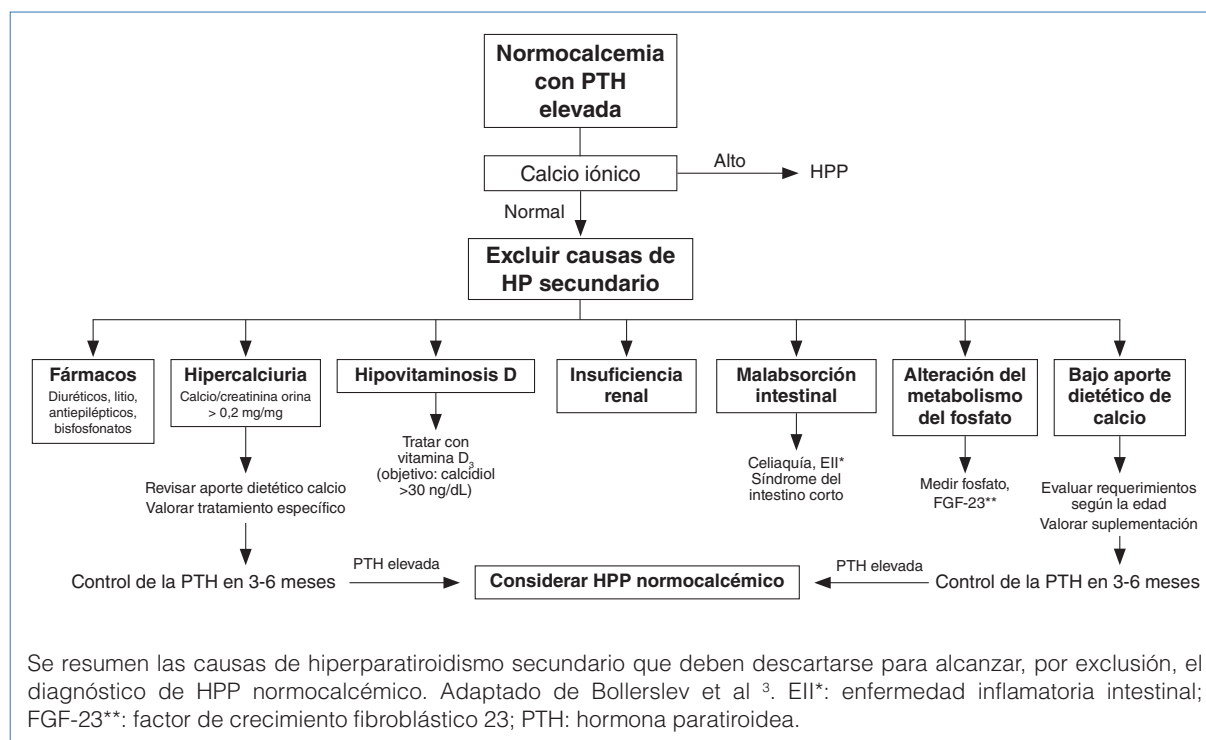


Figura 1. Aproximación diagnóstica al hiperparatiroidismo primario (HPP) normocalcémico

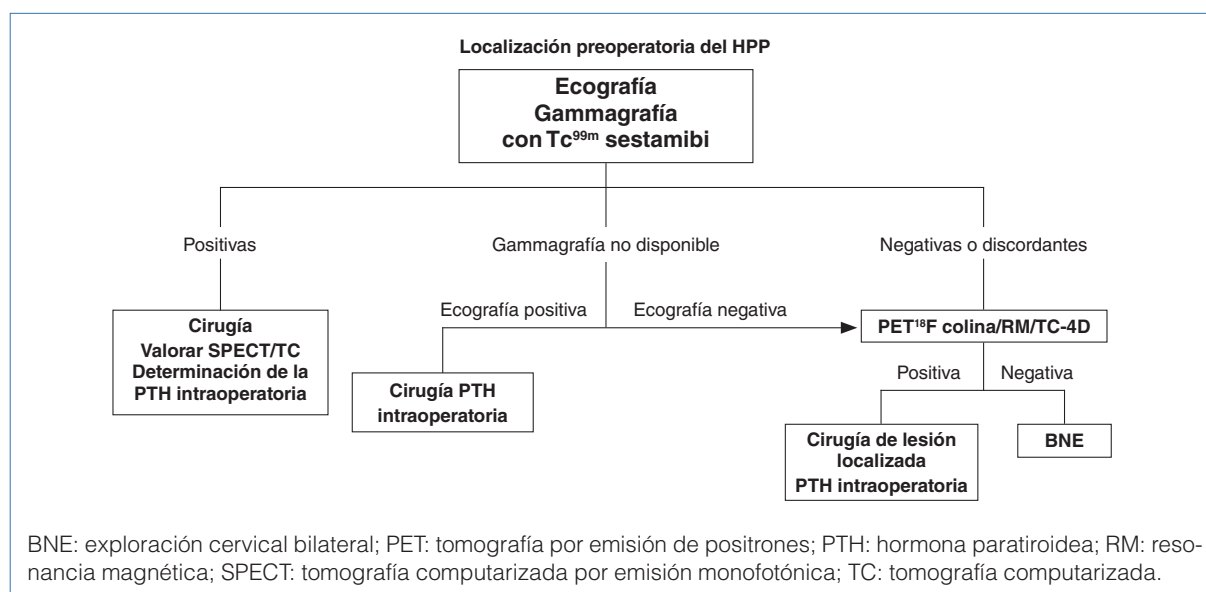


Figura 2. Algoritmo de utilización de pruebas de imagen para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPP).

## Diagnóstico mediante pruebas de imagen

La secuencia y la rentabilidad diagnóstica de las pruebas de imagen no se han establecido bien en la edad pediátrica, aunque varios estudios han destacado una menor rentabilidad diagnóstica<sup>1,10-12</sup>. Sin embargo, estos datos proceden de análisis de series de casos con un número limitado y heterogéneo de pacientes, por lo que es difícil extraer conclusiones. En ausencia de más datos, hemos toma-

do como referencia la experiencia acumulada en la etapa adulta, que ha sido sometida recientemente a consenso<sup>42</sup>.

## Ecografía cervical

La ecografía paratiroidea es una técnica útil para la localización de adenomas. Su utilidad, unida a su elevada disponibilidad y bajo coste, hacen que sea



la prueba de elección para iniciar el proceso diagnóstico. Su sensibilidad es variable (del 55 al 87%)<sup>43</sup> y depende de la localización del tejido paratiroideo afectado. Específicamente, los resultados son buenos en el caso de adenomas adyacentes a la glándula tiroidea o situados en la región cervical superior, en comparación con los estudios realizados a los pacientes con tejido paratiroideo ectópico o hiperparatiroidismo normocalcémico, que muestran una sensibilidad más baja<sup>44,45</sup>. La especificidad de la ecografía posee una amplia variabilidad (entre el 40 y el 98%)<sup>46</sup>.

### *Gammagrafía con Tc<sup>99m</sup> sestamibi*

El Tc<sup>99m</sup> sestamibi es el isótopo más utilizado para la gammagrafía paratiroidea. Este radiotrazador es un catión lipofílico cuya captación depende de los potenciales existentes en las membranas plasmáticas y mitocondriales. El tejido paratiroideo hiperplásico y el adenoma tienen un mayor número de mitocondrias que muestran una elevada avidéz por el radiotrazador, con lo que se produce un enlentecimiento en su eliminación<sup>43</sup>. La gammagrafía con Tc<sup>99m</sup> sestamibi es una técnica ampliamente extendida y validada para el estudio de la patología paratiroidea. Es especialmente útil para el diagnóstico de tejido paratiroideo ectópico, a diferencia de la ecografía. Los nódulos tiroideos, la inflamación del tejido tiroideo y las adenopatías cervicales pueden originar falsos positivos. Los adenomas paratiroideos muy pequeños (con tamaño menor de 600-800 mg) no se localizan habitualmente por esta técnica. En general, se ha establecido una sensibilidad que varía entre el 60 y el 90%, menor en los pacientes con hiperplasia paratiroidea o adenomas múltiples<sup>45,47</sup>. Con el objetivo de aumentar la sensibilidad en el estudio de estos pacientes, se han aplicado protocolos que incluyen la realización de una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y una tomografía computarizada (TC). Estas técnicas, añadidas a la gammagrafía, permiten aumentar la sensibilidad de la gammagrafía para la identificación de lesiones paratiroideas, ya que diferencian entre éstas y los nódulos tiroideos/linfadenopatías. Por otra parte, la TC permite obtener información anatómica útil para el posterior abordaje quirúrgico<sup>44</sup>. La sensibilidad diagnóstica de esta combinación (gammagrafía con Tc<sup>99m</sup> sestamibi y SPECT/TC) es superior a la de la utilización de la gammagrafía de forma aislada y se ha establecido en un 86%<sup>48</sup>. Sin embargo, cabe destacar que tanto la gammagrafía como la combinación de gammagrafía y SPECT/TC ofrecen una sensibilidad baja para el estudio de las formas multiglandulares<sup>46</sup>.

### *Tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>F-colina*

La <sup>18</sup>F-colina es un radiotrazador útil para la detección del tejido paratiroideo hiperfuncionante. Esta técnica tiene una sensibilidad del 96%, aunque es costosa y su disponibilidad es limitada. Dados estos condicionantes, se reserva para el estudio de los pacientes con HPP en los que la gammagrafía con Tc<sup>99m</sup> sestamibi en combinación con la SPECT/TC no haya proporcionado el diagnóstico<sup>49</sup>.

### *Resonancia magnética*

La resonancia magnética se ha usado como prueba de segunda línea para la localización preoperatoria del tejido paratiroideo en caso de exploraciones de primera elección negativas o discordantes, HPP recurrente o persistente o historia de cirugía previa. Aunque se utiliza menos frecuentemente que la ecografía o la gammagrafía con Tc<sup>99m</sup> sestamibi, tiene una sensibilidad similar y, combinando las tres modalidades, la sensibilidad puede llegar al 100%. En concreto, en la edad pediátrica puede resultar muy útil, dado que no implica exposición a radiación ionizante<sup>50</sup>.

### *Tomografía computarizada en cuatro dimensiones*

Esta técnica consiste en realizar una TC con contraste yodado, en la que se obtienen imágenes antes de la introducción del contraste y durante su eliminación, permitiendo comparar las imágenes entre ambas. Las tres primeras dimensiones se refieren a los tres planos anatómicos (axial, coronal y sagital). La cuarta dimensión, en realidad, se refiere a las diferencias que el contraste aporta en diferentes momentos.

El tejido paratiroideo anómalo no se realiza en las imágenes precontraste, pero se visualiza como un área hipervascularizada en las imágenes poscontraste, tanto en las fases de eliminación precoz (fase arterial) como en las tardías (fase venosa)<sup>45,50</sup>. Esta técnica ha demostrado tener una mayor sensibilidad que la ecografía y la gammagrafía con Tc<sup>99m</sup> sestamibi y es especialmente útil en los pacientes con formas multiglandulares o tejido paratiroideo ectópico, o en los que hayan sido sometidos a una cirugía paratiroidea previa<sup>51</sup>. Dado el uso de contraste, no puede utilizarse en caso de alergia al contraste o fallo renal. Sus limitaciones son la alta dosis de radiación empleada, un porcentaje elevado de falsos positivos y la falta de disponibilidad en muchos centros<sup>46</sup>. Por lo tanto, la TC en cuatro dimensiones se plantea como una buena opción en el caso de pacientes adultos en los que la ecografía y

la gammagrafía con Tc<sup>99m</sup> sestamibi no hayan proporcionado el diagnóstico y la SPECT/TC no esté disponible. Sin embargo, en pacientes jóvenes debería usarse con precaución, debido al riesgo de efectos secundarios de la radiación<sup>26</sup>.

## Tratamiento

### Tratamiento quirúrgico

El tratamiento del HPP pediátrico es quirúrgico. Su objetivo es la normalización permanente e inmediata del aumento de la PTH y el calcio, la desaparición de los síntomas y evitar la lesión de órganos diana. En 2014, en el cuarto *Workshop* internacional se establecieron las indicaciones de cirugía para adultos, que incluían hipercalcemia significativa, osteoporosis, fragilidad ósea, hipercalciuria, cálculos renales o alteración de la función renal. Pero, además, se recomendaba que la edad menor de 50 años debería considerarse una de las indicaciones para cirugía, incluso en pacientes asintomáticos con HPP<sup>52</sup>.

Las dos técnicas quirúrgicas utilizadas son la exploración cervical bilateral o una paratiroidectomía mínimamente invasiva, dependiendo del resultado de las pruebas de imagen y la patología subyacente. La primera (con una incisión cervical y la exposición y disección de las cuatro glándulas para decidir cuáles extirpar) ha sido la técnica de elección durante décadas. Sin embargo, en los últimos años, dado que la mayoría de los casos se deben a adenomas solitarios, la paratiroidectomía mínimamente invasiva se ha utilizado cada vez más y resulta la técnica recomendada para niños con hiperparatiroidismo esporádico. La exploración cervical bilateral se mantiene como la técnica de elección en casos de HPP familiar cuando se espera que múltiples glándulas sean anómalas, cuando las pruebas de imagen son negativas o cuando mediante la paratiroidectomía mínimamente invasiva no se localiza la glándula patológica<sup>10</sup>.

En cuanto a los HPP de causa genética, la paratiroidectomía de las cuatro glándulas se considera esencial para la curación de casos de HPP neonatal<sup>29</sup>. En el MEN1, aunque la recomendación es una paratiroidectomía subtotal (menos de cuatro glándulas), se asocia con frecuencia con recurrencia de la hipercalcemia y requiere una nueva cirugía. En el MEN2A, la extirpación de una a tres glándulas puede ser curativa, obviando el riesgo de hipocalcemia posterior. Y en el caso del hiperparatiroidismo con tumor mandibular, dado que hay un riesgo del 15% de carcinoma, se puede optar por una paratiroidectomía total (para evitar la recurrencia o la malignidad) o por la extirpación de la glándula anormal

con seguimiento anual de la PTH y el calcio<sup>53</sup>. El éxito de la intervención se relaciona con la correcta localización preoperatoria mediante las pruebas de imagen y la experiencia del equipo quirúrgico<sup>42</sup>, y la hipocalcemia es la complicación más frecuentemente descrita. El autotrasplante de la paratiroides es una práctica establecida cuando, accidentalmente, se extirpa una glándula normal. Sin embargo, el autotrasplante de un tejido paratiroideo anómalo (para prevenir el hipoparatiroidismo) puede causar recurrencias y nuevas cirugías, y en la edad pediátrica muchos autotrasplantes frecuentemente fallan<sup>10</sup>.

La determinación de la PTH intraoperatoria es la técnica recomendada en la edad pediátrica para asegurar una correcta localización de la glándula anómala, confirmar el éxito de la cirugía y asegurar la curación. En pacientes con función renal normal, la PTH tiene una vida media menor de cinco minutos. Por lo tanto, debería observarse una reducción rápida del nivel de PTH en la sangre tras la cirugía<sup>54</sup>. Se considera curación bioquímica si hay una disminución del 50% entre el nivel más elevado de la PTH antes de la exéresis de la glándula y 10 minutos después. La PTH intraoperatoria resulta de especial utilidad en caso de discrepancia en las pruebas de imagen o en segundas cirugías por recidiva del HPP<sup>55,56</sup>.

Así pues, la paratiroidectomía mínimamente invasiva con determinación de la PTH intraoperatoria resulta, actualmente, la técnica quirúrgica de elección para el HPP esporádico en la edad pediátrica.

La hipocalcemia tras la cirugía paratiroidea es frecuente, afecta aproximadamente a un 25% de los casos<sup>11</sup> y está causada por un hipoparatiroidismo transitorio o por la transferencia masiva de calcio al hueso. Este hipoparatiroidismo transitorio se debe a la inhibición funcional de las glándulas paratiroides sanas, suele cursar con una hipocalcemia leve y durar como máximo 2-4 días, y es independiente del tamaño de la glándula anómala. El tratamiento convencional es calcio y un análogo de la vitamina D activa.

Sin embargo, en casos de HPP de larga evolución puede aparecer el síndrome del hueso hambriento con hipocalcemia persistente después de cuatro días tras la cirugía, junto con hipofosfatemia y PTH baja<sup>27</sup>. También puede acompañarse de hipomagnesemia e hiperpotasemia, sin ser criterios estrictos para el diagnóstico<sup>57</sup>. Por ello, durante los primeros días tras la cirugía, se recomienda monitorizar la calcemia y la aparición de clínica asociada.

La bibliografía publicada respecto a este síndrome se centra en adultos. En cuanto a la prevención del síndrome del hueso hambriento, se ha intentado

determinar si hay factores de riesgo que ayuden a predecir qué pacientes presentarán dicho síndrome. Varios estudios han descrito que el déficit de vitamina D podría ser un factor de riesgo<sup>58</sup>; sin embargo, esto no ha sido confirmado por otros autores<sup>59</sup>. Y aunque algunas guías recomiendan el tratamiento con suplementos de vitamina D antes de la cirugía<sup>60</sup>, todavía es objeto de debate<sup>61</sup>. Por otro lado, hay trabajos publicados en adultos en los que se han usado con éxito bisfosfonatos antes de la cirugía para prevenir el síndrome del hueso hambriento<sup>62,63</sup>, pero la falta de más datos no permite recomendar su uso por este motivo ni siquiera fuera de la edad pediátrica. Los niveles más elevados de PTH intacta precirugía sí han sido confirmados por diferentes autores como un factor de riesgo significativo para el desarrollo del síndrome del hueso hambriento<sup>59</sup>.

El diagnóstico de síndrome del hueso hambriento requiere tratamiento con calcio y vitamina D, pero, dado que no puede predecirse qué pacientes lo presentarán, algunos autores recomiendan prevenir su aparición con suplementación posquirúrgica con calcio y colecalciferol, así como con calcitriol<sup>59</sup>.

Finalmente, es importante determinar los niveles de magnesio para detectar una posible hipomagnesemia posquirúrgica que contribuya a empeorar un cuadro de hipocalcemia.

### Tratamiento médico

El tratamiento médico debe incluir las terapias de uso habitual en el manejo de cualquier hipercalcemia (suero salino fisiológico, furosemida o calcitonina). Por otro lado, otros fármacos, como los bisfosfonatos y el cinacalcet, se han utilizado en los últimos años, principalmente en casos de hiperparatiroidismo neonatal grave con hipercalcemia grave rebelde al tratamiento o en un intento de disminuir la hipercalcemia previamente a la cirugía (dado el riesgo de arritmia asociada)<sup>27</sup>.

Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica. Se cree que, en los casos de hiperparatiroidismo neonatal grave, el hiperparatiroidismo descontrolado estimula los osteoclastos, conduce a un aumento de resorción ósea y exacerba la hipercalcemia<sup>64</sup>. Por ello, el uso de bisfosfonatos a corto plazo parece lógico. En la bibliografía se describen diferentes casos de hiperparatiroidismo neonatal grave tratados con bisfosfonatos<sup>64,65</sup>, pamidronato intravenoso en dosis de 0,5 -1 mg/Kg, con reducción de la calcemia en pocos días tras la infusión del bisfosfonato. Sin embargo, el efecto de los bisfosfonatos en el hiperparatiroidismo neonatal grave es variable, con rebote de la PTH tras el des-

censo inicial, y requiere en ocasiones el uso de cinacalcet o realizar una paratiroidectomía para la normalización del calcio<sup>11,23,66,67</sup>. Además, el uso de bisfosfonatos podría ser perjudicial para la salud ósea en los niños. Por lo tanto, su uso a largo plazo no está recomendado, dado que los efectos adversos no se conocen bien<sup>23</sup>.

El cinacalcet es un calcimimético que interacciona con el dominio transmembrana del receptor CaSR, aumentando su sensibilidad al calcio iónico extracelular y disminuyendo, por lo tanto, la secreción de PTH. Se ha utilizado con éxito en el hiperparatiroidismo neonatal grave<sup>11,26,68</sup> y en casos de HPP debido a mutaciones en *CASR* con pérdida de función<sup>54</sup>. Pero no siempre es efectivo<sup>23,66,67</sup>, ya que depende de la preservación de la estructura tridimensional del receptor (para que haya una unión adecuada con el cinacalcet) y, por ello, en estudios *in vivo*, se han observado efectos variables dependiendo de la mutación en *CASR*. Esto podría explicar la reducción de la PTH rápida y mantenida vista en pacientes con HPP neonatal por mutación en heterocigosis, pero no en los que las presentan en homocigosis y heterocigosis compuesta<sup>10,23</sup>.

En adultos, el cinacalcet está aprobado para pacientes con HPP en los que está contraindicada la paratiroidectomía<sup>52</sup>. Hay que señalar que, actualmente, en Europa su uso sólo está aprobado en pediatría en mayores de 3 años con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica en diálisis que no esté controlado con tratamiento habitual. Sin embargo, su indicación *off-label* se ha descrito con éxito en casos de HPP neonatal y mutaciones en *CASR*, como hemos mencionado previamente. La dosis utilizada inicialmente en estos casos fue de 0,7 (0,6-1) mg/kg/día, con una dosis máxima de 1 (0,9-1,4) mg/kg/día<sup>68,69</sup>. No obstante, si el tratamiento médico falla, la cirugía continuaría siendo el tratamiento curativo de elección<sup>10,69</sup>.

De manera excepcional, se ha descrito la utilización con éxito de denosumab para el manejo de la hipercalcemia grave en un paciente de 16 años causada por una mutación en heterocigosis de *CDC73*<sup>70</sup>. El denosumab es un anticuerpo monoclonal que activa la expresión del inhibidor RANKL, indicado para el manejo de la osteoporosis en la edad adulta y que también se indica en adultos para el tratamiento de los HPP familiares y los casos que recidivan tras la cirugía<sup>52</sup>.

Por otro lado, hay que destacar que el déficit de vitamina D aumenta la síntesis y la secreción de PTH, por lo que se debe evitar la insuficiencia vitamínica en estos pacientes. La suplementación con vitamina D es necesaria y segura, y se ha demostrado que concentraciones medias de calcidiol (entre 30 y 50 ng/mL) mantienen la calcemia y la calciuria es-

tables. Se recomienda mantener los niveles de calcidiol por encima de 30 ng/mL<sup>42</sup>.

Por último, cabe señalar que, a pesar de la hipercalcemia, no se recomienda restringir la ingesta de calcio, dado que puede alterar la adquisición del pico de masa ósea<sup>68</sup>.

## Seguimiento

El seguimiento a largo plazo debe realizarse en todos los pacientes y es especialmente importante en las formas sindrómicas (MEN1, MEN2A, MEN4) o asociadas a mutaciones en *CDC73*. Por ello es esencial disponer de un estudio genético en estos casos para poder personalizar de forma adecuada el seguimiento del paciente.

Para considerar la curación del HPP, la calcemia debe permanecer en un rango de normalidad durante los primeros seis meses tras la cirugía. Se recomienda determinar periódicamente la calcemia, pero no debería determinarse la PTH si no existe hipercalcemia<sup>42</sup>. Los pacientes que presenten un HPP persistente o recidivante serán candidatos a una nueva cirugía.

En los casos no candidatos a cirugía, se recomienda evaluar la función renal, el metabolismo fosfocálcico cada seis meses y la densidad mineral ósea mediante densitometría ósea cada 1-2 años<sup>42</sup>.

## Conclusiones

El HPP pediátrico es una entidad infrecuente que se expresa con mayor gravedad y con mayor afectación de órganos diana en comparación con el HPP adulto. Los datos disponibles hasta la actualidad proceden de series heterogéneas con un número limitado de casos, por lo que consideramos necesario establecer nuevas líneas de investigación que permitan adaptar las recomendaciones ya establecidas para la etapa adulta a las características propias de la edad pediátrica. Profundizar en las bases moleculares del HPP pediátrico sustenta el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento adecuados para cada paciente.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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. Kollars J, Zarroug AE, Van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 115: 974-80.
2. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Ass* 2012; 75: 425-34.
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol* 2022; 186: R33-63.
4. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker R V. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 2157-70.
5. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 2315-2329.
6. Corbetta S, Lania A, Filopanti M, Vicentini L, Ballaré E, Spada A. Mitogen-activated protein kinase cascade in human normal and tumoral parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2201-5.
7. Rodriguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, Canalejo A, Siendones E, Lopez I, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1390-5.
8. Naveh-Manly T, Marx R, Keshet E, Pike JW, Silver J. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 1990; 86: 1968-75.
9. Höppner J, Sinning K, Raimann A, Obermayer-Pietsch B, Grasmann C. Disorders of the calcium sensing signaling pathway: from familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) to life threatening conditions in infancy. *J Clin Med* 2022; 11: 2595.

10. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: new trends. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 365-75.
11. El Allali Y, Hermetet C, Bacchetta J, Amouroux C, Rothenbuhler A, Porquet-Bordes V, et al. Presenting features and molecular genetics of primary hyperparathyroidism in the paediatric population. *Eur J Endocrinol* 2021; 184: 347-55.
12. Roizen J, Levine MA. A meta-analysis comparing the biochemistry of primary hyperparathyroidism in youths to the biochemistry of primary hyperparathyroidism in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4555-64.
13. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 609-19.
14. Rampp RD, Mancilla EE, Adzick NS, Levine MA, Kelz RR, Fraker DL, et al. Single gland, ectopic location: adenomas are common causes of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *World J Surg* 2020; 44: 1518-25.
15. Blau JE, Simonds WF. Familial hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 623667.
16. Newey PJ. Hereditary primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021; 50: 663-81.
17. Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker RV. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat* 2010; 31: 295-307.
18. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery* 1990; 108: 1006-12.
19. García-Castaño A, Madariaga L, Gómez-Conde S, Cordo CLR, López-Iglesias M, García-Fernández Y, et al. Five patients with disorders of calcium metabolism presented with GCM2 gene variants. *Sci Rep* 2021; 11: 2968.
20. Simonds WF. Clinical and molecular genetics of primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 2020; 52: 578-87.
21. Mallet E. Working Group on Calcium Metabolism. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res* 2008; 69: 180-8.
22. Sadacharan D, Mahadevan S, Rao SS, Kumar AP, Swathi S, Kumar S, et al. Neonatal severe primary hyperparathyroidism: a series of four cases and their long-term management in India. *Indian J Endocrinol Metab* 2020; 24: 196-201.
23. Savas-Erdeve S, Safsak E, Keskin M. Treatment experience and long-term follow-up data in two severe neonatal hyperparathyroidism cases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 1103-10.
24. Libánský P, Astl J, Adámek S, Nanka O, Pafko P, Spacková J, et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: Report of 10 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1177-82.
25. Durkin ET, Nichol PF, Lund DP, Chen H, Sippel RS. What is the optimal treatment for children with primary hyperparathyroidism? *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1142-6.
26. Boro H, Khatiwada S, Alam S, Kubihal S, Dogra V, Malla S, et al. The spectrum of manifestations of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2022; 28: 178-87.
27. Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Buganza R, Matarazzo P, De Sanctis L. Primary hyperparathyroidism (PHPT) in children: two case reports and review of the literature. *Case Rep Endocrinol* 2021; 2021: 1-6.
28. Al-Shanafey S, Al-Hosaini R, Al-Ashwal A, Al-Rabeeh A. Surgical management of severe neonatal hyperparathyroidism: one center's experience. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 714-7.
29. Alagaratnam S, Brain C, Spoudeas H, Dattani MT, Hindmarsh P, Allgrove J, et al. Surgical treatment of children with hyperparathyroidism: single centre experience. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1539-43.
30. Allo M, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents, and young adults. *World J Surg* 1982; 6: 771-6.
31. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital QJM 1996; 89: 921-32.



32. Harman CR. sporadic primary hyperparathyroidism in young patients. *Arch Surg* 1999; 134: 651.
33. George J, Acharya SV, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 175-8.
34. Pashtan I, Grogan RH, Kaplan SP, Devon K, Angelos P, Liu D, et al. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 275-9.
35. Belcher R, Metrailler AM, Bodenner DL, Stack Jr BC. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 318-22.
36. Mancilla EE, Levine MA, Adzick NS. Outcomes of minimally invasive parathyroidectomy in pediatric patients with primary hyperparathyroidism owing to parathyroid adenoma: a single institution experience. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 188-91.
37. Lou I, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Elfenbein DM. The changing pattern of diagnosing primary hyperparathyroidism in young patients. *Am J Surg* 2017; 213: 146-50.
38. Saponaro F, Marcocci C, Cacciatore F, Miccoli M, Pardi E, Borsari S, et al. Clinical profile of juvenile primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Endocrine* 2018; 59: 344-52.
39. Wang W, Kong J, Nie M, Jiang Y, Li M, Xia W, et al. Primary hyperparathyroidism in Chinese children and adolescents: a single-centre experience at Peking Union Medical College Hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87: 865-73.
40. Cusano NE, Cetani F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2022; 66: 666-77.
41. Islam AK. Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Chronic Dis* 2021; 12: 20406223211015965.
42. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 2293-314.
43. Park HS, Hong N, Jeong JJ, Yun M, Rhee Y. Update on preoperative parathyroid localization in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022; 37: 744-55.
44. Cunha-Bezerra P, Vieira R, Amaral F. Better performance of four-dimension computed tomography as a localization procedure in normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018; 62: 493-8.
45. Chien D, Jacene H. Imaging of parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 399-415.
46. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 577-83.
47. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-72.
48. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT. *Nucl Med Commun* 2015; 36: 363-75.
49. Mathey C, Keyzer C, Blocklet D, Van Simaey G, Trotta N, Lacroix S, et al. 18F-fluorocholine PET/CT is more sensitive than 11C-methionine PET/CT for the localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2022; 63: 785-91.
50. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative localization for primary hyperparathyroidism: a clinical review. *Biomedicines*.2021; 9: 390.
51. Lubitz CC, Hunter GJ, Hamberg LM, Parangi S, Ruan D, Gawande A, et al. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2010; 148: 1129-38.
52. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561-69.
53. Stålberg P, Carling T. Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. *World J Surg* 2009; 33: 2234-43.
54. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant li-

- terature. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 1424-42.
55. Harrison BJ, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2009; 394: 799-809.
56. Christoforides C, Vamvakidis K, Miliaras S, Tsoulfas G, Misichronis G, Goulis DG. Surgical treatment in patients with single and multiple gland primary hyperparathyroidism with the use of intraoperative parathyroid hormone monitoring: extensive single-center experience. Hormones 2019; 18: 273-9.
57. Guillén Martínez AJ, Smilg Nicolás C, Moraleta Deleito J, Guillén Martínez S, García-Purriños García F. Risk factors and evolution of calcium and parathyroid hormone levels in hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed) 2020; 67: 310-6.
58. Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Acta Med Litu 2018; 25: 45-51.
59. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, Pietschmann P, Selberherr A, Scheuba C, et al. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol 2018; 178: 1-9.
60. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3607-18.
61. Randle RW, Balentine CJ, Wendt E, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Should vitamin D deficiency be corrected before parathyroidectomy? J Surg Res 2016; 204: 94-100.
62. Lee I Te, Sheu WHH, Tu S Te, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab 2006; 24: 255-8.
63. Mayilvaganan S, Vijaya Sarathi H, Shivaprasad C. Preoperative zoledronic acid therapy prevent hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism. Indian J Endocrinol Metab 2017; 21: 76-9.
64. Waller S, Kurawinski T, Spitz L, Thakker R, Cranston T, Pearce S, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: Genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. Eur J Pediatr 2004; 163: 589-94.
65. Fox L, Sadowsky J, Pringle KP, Kidd A, Murdoch J, Cole DE, et al. Neonatal hyperparathyroidism and pamidronate therapy in an extremely premature infant. Pediatrics 2007; 120: e1350-4.
66. Atay Z, Bereket A, Haliloglu B, Abali S, Ozdogan T, Altuncu E, et al. Novel homozygous inactivating mutation of the calcium-sensing receptor gene (CASR) in neonatal severe hyperparathyroidism—lack of effect of cinacalcet. Bone 2014; 64: 102-7.
67. Murphy H, Patrick J, Báez-Irizarry E, Lacassie Y, Gómez R, Vargas A, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: a rare cause of life-threatening hypercalcemia. Eur J Med Genet 2016; 59: 227-31.
68. Bernardor J, Flammier S, Salles JP, Amouroux C, Castanet M, Lienhardt A, et al. Off-label use of cinacalcet in pediatric primary hyperparathyroidism: A French multicenter experience. Front Pediatr 2022; 10: 926986.
69. Sun X, Huang L, Wu J, Tao Y, Yang F. Novel homozygous inactivating mutation of the calcium-sensing receptor gene in neonatal severe hyperparathyroidism responding to cinacalcet therapy: a case report and literature review. Medicine (Baltimore) 2018; 97: e13128.
70. Mamedova E, Kolodkina A, Vasilyev EV, Petrov V, Belaya Z, Tiulpakov A. Successful use of denosumab for life-threatening hypercalcemia in a pediatric patient with primary hyperparathyroidism. Horm Res Paediatr 2020; 93: 272-8.

# Deficiencia de glicerol cinasa. Seguimiento clínico y bioquímico de dos casos y revisión de la bibliografía

Glycerol kinase deficiency. Clinical and biochemical follow-up of two cases and a literature review

Amaya Vela<sup>1,5</sup>, Margarita Esteban<sup>2</sup>, María Jesús Martínez<sup>3</sup>, Gema Grau<sup>1</sup>, Luis Castaño<sup>4,5</sup>, Itxaso Rica<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Infantil, Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. CIBERDEM. CIBERER. Biocruces, Barakaldo, Vizcaya (España)

<sup>2</sup> Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya (España)

<sup>3</sup> Neurología Infantil. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya (España)

<sup>4</sup> Laboratorio de Investigación. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya (España)

<sup>5</sup> Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco (UPV/EHU) (España)

## Resumen

**Introducción.** La deficiencia de glicerol cinasa (DGK) es un trastorno genético ligado al cromosoma X debido a una mutación o delección del gen que codifica para la glicerol cinasa (GK). Puede ser una alteración aislada o formar parte de un síndrome de delección de genes contiguos. La DGK aislada puede ser benigna o una enfermedad grave con riesgo vital ante infecciones, ejercicio o anestesia.

**Objetivo.** Presentamos el caso clínico de dos hermanos remitidos por hipertrigliceridemia.

**Pacientes y métodos.** Hermanos gemelos de 10 meses de edad remitidos por hipertrigliceridemia. Nacen tras un embarazo bien controlado. Parto eutócico a las 36 semanas de gestación con peso y longitud en el nacimiento normales. Abuelo materno con hipertrigliceridemia grave en tratamiento intensivo. Perfil lipídico: 1.º gemelo: colesterol total, 139 mg/dL; triglicéridos, 404 mg/dL; y colesterol HDL, 45 mg/dL. 2.º gemelo: colesterol total, 143 mg/dL; triglicéridos, 415 mg/dL; y colesterol HDL,

51 mg/dL. Ante niveles elevados de triglicéridos, se sospecha DGK.

**Resultados.** Analítica completa: 1.º gemelo: glicerol, 30,3 mg/dL; creatinina, 580 U/L; cortisol, 10,8 ug/gL; corticotropina, 15 pg/mL. 2.º gemelo: glicerol, 29,3 mg/dL; creatinina, 445 U/L; cortisol, 9,2 ug/gL; corticotropina, 22 pg/mL. Estudio genético: estudio del gen glicerol cinasa (región Xp21.3); alteración de ADN, c.200G>A; alteración proteica, p. Cys67Tyr (patógena) en ambos gemelos y su madre. Estudio del gen de la distrofina sin alteraciones.

Seguimiento durante más de ocho años sin intercurencias graves.

**Comentarios.** El conocimiento y el diagnóstico del DGK son importantes para evitar intercurencias graves, y evitar tratamientos prolongados innecesarios y con posibles efectos secundarios que cualquier fármaco puede provocar.

**Palabras clave:** Glicerol. Glicerol cinasa. Hipertrigliceridemia. Hipolipidemiante. Pseudohipertrigliceridemia. Síndrome de genes contiguos.

## Correspondencia:

Amaya Vela  
Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Cruces,  
CIBERDEM, CIBERER, Biocruces Bizkaia, Osakidetza,  
Plaza de Cruces, 48903, Barakaldo, Vizcaya, España  
E-mail: amaya.veladesoja@osakidetza.eus

## Abstract

**Introduction.** Glycerol Kinase deficiency (GKD) is a genetic disorder linked to the X chromosome due to a mutation or deletion on the gene encoding Glycerol Kinase (GK). It can be an isolated alteration

or part of a contiguous gene deletion syndrome. Isolated DGK can be benign or result in a life-threatening condition secondary to infections, exercise or anesthesia.

**Objective.** The clinical case of two siblings referred for hypertriglyceridemia is reported.

**Patients and methods.** Ten-month-old twin siblings referred for hypertriglyceridemia. Normal delivery at 36 weeks of gestation with normal birth weight and length after a well-controlled pregnancy. Maternal grandfather with severe hypertriglyceridemia, on intensive treatment. Lipid profile: First twin: Total cholesterol: 139 mg/dl, Triglycerides: 404 mg/dl, HDLc: 45 mg/dl; Second twin: Total cholesterol: 143 mg/dl, Triglycerides: 415 mg/dl, HDLc: 51 mg/dl. GKD is suspected in view of high triglyceride levels.

**Results.** First twin: Glycerol: 30.3 mg/dl, CK: 580 U/L; Cortisol: 10.8 ug/gL; ACTH: 15 pg/ml. Second twin: Glycerol: 29.3 mg/dl, CK: 445 U/L; Cortisol: 9.2 ug/gL; ACTH: 22 pg/ml. Genetic study: Study of the Glycerol Kinase gene (Xp21.3 region): DNA alteration: c.200G>A; protein alteration: p.Cys67Tyr (PATHOGENIC) in both twins and their mother. Study of the dystrophin gene without alterations.

More than eight years' follow-up without any serious intercurrents.

**Comments.** The knowledge and diagnosis of GKD is important to avoid serious intercurrents and unnecessary prolonged treatments with the possible side effects that any drug can cause.

**Key words:** *Glycerol. Glycerol kinase. Hypertriglyceridemia. Hypolipidemic. Pseudohypertriglyceridemia. Contiguous gene syndrome.*

## Introducción

La enzima glicerol cinasa (GK) es la responsable de la fosforilación de glicerol a glicerol 3-fosfato, la cual, en una de sus posibles vías de metabolización, consigue la conversión a glucosa, que se usa como energía. La hidrólisis de los triglicéridos es la única fuente de glicerol en los humanos. La formación de glicerol a partir de los triglicéridos es un importante sustrato para aumentar los niveles de glucosa en situaciones de catabolismo.

La enzima GK fue descrita por Rose y Haines<sup>1</sup> en 1978. Describieron a un paciente de 70 años con altos niveles de triglicéridos y que se encontraba asintomático.

La deficiencia de glicerol cinasa (DGK) es una alteración genética (OMIM 300474) autosómica re-

cesiva ligada al cromosoma X. Su prevalencia es difícil de estimar, ya que muchos pacientes están sin diagnosticar, pero se considera una enfermedad rara. El gen que codifica para la GK está localizado en el *locus* Xp21.3 del cromosoma X y tiene 21 exones.

En 1983, Eriksson et al<sup>2</sup> describieron a un paciente de 10 años afecto de DGK con vómitos, hipoglucemia y alteración del nivel de conciencia.

McCabe<sup>3</sup> clasificó la DGK en las formas infantil (a su vez clasificada en aislada y compleja), juvenil y del adulto, que suele ser la más leve.

En la edad pediátrica se requieren aportes mayores de glucosa que en la edad adulta, ya que la producción de glucosa por el hígado es la misma que el consumo cerebral, mientras que en adultos es el doble. Esto podría explicar el hecho de que las formas infantiles de DGK sean más graves.

Los genes contiguos (o vecinos) son genes próximos entre sí que pueden sufrir delección conjunta y los cuadros que presentan se denominan síndromes de delección de genes contiguos. El gen que codifica para la GK está junto con el gen de la distrofina (distrofia muscular de Duchenne) y el gen *DAX1* (insuficiencia suprarrenal). Las formas complejas de la DGK son las que se acompañan de otras alteraciones por delección de todos o de alguno de estos genes contiguos.

En la bibliografía hay publicaciones con afectación de los tres genes, como el caso referido por Casado de Frías et al<sup>4</sup> de un niño que consulta por hipotonía y mala ganancia ponderal desde el mes de vida y es finalmente diagnosticado de insuficiencia suprarrenal, DGK y distrofia muscular de Duchenne, y el de otra publicación más reciente<sup>5</sup> que muestra similares características. Otros trabajos describen casos con afectación de dos genes como un paciente diagnosticado a los 9 años de insuficiencia suprarrenal y a los 18 años de DGK<sup>6</sup>, así como otro diagnosticado a los 2,5 años de distrofia muscular de Duchenne y DGK por un retraso psicomotor<sup>7</sup>.

La enfermedad muestra variaciones fenotípicas con idéntica mutación genética no sólo entre diferentes familias<sup>8,9</sup>, sino también dentro de la misma familia<sup>10</sup>, más aún, como los dos casos descritos por Hellerud et al<sup>11</sup>, que demuestran que el fenotipo puede ir cambiando a lo largo de la vida. Ambos pasaron de tener múltiples intercurrentes durante la infancia a presentar una enfermedad bien controlada en la edad adulta.

En cuanto al diagnóstico<sup>12</sup>, el DGK en adultos se ha descrito en hombres con hipertrigliceridemia nor-

malmente  $< 1.000$  mg/dL que no responden a la dieta o al tratamiento hipolipidemiante convencional.

Cuando hay clínica, aunque es heterogénea, la presencia de hipoglucemia, vómitos y disminución del estado de conciencia en situaciones intercurrentes, como infecciones, nos puede hacer pensar en un DGK. Hacer provocaciones con dieta cetógena, ayunas o ejercicio intenso ha quedado obsoleto, aunque en pacientes adultos estables podría servir para conocer la situación metabólica en situaciones extremas.

El diagnóstico analítico<sup>13</sup> del DGK se debe sospechar ante casos con aumento de concentración de triglicéridos en un suero de aspecto claro y transparente. Los métodos enzimáticos habituales para cuantificar triglicéridos en el suero se basan en la medida del glicerol total en la muestra, y la suma del glicerol libre y del glicerol proveniente de la hidrólisis de los triglicéridos por una lipasa añadida. En condiciones normales, la concentración de glicerol libre es muy baja (1-10 mg/dL o 0,01-0,1 mmol/L) y el impacto en la determinación de triglicéridos no es significativo.

En diferentes situaciones clínicas, el glicerol libre puede estar aumentado y ocasionar un falso aumento de triglicéridos o pseudohipertrigliceridemia. Causas frecuentes de aumento moderado de glicerol son hipertiroidismo, insuficiencia renal crónica, diabetes, cirrosis hepática, alimentación parenteral y estrés. En la DGK, sin embargo, las concentraciones de glicerol son superiores a 0,2 mmol/L<sup>14,15</sup>.

Aunque los métodos analíticos de triglicéridos que realizan blanco de glicerol pueden evitar el problema, actualmente no se utilizan en los laboratorios clínicos, por lo que es importante la sospecha y detección en el laboratorio de las falsas hipertrigliceridemias sobre la base de la incongruencia con el aspecto del suero (turbio o lechoso si hubiera aumento de triglicéridos), con los índices lipídicos o con el resto de las pruebas del perfil lipídico. La cuantificación del glicerol libre se analiza en muestras de sangre y orina<sup>16,17</sup>, y permite diagnosticar anomalías del gen *GK* y evitar diagnósticos erróneos de hipertrigliceridemia que pueden generar realización de pruebas más complejas (por ejemplo, genéticas) y tratamientos innecesarios.

Es importante conocer los métodos utilizados y sus limitaciones para diagnosticar adecuadamente a los pacientes portadores de alteraciones del metabolismo de la GK y evitar su tratamiento con fármacos hipolipidemiantes<sup>18-20</sup>.

En cuanto al tratamiento, se aconsejan comidas frecuentes con una dieta baja en grasas y rica en hi-

dratos de carbono. Es importante evitar ejercicios intensos y el alcohol.

Aunque hay autores<sup>21</sup> que consideran que la mayoría de los pacientes tiene mutaciones *de novo*, presentamos dos pacientes que son la tercera generación que ha heredado la enfermedad.

## Pacientes y métodos

### Motivo de consulta

Hermanos gemelos remitidos a consultas externas de endocrinología infantil a los 10 meses por hipertrigliceridemia. La analítica fue realizada en el preoperatorio de una intervención quirúrgica de pie equino-varo en uno de los gemelos.

### Antecedentes personales

Embarazo gemelar bien controlado. Parto a las 36 semanas de gestación con peso y longitud en el nacimiento normales. Lactancia artificial con alimentación complementaria bien reglada. Vacunación correcta.

El paciente 1 ingresó durante tres días con 1 mes y 8 días por síndrome febril sin presentar ninguna complicación.

### Antecedentes familiares

Madre con perfil lipídico normal: colesterol, 203 mg/dL; triglicéridos, 66 mg/dL; y colesterol HDL, 89 mg/dL.

Abuelo materno (72 años): diagnosticado de hipertrigliceridemia familiar (triglicéridos de 484 mg/dL, colesterol 184 mg/dL, HDLc 130 mg/dl) años antes y se instauró tratamiento intensivo al que era resistente y que abandonó *motu proprio*. Tras el diagnóstico de los nietos, se cuantificó el glicerol en suero que estaba aumentado (10,6 mmol/L) siendo los triglicéridos reales aproximadamente 129 mg/dL.

El resto no tenía interés para el proceso actual.

### Exploraciones complementarias

Las muestras de sangre y orina se recogieron tras ayuno de 10 horas. Las determinaciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL se realizaron por métodos enzimáticos convencionales en un analizador Advia 2400 (Siemens). El glicerol se determinó por método enzimático en un analizador ABX Pentra 400 (Horiba).



**Perfil lipídico.** 1.<sup>er</sup> gemelo: colesterol total, 139 mg/dL; triglicéridos, 404 mg/dL; colesterol HDL, 45 mg/dL; y colesterol LDL, 75 mg/dL. 2.<sup>o</sup> gemelo: colesterol total, 143 mg/dL; triglicéridos, 415 mg/dL; colesterol HDL, 51 mg/dL; y colesterol LDL, 82 mg/dL.

Ante niveles elevados de triglicéridos con un suero claro, la médica analista sospecha DGK, por lo que amplía el estudio etiológico orientado por la sospecha diagnóstica.

**Análítica completa.** 1.<sup>er</sup> gemelo: glicerol, 30,3 mg/dL; creatinina elevada, 580 U/L; cortisol, 10,8 ug/gL; y corticotropina, 15 pg/mL. 2.<sup>o</sup> gemelo: glicerol, 29,3 mg/dL; creatinina elevada, 445 U/L; cortisol, 9,2 ug/gL; y corticotropina, 22 pg/mL.

### Estudio genético de ambos gemelos y su madre:

a) Estudio del gen *GK* (región Xp21.3): alteración de ADN, patógena: c.200G>A; alteración proteica: p.Cys67Tyr.

b) Estudio del gen de distrofina: ausencia de alteraciones.

c) No se realiza estudio del gen *DAX*, ya que consideramos que no es necesario por tratarse de una mutación y no de una delección.

Los niveles de creatinina van disminuyendo de forma progresiva en ambos hermanos (última analítica realizada en julio de 2022): 1.<sup>er</sup> gemelo, 192 U/L, y 2.<sup>o</sup> gemelo, 190 U/L.

### Evolución clínica

Actualmente tienen 9 años. Desde el diagnóstico se dieron pautas de forma laxa, en cuanto a la alimentación frecuente e intensificar la atención en periodos intercurrentes. Cuando fueron creciendo, instamos a la familia a comprobar si presentaban limitaciones con el ejercicio y actualmente hacen una vida normal. No han presentado intercurrentes graves y el desarrollo psicomotor (valorado por neuropediatría) y el desarrollo ponderoestatural han sido normales, sin precisar por ahora estudios a este respecto.

### Discusión

En nuestros pacientes, el diagnóstico de DGK estaba claro, pero los niveles elevados de creatinina, aunque no estaban en el rango esperado para esta patología, nos obligaban a realizar el estudio genético con celeridad, ya que en los algoritmos diagnósticos<sup>22</sup> de la DGK claramente determinan

que el aumento de creatinina es clave para diferenciar un cuadro aislado de DGK de un cuadro complejo con deficiencias múltiples. El aumento discreto de creatinina está descrito en algunos casos sin ningún tipo de repercusión neurológica, en ocasiones relacionado con actividad física los días previos a la extracción.

Aunque los niveles de cortisol y corticotropina eran normales, actualmente se conoce que alteraciones del gen *DAX* pueden mantener una función suprarrenal normal durante años; por otra parte, como hemos comentado previamente, puede haber alteración sólo de dos genes y no de los tres.

Tras llegar al diagnóstico de alteración única de la *GK*, la situación y el manejo parecía más sencillo; sin embargo, también hay casos en los pacientes afectados de DGK de forma aislada que pueden permanecer asintomáticos en los primeros meses y comenzar con hipoglucemia o con convulsiones ante cuadros infecciosos, ante ejercicios intensos o durante intervenciones quirúrgicas<sup>11</sup>.

El hecho de que uno de nuestros pacientes hubiera ingresado con un episodio febril previo al diagnóstico sin presentar intercurrente alguna no exime de un seguimiento estrecho. Nordenström et al<sup>23</sup> publicaron el caso de un paciente con un fallo hepático agudo a los 9 años que había presentado dos ingresos previos, en uno de los cuales requirió altos aportes de glucosa en el contexto de una gastroenteritis y otro debido a una linfadenitis, del que fue dado de alta sin problemas.

El conocimiento y el diagnóstico de esta enfermedad son fundamentales para evitar tratamientos prolongados<sup>24</sup>. Arrobas-Velilla T et al<sup>25</sup> refieren el caso de un joven de 21 años en el que se llegó al diagnóstico de DGK tras permanecer en tratamiento con alta dosis de gemfibrozil desde los 3 años, aun siendo refractario a dicho tratamiento. El correcto diagnóstico de DGK permitió suspender definitivamente el tratamiento farmacológico y dietético a un paciente diagnosticado a los 85 años<sup>26</sup>, como el tratamiento prolongado al que fue sometido el abuelo de nuestros pacientes.

En las mujeres, el diagnóstico precoz también es importante. En la distrofia muscular de Duchenne, la mayoría de las mujeres en heterocigosis portadoras de la enfermedad son asintomáticas, pero un porcentaje entre el 2,5 y el 17% presenta una elevación de los niveles de creatinina y algunas de las manifestaciones propias de la enfermedad, en general con una expresión más leve de debilidad, y tiene un mayor riesgo de padecer cardiomiopatía dilatada<sup>27</sup>. En el caso de que hubiera habido descendencia en la familia después de nuestros pacientes, se habría estudiado genéticamente tanto a

los hombres como a las mujeres y no sólo para consejo genético, sino porque se han publicado casos de mujeres afectas de delección Xp-21 con afectación y discapacidad intelectual<sup>28</sup>.

Para concluir, cabe destacar la importancia del conocimiento de esta enfermedad no sólo por su morbilidad, sino también para evitar tratamientos innecesarios, prolongados y no exentos de efectos secundarios. Estos dos casos reflejan la importancia de realizar un diagnóstico precoz. Hay que destacar la gran heterogeneidad fenotípica con la misma mutación no sólo entre diferentes familias, sino también dentro de la misma familia. Y, aunque la evolución del DGK aislado es favorable y mejora con la edad, es importante hacer un seguimiento hasta la edad adulta.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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/>).

### Bibliografía

- Rose CI, Haines DS. Familiar hyperglycerolemia. *J Clin Invest* 1978; 61: 163-70.
- Eriksson A, Lindstedt S, Ransnäs L, von Wendt L. Deficiency of glicerol kinasa (EC2.7.1.30). *Clin Chem* 1983; 193; 29: 718-22.
- McCabe ERB. Disorders of Glicerol metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited*. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2217-37.
- Casado de Frías E, Ruibal JL, Bueno G, Pinel G, Reverte F, Benítez J. Síndrome de delección de genes contiguos en Xp-21 (déficit del complejo glicerol-quinasa). Asociación de distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol-quinasa e hipoplasia suprarrenal congénita. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 639-42.
- Sevim U, Fatma D, Ihsan E, Gulay C, Nevin B. A neonate with contiguous deletion syndrome in Xp21. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 1095-8.
- Wnag XL, Mu YM, Dou JT, Lü JM, Pan CY. A Young boy with diffuse hyperpigmentation and delayed puberty. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 671-3.
- Amato AA. Duchenne muscular dystrophy and glicerol kinase deficiency: a rare contiguous gene syndrome. *J. Clin Neuromusc Dis* 2000; 1: 190-1.
- Sjarif DR, Sinke RJ, Duran M, Beemer FA, Klijer WJ, Ploos van Amstel JK, et al. Clinical heterogeneity and novel mutations in the glicerol kinase in three families with isolated glicerol kinase deficiency. *J Med Genet* 1998; 35: 650-6.
- Sargent CA, Kidd A, Moor S, Dean J, Besley GTN, Affara NA. Five cases of isolated glycerol kinase deficiency, including two families: failure to find genotype: phenotype correlation. *J Med Genet* 2000; 37: 434-41.
- Blomquist HK, Dahl N, Gustafsson L, Hellerud C, Holme E, Holmgren G, et al. Glicerol kinase deficiency in two brothers with and without clinical manifestations. *Clin Genet* 1996; 50: 375-9.
- Hellerud C, Wramner N, Erikson A, Johansson A, Samuelson G, Lindstedt S. Glycerol kinase deficiency: follow-up during 20 years, genetics, biochemistry and prognosis. *Acta Paediatr* 2004; 93: 911-21.
- Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. *Inherit Metab Dis* 2000; 23: 529-47.
- Warnick GR, Kimberly MM, Waymack PP, Leary ET, Myers GL. Standardization of measurements for cholesterol, triglycerides, and major lipoproteins. *Lab Med* 2008; 39: 481-90.
- Fabiani F, Bermúdez JA, González C, Gentil J, Oribe A, Cruz C. Hiperglicerolemia, una pseudohipertrigliceridemia: a propósito de un caso de 6 años de edad. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 68-71.
- Backes JM, Dayspring T, Mieras T, Moriarty PM. Pseudohypertriglyceridemia: two cases of probable glicerol kinase deficiency. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 469-73.
- Hellerud C, Burlina A, Gabelli C, Ellis JR, Nyholm PG, Lindstedt S. Glycerol metabolism and the determination of triglycerides—clinical, biochemical and molecular findings in six subjects. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 46-55.

17. Lamíquiz Moneo I, Mateo-Gallego R, Fernández Pardo J, López-Ariño CH, Marco-Benedí V, Bea AM, et al. Glycerol kinase deficiency in adults: description of 4 novel cases, systematic review and development of a clinical diagnostic score. *Atherosclerosis* 2020; 351: 24-32.
18. Backes JM, Dayspring TD, Hoefner DM, Moriarty PM. Hypertriglyceridaemia unresponsive to multiple treatments. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: bcr2015210788.
19. Rughani A, Blick K, Pang H, Marin M, Meyer J, Tryggestad JB. Pseudohypertriglyceridemia: A novel case with important clinical implications. *Case Rep Pediatr* 2020; 2020: 4609317.
20. Berglund I, Brinzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969-89.
21. Wikiera B, Jakubiak A, Laczmanska I, Noczynska A, Smigiel R. Complex glycerol kinase deficiency-long-term follow-up of two patients. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2021; 27: 227-31.
22. Sehgal A, Stak J. Complex glycerol kinase deficiency: an X-linked disorder associated with Adrenal Hypoplasia Congenital. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 67-9.
23. Nordenström A, Hellerud C, Lindstedt S S, Alm J, Fischler B, Nemeth A, et al. Acute liver failure in a child with Epstein-Barr virus infection and undiagnosed glycerol kinase deficiency, mimicking hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 98-101.
24. Pant V, Pyakurel D, Gautam K, Pradhan S. Pseudo-hypertriglyceridaemia in glycerol kinase deficiency misdiagnosed and treated as true hypertriglyceridaemia. *BMJ Case Rep* 2022; 15: e248251.
25. Arrobas-Velilla T, Mondéjar-García R, Gómez-Gerique JA, Cañizares I, Cruz MC, Orive de Diego A, et al. ¿Pseudo-hypertriglyceridaemia or hyperglycerolemia? *Clin Invest Arterioscl* 2013; 25: 123-6.
26. Arrieta F, Ojeda S, Rueda A, Balenguer-Quintana A, Martínez-Pardo M. Glicerol kinase deficiency in adult patient: hypertriglyceridemia resistance to diet and pharmacological treatment. *Nutrición Hospitalaria* 2018; 35: 993-5.
27. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchene and Becker muscular dystrophy *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 347-51.
28. Heide S, Afejar A, Edery P, Sanlaville D, Keren B, Rouen A, et al. Xp21 deletion in female patients with intellectual disability: two new cases and a review of the literature. *Eur J Med Genet* 2015, 58: 341-5.

# Lipodistrofia congénita generalizada: manifestaciones metabólicas, esqueléticas y tratamiento con análogos de leptina

## Congenital generalized lipodystrophy: Metabolic and skeletal manifestations and treatment with leptin analogs

Johana Andrea Botero Hernandez<sup>1</sup>, Catalina Forero Ronderos<sup>2</sup>, Mauricio Coll Barrios<sup>3</sup>, Sandra Roa Rodríguez<sup>4</sup>, Nelly Johanna Silva Oviedo<sup>5</sup>, Paola Duran Ventura<sup>6</sup>, Camila Céspedes Salazar<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Médica pediatra de Endociencia, fellow de Endocrinología Pediátrica en la Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia)

<sup>2</sup> Endocrinología Pediátrica. Endocrinóloga pediatra de Endociencia. Hospital Universitario San Ignacio y Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)

<sup>3</sup> Endocrinología Pediátrica. Endocrinólogo pediatra de Endociencia. Bogotá (Colombia)

<sup>4</sup> Endocrinología Pediátrica. Endocrinóloga pediatra. Clínica del Country y Clínica La Colina. Bogotá (Colombia)

<sup>5</sup> Endocrinología Pediátrica. Pediatra de Endociencia. Clínica Infantil de Colsubsidio. Bogotá (Colombia)

<sup>6</sup> Endocrinología Pediátrica. Endocrinóloga pediatra de Endociencia. Fundación Cardioinfantil. Bogotá (Colombia)

<sup>7</sup> Endocrinología Pediátrica. Endocrinóloga pediatra de Endociencia. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)

### Resumen

La lipodistrofia congénita generalizada es una rara enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva con cuatro diferentes subtipos, causada por variantes bialélicas en uno de los cuatro genes descritos *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAV1* y *CAVIN*. Se caracteriza por la alteración en el desarrollo y la distribución del tejido adiposo, así como disminución de la secreción de adipocinas como la leptina, alteraciones metabólicas graves y rasgos fenotípicos característicos. Se presentan tres casos clínicos de lipodistrofia congénita generalizada de tipos 1 y 2, las presentaciones más frecuentes a nivel mundial, con

manifestaciones de lipoatrofia en el tronco y los miembros, cara con rasgos acromegaloides, esteatosis hepática (y subsecuente hepatomegalia) y alteraciones metabólicas (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y resistencia a la insulina) de instauración en la infancia. Se describe la heterogeneidad fenotípica y la afectación de órganos según el subtipo genético de la lipodistrofia, y la lipodistrofia de tipo 1 es la que tiene mayor afectación visceral y de la médula ósea, y la de tipo 2 del cerebro, los testículos, el tejido adiposo generalizado y la médula ósea, con una importante diferencia en el pronóstico y la capacidad intelectual. Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento nutricional y farmacológico con análogos de la leptina y resaltamos la necesidad del reconocimiento de esta condición, el tratamiento multidisciplinar y el acompañamiento con nutrición, pediatría y endocrinología pediátrica.

**Palabras clave:** *Leptina. Lipodistrofia congénita generalizada. Resistencia a la insulina. Síndrome de Berardinelli-Seip.*

### Correspondencia:

Johana Andrea Botero Hernández  
Endocrinología pediátrica, médica pediatra de Endociencia,  
fellow de endocrinología pediátrica en la Universidad de  
Antioquia, Medellín, Colombia  
E-mail: johana.botero@udea.edu.co  
E-mail: johanabotero@gmail.com

## Abstract

Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is a rare autosomal recessive genetic disease with four different subtypes, caused by biallelic mutations in one of 4 described genes: *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAV1*, and *CAVIN*. The condition is characterized by alteration in body fat development and distribution due to defects in the adipogenesis pathway as well as a decrease in the secretion of adiponeptins, such as leptin, severe metabolic alterations, and characteristic phenotypical traits. Here we report three clinical cases of CGL type 1 and 2, which are the most common presentations worldwide, with manifestations of lipoatrophy in the trunk, limbs and face with acromegaly features, hepatic steatosis (and subsequent hepatomegaly), metabolic alterations (hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and insulin resistance) which began in childhood. Phenotypic heterogeneity and organ involvement are described according to the genetic subtype of lipodystrophy. CGL type 1 presents the greatest visceral and bone marrow involvement, and CGL type 2 mainly affects the brain, testicles, generalized adipose tissue and bone marrow with an important difference in prognosis and intellectual capacity. We present our experience in nutritional and pharmacological management with leptin analogs, and highlight the need to recognize this condition, to establish multidisciplinary management, and to follow up with nutrition, pediatrics and pediatric endocrinology.

**Key words:** *Berardinelli-Seip syndrome. Congenital generalized lipodystrophy. Insulin resistance. Leptinn.*

## Introducción

La lipodistrofia congénita generalizada (LCG), también llamada síndrome de Berardinelli-Seip, fue descrita por primera vez por Berardinelli en 1954 en Brasil y más tarde por Seip en 1959. Es una enfermedad con patrón de transmisión autosómico recesivo con variantes patógenas que producen pérdida de la función del gen. Tiene una prevalencia poblacional variable, estimada según algunas publicaciones entre 1/10 millones a 1/40.000, y es más frecuente en Brasil, en países con migración de africanos y en algunos países árabes<sup>1-3</sup>.

Se caracteriza por la alteración en el desarrollo y la distribución del tejido adiposo en el cuerpo, con reducción en el número y tamaño de las células adiposas, y disminución en la cantidad de reservas de grasa y adipocinas, como la lipasa. Presenta desregulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa con las consecuentes manifestaciones de hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, riesgo de desarrollo de diabetes mellitus y pan-

creatitis, aceleración del crecimiento lineal, edad ósea avanzada, complicaciones microvasculares, cardíacas y renales, y manifestaciones cutáneas<sup>4,5</sup>.

En la actualidad se conocen cuatro subtipos genéticos: la LCG de tipo 1, causada por variantes en el gen *AGPAT2*, codifica para la enzima 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa 2, fundamental en la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos; la LCG de tipo 2, causada por variantes en *BSCL2*, codifica la proteína seipina, necesaria para la adipogénia, el plegamiento proteico en el retículo endoplásmico y la formación de la gota lipídica<sup>6</sup>; la LCG de tipo 3, causada por variantes del gen *CAV1*, codifica la caveolina 1, encargada de transportar y translocar ácidos grasos a la gota lipídica; y, por último, la LCG de tipo 4, causada por variantes en el gen *PTRF*, codifica la cavi-na, que afecta a la función de las cavéolas, que son invaginaciones de la membrana plasmática y participan en la transducción de señales y endocitosis, incluida la internalización del receptor de insulina y la formación de la gota lipídica intracelular<sup>7,8</sup>.

## Serie de casos

Presentamos a continuación tres casos clínicos de niños con diagnóstico de LCG Berardinelli-Seip, a quienes se les realizó diagnóstico de esta condición por sus manifestaciones clínicas y bioquímicas. La principal afectación bioquímica fue del metabolismo de los lípidos y de la glucosa. El fenotipo se caracterizó por escaso tejido adiposo, talla alta, hipertrofia muscular y *acantosis nigricans*. Los primeros dos casos son hermanas de padres consanguíneos con confirmación molecular de la variante genética *AGPAT2*. El tercer caso es un niño con padres consanguíneos en segundo grado y alteración genética de la variante del gen *BSCL2*. Estos dos subtipos de LCG presentados tienen diferencias en sus manifestaciones y gravedad, especialmente por la afectación neurológica en la LCG de tipo 2 y la temprana afectación metabólica en la LCG de tipo 1. Asimismo, se presenta el tratamiento recibido con nutrición y análogos de la leptina con respuesta favorable.

## Caso 1

Paciente femenina de 11 años natural de Bogotá, Colombia, con descendencia familiar del Chocó, de raza afrocolombiana (Figura 1). Desde recién nacida presentó lipoatrofia generalizada, especialmente ausencia de grasa en los glúteos, falla de medro y aparición temprana de *acantosis nigricans* en el cuello y las axilas. La analítica desde el inicio presentó leptina baja e insulina elevada. Se le diagnosticó a los 6 meses de edad de lipodistrofia de Berardinelli-Seip por criterios clínicos y paraclínicos. Durante su crecimiento tuvo un adecuado desarro-



llo motriz y del lenguaje sin afectación cognitiva. A los 7 años apareció un quiste óseo en el antebrazo con crecimiento progresivo sin fracturas patológicas, que requirió resección quirúrgica, y después de este tratamiento presentó recidiva de crecimiento óseo anormal. Cursó con pubertad precoz rápidamente progresiva; desde los 2 años tenía olor apocrino; hacia los 6 años, pubarquia; y antes de los 8 años, telarquia con aceleración en la velocidad de crecimiento longitudinal, talla superior a más de dos desviaciones estándar (según los patrones de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud), con aumento del crecimiento de las manos y los pies. Se le realizó un carpograma con 2 años de aceleración ósea, perfil gonadal reactivo y ecografía pélvica con aumento del volumen ovárico y quistes en los ovarios. Recibió freno puberal con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina cada 84 días. Las alteraciones metabólicas se trataron inicialmente con restricciones nutricionales y control glucémico diario; sin embargo, ante la persistencia de leptina baja de 1,1 ng/mL, resistencia a la insulina definida por insulina basal de 21 uU/L, glucosa basal de 90 mg/dL e insulina posprandial hasta 188 uU/mL con glucosa a las dos horas posprandial de 109 mg/dL, hiperglucemias aisladas entre 150 y 200 mg/dL, y elevación de la hemoglobina glucosilada del 6,2%, se indicó tratamiento farmacológico con metroleptina. Se realizó un estudio genético a los 8 años que confirmó homocigosis de la variante en el gen *AGPAT2* NM\_006412.3: c.589-2A>G, NC\_000009.11:g.139569261T>C patognomónica de la enfermedad.



**Figura 1.** A. Características acromegálicas con prognatismo, bordes orbitarios prominentes y acantosis en el cuello. B. Manos y pies grandes, hipertrofia muscular en brazos y piernas, escaso tejido graso en las mamas en estado puberal.

## Caso 2

Paciente femenina de 4 años, hermana de la paciente del caso 1 (Figura 2). A los 10 días de vida presentó hiperglucemia sintomática y elevación de



**Figura 2.** A y C. Lipoatrofia del tronco y los miembros que da aspecto atlético. B. Lipoatrofia de cara, leve prognatismo, ombligo prominente, abdomen sin panículo adiposo, y acantosis en la región cervical y el pliegue axilar anterior.

la aspartato transaminasa (56 U/L) y la alanina transaminasa (95 U/L), colesterol total de 71 mg/dL, lipoproteínas de alta densidad (HDL) de 9 mg/dL con hipertrigliceridemia de 675 e insulinemia de 60 uU/mL, y glucosa en ayunas de 124 mg/dL. El ecocardiograma no mostró estenosis pulmonar ni miocardiopatía hipertrófica, y la ecografía de abdomen, hepatomegalia e hígado graso, y fenotipo con rasgos faciales acromegaloides, prognatismo y acantosis en la región cervical anterior y posterior. Al mes de vida se documentaron bajos niveles de leptina (0,27 ng/mL), aumento del péptido C (12 ng/mL), elevación de los triglicéridos hasta 1.056,9 mg/dL, HDL de 6,4 mg/dL y lipoproteínas de baja densidad (LDL) de 14 mg/dL. Se realizó diagnóstico clínico y paraclínico de LCG y se inició tratamiento nutricional. A los 4 meses de edad presentó pancreatitis y hepatitis con ictericia e hiperglucemia en ayunas de 122 mg/dL. A los 15 meses de edad se encontró hemoglobina glucosilada del 5,6%, insulina de 67,2 uU/mL con glucosa en ayunas de 81 mg/dL y aparición de olor apocrino sin otros cambios puberales. A pesar del tratamiento nutricional no se logró control metabólico, por lo cual a los dos años se inició tratamiento con análogo de la leptina. Recibió metreleptina 0,8 mg/día subcutánea, con lo cual presentó inicialmente dificultad en la ganancia de peso y disminución del apetito transitorio, con posterior recuperación de peso y paraclínicamente con respuesta al tratamiento desde el primer mes, debido a la estabilización de los niveles de triglicéridos en 73,4 mg/dL, alanina transaminasa (19,6 U/L) y aspartato transaminasa (32,1 U/L) normales, glucemia (75,5 mg/dL) e insulina (2,8 uU/mL) normales, y disminución de la hemoglobina glucosilada al 5,2%. Se realizó un estudio de biología molecular a los dos años con confirmación genética de variante homocigota del gen *AGAT2-c.589-2A>G*.

### Caso 3

Paciente masculino de 6 años, natural de Bogotá, con padres con consanguinidad en segundo grado nacido de 28 semanas de edad gestacional (Figura 3). Presentó dificultad en la ganancia ponderal a pesar de tener adecuado apetito y talla normal. Desde pequeño, su madre notó su cara delgada con mejillas hipoplásicas, labios delgados, mentón triangular y frente prominente, por lo cual se sospechó un síndrome de Silver Russell. Sin embargo, con el crecimiento se identificó el retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad cognitiva con retraso del lenguaje, trastorno del comportamiento y enuresis hasta los 4 años. Durante su maduración se hizo más evidente el fenotipo de hipertrofia muscular generalizada con boca, manos y pies grandes. Desde los 4 años presentó acantosis grave en el cuello, las axilas, la ingle, el abdomen, las rodillas, las manos y los pies, además de abdomen globoso con hepatomegalia. Se documentó una ecografía de abdomen con esteatosis hepática, y ecocardiograma sin hipertrofias ni cardiomegalia, sin historia de quistes o fracturas óseas ni hallazgos de pubertad en la fecha de la publicación del presente artículo. Recibió tratamiento nutricional sin lograr estabilización metabólica, con hipertransaminasemia (aspartato transaminasa, 62,2 U/L, y alanina transaminasa, 110,6 U/L), hipertrigliceridemia de 131,2 mg/dL, HDL de 49 mg/dL, elevación de los niveles de insulina en ayunas de 46,11 uU/mL con glucemia de 92 mg/dL y hemoglobina glucosilada del 5,11%. Por ello, a los 6 años de edad se indicó tratamiento con análogos de la leptina con adecuado control metabólico. Se le diagnosticó a los 4 años de edad síndrome de Berardinelli-Seip confirmado por biología molecular por variante genética en el gen *BSC12 C.782\_783INSg (P.ILE262HISFS\*12)* por técnica de secuenciación de nueva generación.



**Figura 3.** A. Crestas orbitarias prominentes, escasa grasa en las mejillas y leve prognatismo. B y C. Lipoatrofia generalizada, hipertrofia muscular en los brazos y piernas con articulaciones hipertróficas, y abdomen globoso con hepatomegalia.

## Discusión

La LCG es una enfermedad poco frecuente con herencia autosómica recesiva. Como se demuestra en los casos previamente descritos, los diferentes subtipos de LCG tienen manifestaciones desde el nacimiento caracterizadas por escasa grasa subcutánea generalizada que lleva a rasgos faciales característicos y apariencia corporal musculosa, con adecuado crecimiento, apetito voraz, pero escasa ganancia de peso por el aumento de la tasa metabólica basal.

La consecuente incapacidad de almacenar grasa suficiente en los adipocitos, sumada a la lipogenia hepática compensatoria, la disminución en la oxidación de los ácidos grasos libres y la alteración en el aclaramiento de lipoproteínas ricas en triglicéridos, lleva a síndrome metabólico con hipertrigliceridemia, niveles altos de LDL y bajos de HDL. Esto genera efectos antagónicos sobre la insulina, con la consecuente aparición de *acantosis nigricans* secundaria al hiperinsulinismo y a las hiperglucemias<sup>4,9</sup>, además de que la reacción cruzada de la insulina con los receptores de factor de crecimiento pseudoinsulínico-1 lleva a rasgos acromegaloides durante el crecimiento<sup>10</sup>.

Estas alteraciones metabólicas son responsables de las principales dificultades en el tratamiento de estos pacientes, con riesgo de complicaciones secundarias a hiperinsulinismo e hipertrigliceridemia en edades tempranas, que progresan a esteatosis hepática en el período escolar y la adolescencia, así como a pancreatitis, insuficiencia hepática y diabetes hasta en un 25-35% de los casos, e incluso a xantomas cutáneos eruptivos dolorosos según la gravedad.

Otras alteraciones metabólicas que pueden presentarse son pubertad precoz, como en el caso 1, quien inició pubarquia hacia los 6 años y telarquia antes de los 8 años. También pueden presentarse síndrome de ovarios poliquísticos, oligomenorrea y rasgos masculinos en las mujeres con clitoromegalia y aumento del tamaño de los genitales antes de la pubertad, aunque estas manifestaciones suelen ser infrecuentes y no se han descrito en los casos presentados en esta publicación<sup>4</sup>.

El subtipo genético de la LCG determina la heterogeneidad fenotípica y la afectación de las regiones anatómicas. Es así como la mutación *AGPAT2* de los casos 1 y 2 se expresa abundantemente en el tejido adiposo del epiplón visceral, intratorácico y de la médula ósea, y conserva el tejido adiposo palmo-plantar y periarticular mecánico; mientras que la mutación *BSCL2* se expresa copiosamente en el cerebro, los testículos, el tejido adiposo generalizado y la médula ósea, lo que genera afectación de la

capacidad intelectual en los pacientes con LCG de tipo 2, como se identificó en el paciente del caso 3, así como también pérdida del tejido adiposo mecánicamente activo, como en las articulaciones, con la presencia de articulaciones hipertróficas con escasa grasa ilustradas en la figura 3. Cabe destacar que los casos 1 y 2, aun teniendo la misma variante patógena, presentan diferente grado de gravedad.

Adicionalmente, la LCG de tipo 3 puede asociarse a resistencia a la vitamina D, y la LCG de tipo 4 puede presentar venas prominentes y alteraciones en la conducción cardíaca, estenosis pilórica y debilidad muscular<sup>1</sup>.

La presentación más frecuente a nivel mundial es la LCG de tipo 1, su diagnóstico puede realizarse por confirmación biológica o clínica con la presencia de tres criterios mayores o dos criterios mayores y al menos dos criterios menores (Tabla 1). Es así como la paciente del caso 1 fue diagnosticada a los 6 meses de edad de LCG por criterios clínicos, al tener el fenotipo característico y hallazgos bioquímicos con elevación del péptido C y de la insulina, hipertrigliceridemia y bajos niveles de leptina. Asimismo, su hermana menor del caso 2 fue diagnosticada más tempranamente dado el antecedente familiar conocido, y la mayor afectación metabólica desde el período neonatal con requerimiento de hospitalización e intervención en cuidado neonatal. Recibió tratamiento médico y nutricional desde la infancia sin lograr estabilidad metabólica, con hipertriglice-

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de lipodistrofia congénita generalizada.

Criterios mayores	Criterios menores
I. Lipoatrofia del tronco, los miembros y la cara que da aspecto atlético	I. Cardiomiopatía hipertrófica
II. Características acromegálicas: prognatismo, bordes orbitarios prominentes, manos y pies grandes, orejas grandes, crestas orbitarias prominentes, clitoromegalia en mujeres y genitales aumentados en hombres, e hipertrofia muscular y edad ósea avanzada	II. Venas prominentes
III. Hepatomegalia con hígado graso que puede progresar a cirrosis	II. Pubertad precoz en niñas
IV. Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y resistencia a la insulina con péptido C aumentado y <i>acantosis nigricans</i> de instauración temprana	IV. Quistes óseos en epífisis y metáfisis
	V. Hirsutismo



ridemia persistente, elevación de la hemoglobina glucosilada, y frecuentes hospitalizaciones por gastroenteritis, hepatitis y pancreatitis. Tuvo requerimiento temprano de intervención farmacológica con análogos de la leptina hacia los 2 años de edad, con lo cual se logró ganancia de peso, control de la hiperfagia y control metabólico exitoso.

Por el contrario, el niño del caso 3 tuvo un diagnóstico más tardío debido a la presentación similar a otros síndromes genéticos que se acompañan de bajo peso al nacer, premadurez, falla de medro, facies triangulares con frente prominente, retraso cognitivo y retraso motor, como el síndrome de Silver Russell y el síndrome SHORT, por lo cual deben tenerse presente otros diagnósticos diferenciales de la LCG, como síndromes de tipo progeria, síndrome de Cockayne, síndrome AREDYLD y síndrome de Donohue o leprechaunismo.

El tratamiento inicial de los pacientes con LCG incluye recomendaciones nutricionales con dieta baja en grasa saturada y colesterol, modificación de ingesta de carbohidratos complejos con índice glucémico bajo, actividad física y control de peso para reducir los niveles de triglicéridos, mejorar la resistencia a la insulina y mantener un control glucémico<sup>11</sup>. Sin embargo, cuando no se logran los objetivos metabólicos, se recomienda el tratamiento farmacológico con análogos de la leptina, el cual está dirigido a corregir la deficiencia de leptina, y permitir el control de la hiperlipidemia por efecto sobre la oxidación de los ácidos grasos y reducción del contenido lipídico en las células, mejorar la sensibilidad de la insulina y disminuir la hiperfagia al incrementar la saciedad<sup>12,13</sup>. Asimismo, mejora la hepatomegalia al reducir los depósitos de grasa en el hígado, y reduce el riesgo de diabetes y proteinuria, aunque no mejora la lipodistrofia<sup>1</sup>.

## Conclusiones

El síndrome de Berardinelli-Seip es una enfermedad huérfana que causa importantes alteraciones metabólicas, complicaciones microvasculares, cardíacas, renales, osteoarticulares y endocrinas, y no menos importantes manifestaciones cutáneas y corporales, con consecuencias en la apariencia física y la autoestima que afectan a la calidad de vida. El temprano reconocimiento de esta enfermedad entre los médicos pediatras y el seguimiento por endocrinólogos permiten un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico para prevenir complicaciones, mejorar el pronóstico y evitar desenlaces fatales. Conocer las actuales opciones terapéuticas e indicaciones para su uso cuando no hay respuesta al tratamiento convencional con cambios nutricionales, ejercicio y fármacos hipolipidemiantes es esencial para lograr el control metabólico objetivo.

## Consideraciones éticas

La presentación de los casos e imágenes fotográficas tuvo la aprobación de los padres de los pacientes. Se realizó consentimiento informado para la publicación de las imágenes fotográficas que incluyen rasgos faciales y se taparon los ojos para reservar la identidad.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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/>).

## Bibliografía

1. Tan SH, Tang MBY, Tey HL. Lipodistrofias. En Callen MF, Jeffrey P, Cowen MM, Edward W, Hruza MM George J, et al, eds. Dermatología. 4 ed.: Elsevier; 2019. p. 1758-74.
2. Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. Síndromes lipodistróficos infrecuentes. Med Clin (Barc) 2015; 144: 80-7. PubMed PMID: 24787681
3. Lima MM. Metreleptin: treatment for metabolic complications of generalized lipodystrophy. Rev Venez Endocrinol Metab 2016; 14: 16-28.
4. Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat V, et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. Endocr Dev 2010; 19: 1-20.
5. Shawky RM, Gamal R, Seifeldin NS. Berardinelli-Seip syndrome type 2 – An Egyptian child. Egypt J Med Hum Genet 2015; 16: 189-93.
6. Araújo de Melo Campos JT, Dantas de Medeiros JL, Cardoso de Melo ME, Alvares da Silva M, Oliveira de Sena M, Sales Craveiro Sarmiento A, et al. Endoplasmic reticulum stress and muscle dysfunction in congenital lipodystrophies. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2021; 1867: 166120.
7. Agarwal AK, Garg A. Congenital generalized lipodystrophy: significance of triglyceride biosynthetic pathways. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 214-21.

8. Zammouri J, Vatieer C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, et al. Molecular and cellular bases of lipodystrophy syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 12: 803189.
9. Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010; 16: 310-23.
10. Arshad Cheema H, Suleman Malik H, Waheed N, Mushtaq I, Fayyaz Z, Nadeem Anjum M. Bernardinelli-Seip congenital generalised lipodystrophy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018; 28: 406-8.
11. González-Clavijo AM, Fierro-Maya LF, Muñoz-Loaiza JD, Perilla-Roa D, Pérez-Moreno EJ, Guzmán-Rojas JD, et al. Uso de metformina y un inhibidor de SGLT2 en el tratamiento de lipodistrofia congénita generalizada. Reporte de caso. *Rev Fac Med* 2020; 68: 639-43.
12. Metreleptin for treating lipodystrophy, Highly specialised technologies guidance [Internet]. NICE National Institute for Health and Care Excellence; 2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst14>. Fecha última consulta: 28.02.2022.
13. Akinci B, Meral R, Oral EA. Update on therapeutic options in lipodystrophy. *Curr Diab Rep* 2018; 18: 139.



# Premios y Becas de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (F.S.E.E.P) 2023

*FSEEP Awards 2023*



Entregados en el 45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica  
(Palma, 10-12 de mayo de 2023)

## Beca en Investigación Básica en Endocrinología Pediátrica 2023 de la F.S.E.E.P

Proyecto: **Terapia intratecal con T3 nanoencapsulada en un modelo murino del síndrome de Allan-Herndon-Dudley.**

José Carlos Moreno Navarro, Hospital Universitario La Paz. Madrid. Colaboradores: Ana Guadaño Ferraz, Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC, Madrid; María Josefa Alonso Fernández, CIMUS-Centro Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas, Santiago de Compostela.

## Beca en Investigación Clínica en Endocrinología Pediátrica 2023 de la F.S.E.E.P

Proyecto: **Evaluación del estado metabólico-nutricional y riesgo cardiovascular en adolescentes con anorexia nerviosa y bajo peso corporal.**

Paula Sol Ventura Wichner, Hospital HM Nens, Barcelona; Núria Amigó, Laboratorio Biosfer Teslab; José Manuel Siurana, Hospital HM Nens, Barcelona; Diego Yeste, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona; Albert Feliu, Hospital Sant Joan, Reus.

## Beca Proyecto de Investigación Clínica Gabriela Morreale 2023 de la F.S.E.E.P

Proyecto: **Impacto medioambiental en el desarrollo y crecimiento del recién nacido prematuro (IMA-DyC-Pre).**

Paula Sol Ventura Wichner, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona (Barcelona); Marta Ocaña Rico, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA); Carmen Freire Warden, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA); Nicolás Olea Serrano, Universidad de Granada.

## Beca para la Cooperación al Desarrollo en Endocrinología Pediátrica 2023 de la F.S.E.E.P

Proyecto: **Hambre Cero, programa integral de lucha contra la desnutrición en la región rural de Gambo en Etiopía: huerto comunitario, cribado nutricional y suplementos nutricionales.**

Ignacio Alegría Coll, ONGD Alegría sin fronteras, avalado por Isolina Riaño Galán, ONGD Asociación Arco Iris, educación para el desarrollo.

## Beca F.S.E.E.P de Intercambio en Servicio y/o Unidades de Endocrinología Pediátrica 2023

*(Patrocinada por Sandoz)*

Proyecto: **Uso de inteligencia artificial para la caracterización de endotipos de diabetes mellitus de tipo 1 en la población pediátrica**, que se desarrollará en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Niños de Toronto.

Yeray Nóvoa Medina, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

## Beca F.S.E.E.P José Igea 2023

(Patrocinada por Pfizer)

Proyecto: **Caracterización molecular de variantes codificantes no HLA de riesgo en población pediátrica con diabetes de tipo 1 y su asociación con el perfil clínico y autoinmune.**

Investigadora principal: Purificación Ros Pérez, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

## Becas F.S.E.E.P Anne-Marie Kappelgaard a la Investigación en Endocrinología Pediátrica 2023

(Patrocinadas por Novo Nordisk)

Proyecto: **Registro Nacional de pacientes con variantes en heterocigosis en ACAN e IHH. Proyecto piloto de registro de pacientes con displasias esqueléticas con afectación leve.**

Investigadora principal: Lucía Sentchordi Montané, Hospital Infanta Leonor, Madrid.

Coinvestigadores: Ana Coral Barreda Bonis, Isabel González Casado, Hospital La Paz, Madrid; Karen E. Heath, INGEMM, IdiPAZ. Hospital La Paz, Madrid.

Proyecto: **Monitorización de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica por déficit de 21 hidroxilasa mediante el análisis de esteroides urinarios.**

Investigadora principal: Marina Mora Sitja, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

## Premios F.S.E.E.P a la Investigación en Endocrinología Pediátrica y Crecimiento 2023

(Patrocinados por Merck Serono)

### Primer Premio

**Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period.**

Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, Yanovski JA, Mittleman RS, Yuan G, Forsythe E, Clément K, Argente J.

*Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 859-68.

## Accésits

**Candidate biomarkers for the prediction and monitoring of partial remission in pediatric type 1 diabetes.**

Gomez-Muñoz L, Perna-Barrull D, Caroz-Armayones JM, Murillo M, Rodríguez-Fernández S, Valls A, Vazquez F, Perez J, Corripio R, Castaño L, Bel J, Vives-Pi M.

*Front Immunol* 2022; 13: 825426.

**Cognitive and adaptive effects of early growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: a cohort study.**

Ayet-Roger A, Joga-Elvira L, Caixàs A, Corripio R.

*J Clin Med* 2022; 11: 1592.

## XXV Premios F.S.E.E.P a Póster y Comunicación Oral en Endocrinología Pediátrica

(Patrocinado por Lilly)

### Premio a la Mejor Comunicación Oral en el Congreso de la SEEP 2023

**Utilización del test de arginina-coceptina en el síndrome polidipsia-poliuria en pediatría. Experiencia en seis pacientes.**

González Llorens N<sup>1</sup>; Puerto Carranza E<sup>2</sup>; Mogas Viñals E<sup>1</sup>; Campos Martorell A<sup>1</sup>; Yeste Fernández D<sup>1</sup>; Clemente León M<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona;

<sup>2</sup>Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona.

### Premio al Mejor Póster del Congreso de la SEEP 2023

**Identificación de predictores precoces de hipotiroidismo congénito permanente y transitorio.**

Navarro Moreno C; Fernández Fuentes C; Gómez Gila AL, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

## Premios de la Revista Española de Endocrinología Pediátrica de la F.S.E.E.P 2023

### Premio al mejor artículo original

**Singularities of the Endocrine Causes of Hypoglycemia in the Pediatric Age.**

Inés Vieira<sup>1</sup>, Laura Correia<sup>2</sup>, Isabel Dinis<sup>3</sup>, Rita Cardoso<sup>4</sup>, Joana Caetano<sup>4</sup>, Dírcea Rodrigues<sup>1</sup>, Isabel Paiva<sup>1</sup>, Alice Mirante<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Endocrinología, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra (Portugal). <sup>2</sup>Pediatría. Centro Hospitalar de Baixo Vouga. Aveiro (Portugal). <sup>3</sup>Endocrinología Diabetes e Crescimento. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra (Portugal). <sup>4</sup>Endocrinología, Diabetes e Crescimento. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra (Portugal).

*Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13: 27-35.

#### Premio al mejor caso clínico

**Hipocalcemia grave secundaria a pseudohipoparatiroidismo en niña con antecedente de obesidad precoz y macrosomía.**

Cristina Armero-Bujaldón<sup>1</sup>, Estefanía Moratalla Jareño<sup>1</sup>, Alejandro Ramírez Arredondo<sup>2</sup>, Diego de Sotro Esteban<sup>3</sup>, María Caimari Jaume<sup>4</sup>, Guiomar Pérez de Nanclares<sup>5</sup>, Arrate Pereda<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Servicio Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, Illes Balears (España). <sup>2</sup>Pediatría. Hospital Comarcal de Inca. <sup>3</sup>Servicio Endocrinología Infantil. Clínica Rotger. <sup>4</sup>Servicio Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Son Espases. <sup>5</sup>Instituto de investigación Sanitaria BioAraba. Laboratorio de (Epi)Genética Molecular. Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz.

*Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13: 64-72.

## Resumen de resultados de las BECAS 2021 y 2022 de la F.S.E.E.P

Presentados en el 45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. (Palma, 10-12 de mayo de 2023)

### Beca de Investigación Básica en Endocrinología Pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P

#### Estudios funcionales de variantes genéticas en pacientes con hiperinsulinismo congénito

Núria Camats-Tarruella<sup>1,2</sup>, Noelia Baz-Redón<sup>1,2</sup>, Mónica Fernández-Cancio<sup>1,2</sup>, María Antolín<sup>3,4</sup>, Elena García-Arum<sup>2,3,4,5</sup>, Ariadna Campos<sup>1,6,7</sup>, Eduard Mogas<sup>1,6,7</sup>, Anna Fàbregas<sup>6,7</sup>, Diego Yeste<sup>1,2,6,7</sup>, María Clemente<sup>1,2,6,7</sup>

<sup>1</sup> Grupo de investigación en Crecimiento y Desarrollo, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBER)

RER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>3</sup> Unidad de Genética Clínica y Molecular y Enfermedades Raras, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>4</sup> Grupo de Investigación en Genética Médica, VHIR, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>5</sup> Grupo de Investigación en Enfermedades Neuromusculares y Mitocondriales, VHIR, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>6</sup> Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>7</sup> Unidad de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

## Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es la causa más común de hipoglucemia persistente en recién nacidos y lactantes. Es una condición heterogénea en la que la desregulación de la secreción de insulina puede conducir a formas muy graves de hipoglucemia. Por tanto, la detección y el tratamiento precoces son claves para prevenir o atenuar las secuelas neurológicas de estos pacientes<sup>1</sup>. Desafortunadamente, algunos de los pacientes no responden al tratamiento farmacológico. Dos tercios de los pacientes con HIC (60-65%) son portadores de variantes candidatas en genes expresados en las células beta pancreáticas. Estos genes (más de 14) participan directa o indirectamente en la regulación de la secreción de insulina<sup>2-6</sup>. Específicamente, las variantes inactivadoras de los genes *ABCC8* y *KCNJ11* son la causa más frecuente y generalmente dan lugar a formas graves que no responden al tratamiento con diazóxido. Los genes *ABCC8* y *KCNJ11* codifican para las subunidades SUR1 y Kir6.2, respectivamente, del canal de potasio sensible al trifosfato de adenosina ( $K_{ATP}$ ), que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa por las células beta pancreáticas<sup>7</sup>. Específicamente, las variantes de *ABCC8* con pérdida de función (inactivadoras) pueden causar HIC y las variantes con ganancia de función (activadoras) pueden causar diabetes neonatal (con baja secreción de insulina e hiperglucemia)<sup>7</sup>. Además, existen dos tipos histológicos principales de HIC en pacientes con variantes *ABCC8* (y *KCNJ11*), las formas focales y las formas difusas. Las formas focales son subsidiarias del tratamiento quirúrgico curativo, al estar localizada la lesión pancreática.

Nuestra unidad clínica (Hospital Universitari Vall d'Hebron, HUVH, Barcelona) es centro de referencia de enfermedades metabólicas hereditarias y lleva 45 años siguiendo a 71 pacientes con HIC. Durante más de tres años, en colaboración con el Departamento de Genética y Medicina Molecular (HUVH), nuestro panel de genes de secuenciación de nueva generación para HIC de diseño propio (14 genes) ha detectado variantes en genes relacionados con el HIC en el 55% de los pacientes en seguimiento: de ellos, actualmente 28 pacientes tienen variantes en el gen *ABCC8*<sup>8</sup>. En algunos casos existe una buena asociación entre la alteración genética y las características clínicas del paciente portador, pero no es tan clara en otros casos<sup>8</sup>. Por lo tanto, es necesario realizar estudios funcionales de variantes no descritas previamente o descritas sin estudio funcional para confirmar si tienen un impacto real como causa del HIC. Desafortunadamente, a pesar de su importancia, hay muy poca información acerca de estudios funcionales en el HIC. Por otro lado, un 45% de estos pacientes permanece sin diagnóstico genético y sería necesario llevar a cabo

estudios genéticos más exhaustivos, como un análisis de exoma completo (WES), para hallar nuevos genes afectados.

En nuestra unidad, desde hace más de 40 años realizamos un abordaje conservador en la mayoría pacientes con afectación pancreática difusa que no responden al tratamiento farmacológico<sup>8,9</sup>. Por tanto, disponemos de una extensa cohorte de pacientes no pancreatectomizados (22 de 28 pacientes con variantes en *ABCC8* no fueron pancreatectomizados). Existen pocos datos en la bibliografía sobre la evolución natural a largo plazo de esta enfermedad, porque hay pocos pacientes no pancreatectomizados descritos. En 2011 se inició un estudio longitudinal para evaluar el estado del metabolismo hidrocarbonado a largo plazo en los pacientes no pancreatectomizados mediante la realización periódica de monitorización continua de glucosa intersticial y de test de tolerancia oral a glucosa en los pacientes con picos hiperglucémicos en la monitorización continua de glucosa intersticial. Observamos diferentes fenotipos en estos pacientes: 16 de ellos con resolución espontánea (tres pacientes con hiperglucemia, cuatro con hipoglucemia, seis evolucionaron a diabetes y el resto ha permanecido normoglucémico hasta la fecha)<sup>8</sup>. Por tanto, estos datos sugieren que existe una variabilidad en la evolución natural de la enfermedad de origen poco claro. Se han propuesto algunos mecanismos patógenos para explicar esta evolución a diabetes<sup>10</sup>, pero creímos que un estudio minucioso de estos pacientes por WES podría identificar otros genes afectados que pudieran explicar su evolución clínica. Por lo tanto, en estos pacientes con defectos en *ABCC8*, nos interesaba detectar variantes adicionales candidatas en genes de predisposición a diabetes que justifiquen los fenotipos a largo plazo.

## Objetivos

Nuestros objetivos son: a) realizar estudios funcionales *in vitro* de variantes candidatas en el gen *ABCC8* detectadas en nuestros pacientes con HIC; b) estudio de WES en pacientes con HIC con estudio genético negativo para detectar otros genes implicados; y c) análisis de WES a pacientes no pancreatectomizados con cambios en *ABCC8* para detectar variantes en genes de predisposición a diabetes que justifiquen los fenotipos a largo plazo.

## Metodología

### Cohorte con hiperinsulinismo congénito

Todos los pacientes, o sus tutores responsables, aprobaron un consentimiento informado. Sus datos se mantienen anonimizados por asignación de un

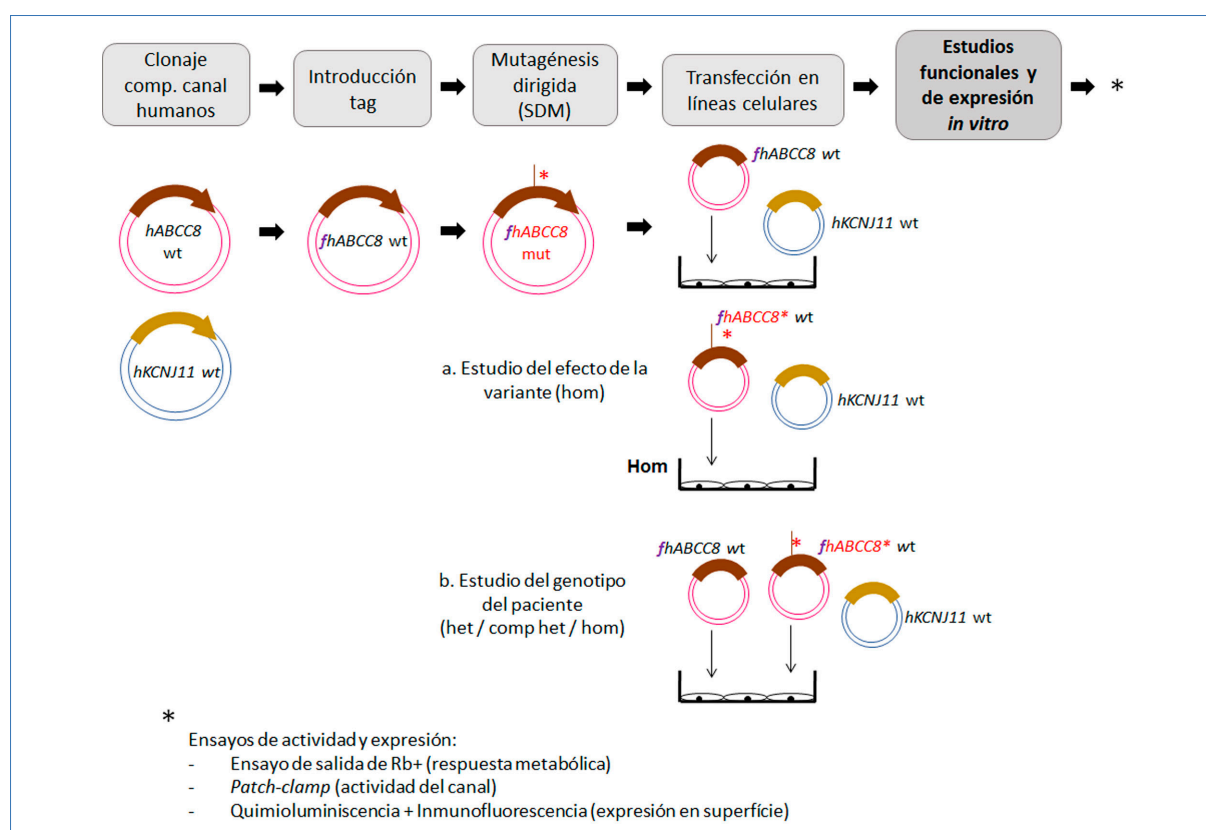
código de muestra. Nuestro estudio está aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del HUVH: PR(AMI)485/2019. Nuestra unidad clínica (Servicio de Endocrinología Pediátrica, HUVH, Barcelona, España) lleva 45 años siguiendo a una cohorte de >70 pacientes con HIC. Su número está aumentando aproximadamente en tres pacientes por año. Los criterios de inclusión están expuestos en Clemente et al<sup>8</sup>. El análisis genético de estos pacientes se realiza en el Departamento de Genética y Medicina Molecular de nuestro hospital (HUVH), con un panel de genes HIC (Cell3 Target Custom Panel, NONACUS). Disponemos de una base de datos actualizada con todas las variantes candidatas detectadas en nuestros pacientes<sup>8</sup>.

## Métodos

**Estudios funcionales in vitro de variantes candidatas en el gen ABCC8 (objetivo 1).** Se proyectan estudios funcionales *in vitro* de variantes en *ABCC8* en pacientes con HIC para evaluar su potencial patógeno y su posible asociación con el fenotipo del paciente. Los estudios de función y expresión de *ABCC8* dise-

ñados se basan en diferentes técnicas y ensayos ya publicados<sup>7,11-15</sup>. El primer paso es caracterizar las variantes de pérdida de función, que, por lo tanto, causarían HIC. Las técnicas incluyen ensayos para la evaluación de la actividad del canal, su biogénesis, procesamiento y tráfico, y/o su respuesta a ligando. Considerando la experiencia y disponibilidad en el laboratorio, se realizará un ensayo de salida de  $Rb^+$  (<sup>86</sup>Rb<sup>+</sup> *efflux assay*)<sup>7</sup> (respuesta metabólica), la técnica *patch-clamp*<sup>7</sup> (respuesta a ligando del canal) y ensayos de quimioluminiscencia<sup>7,11</sup> e inmunofluorescencia<sup>11,12</sup> (expresión en superficie). Por último, si se predice que la variante candidata afectará al empalme de los exones (o *splicing*), se realizará un enfoque de *minigene* (o similar)<sup>13,14</sup>. La figura muestra el esquema de estos estudios.

WES, análisis bioinformático, análisis de variantes y confirmación de variantes candidatas (objetivos 2 y 3). El ADN de los pacientes con HIC y de sus padres (cuando sea posible) se estudiará mediante WES (tríos familiares). Se extraerá el ADN de sangre periférica siguiendo protocolos comerciales. Se realizará un control de calidad y preparación de este ADN se-



**Figura.** Pipeline de los estudios funcionales y de expresión de variantes en el gen *ABCC8*. Primero se introduce el gen humano en vectores de expresión animal, junto con una secuencia tag. Se realiza mutagenia dirigida y se transfectan transitoriamente líneas celulares con vectores que contienen las secuencias *ABCC8* y *KCNJ11* para poder expresar los canales  $K_{ATP}$ . a) Para el estudio del efecto de la variante se introduce la variante *ABCC8*/SUR1 en las células. b) Para imitar el genotipo del paciente se introduce la variante de *ABCC8*/SUR1 (estado homocigótico) o la variante y la secuencia WT SUR1 (*ABCC8*) (estado heterocigótico), o se introducen dos variantes diferentes (estado heterocigótico compuesto)<sup>11</sup>. A partir de aquí se realizan los diferentes ensayos de actividad y expresión. comp het: heterocigoto compuesto; het: heterocigoto; hom: homocigoto.



gún protocolos estandarizados y se enviará a un centro de análisis genómico para preparar las bibliotecas de ADN, realizar WES y hacer un análisis bioinformático de los datos obtenidos. En el laboratorio, haremos el análisis de las variantes (MAF < 1%), con criterios adaptados a la búsqueda de variantes de datos WES. Este análisis de las variantes detectadas incluye: a) la comparación con bases de datos de variantes comunicadas (HGMD y ClinVar) y bases de datos de frecuencia poblacional (GnomAD, ExAC y 1.000 genomas); y b) la clasificación y evaluación de la patogenicidad de las variantes con *softwares* de análisis y predictores de patogenicidad y conservación *in silico* (Varsome, <https://varsome.com/>, etc.). Con esto, buscaremos variantes candidatas en otros genes que podrían explicar el fenotipo de estos pacientes. Por último, las variantes candidatas se confirmarán mediante secuenciación de Sanger.

- *Detección de nuevas variantes en pacientes con diagnóstico genético negativo (objetivo 2).* Un 45% de estos pacientes permanece sin diagnóstico genético. Estudiaremos exhaustivamente a 18 de estos pacientes por WES para identificar nuevos genes afectados que podrían estar relacionados con el HIC.
- *Determinar la posible existencia de variantes adicionales en genes de predisposición a diabetes (objetivo 3).* Pretendemos realizar un estudio exhaustivo de 20 pacientes con HIC (con variantes en *ABCC8*, no pancreatetectomizados)

por WES para identificar otros genes afectados que puedan explicar su evolución clínica. Filtraremos nuestras variantes por genes candidatos descritos en la bibliografía relacionados con HIC, diabetes e hiper/hipoglucemia.

## Resultados preliminares y estado actual

*Estudios genéticos e in silico.* Como ya hemos comentado, hemos detectado variantes en el gen *ABCC8* en 28 pacientes con HIC, 22 de los cuales no están pancreatetectomizados. Los datos clínicos y genéticos de estos pacientes han sido publicados recientemente en un estudio donde también demostramos una correlación entre evolución a diabetes y la presencia de dos variantes en *ABCC8*<sup>8</sup>. También hemos realizado una extensa caracterización *in silico* de estas variantes genéticas en relación con su posible patogenicidad, conservación y estabilidad proteica<sup>8</sup>.

*Estudios funcionales y de expresión.* Hemos obtenido los dos vectores de SUR1/*ABCC8* y Kir6.2/*KCNJ11* humanos. Estamos realizando mutagenia dirigida y preparando los vectores para llevar a cabo las transfecciones celulares y los test de análisis. En la [figura](#) presentamos un esquema del *pipeline* del proceso. También hemos seleccionados 17 variantes (16 exónicas y 1 de *splicing*) para su estudio exhaustivo *in vitro*, que se presentan en la [tabla](#). Los criterios de elección no excluyentes han sido: a) que

**Tabla.** Variantes en el gen *ABCC8* seleccionadas para los estudios funcionales.

N.º de paciente <sup>a</sup>	Evolución clínica actual	Cambio en cDNA de <i>ABCC8</i> (NM_000352.6)	Cambio en aminoácido de SUR1 (NP_000343.2)	Predicción de patogenicidad (criterios del ACMG) <sup>b</sup>
1	Diabético	c.2797C>T	p.Arg933Ter	P
2	Diabético	c.3440T>G	p.Leu1147Arg	P
2	Diabético	c.3748C>T	p.Arg1250Ter	P
7	Diabético	c.4720G>A	p.Ala1574Thr	VUS
9	Diabético	c.2143delG	p.Val715TrpfsTer10	LP
9	Diabético	c.3388A>C	p.Thr1130Pro	P
10	Diabético	c.4078G>T	p.Val1360Leu	LP
11	Normoglucémico	c.674T>C	p.Leu225Pro	P
14	Normoglucémico	c.3641G>A	p.Arg1214Gln	P
16	Normoglucémico	c.4157_4159delCCT	p.Ser1386del	P
19	Normoglucémico	c.4238C>T	p.Pro1413Leu	P
21	Hipoglucémico	c.5C>T	p.Pro2Leu	VUS
21	Hipoglucémico	c.1220T>C	p.Leu407Pro	LP
25	Normoglucémico	c.1332+4C>T	-	VUS
26	Normoglucémico	c.2797C>T	p.Arg933Ter	P
28	Fallecido	c.946G>T	p.Gly316Trp	LP
-	-	c.2583C>G	p.Ile861Met	VUS

LP: variante potencialmente patogénica; P: variante patogénica; VUS: variante de significado incierto. <sup>a</sup> Los números corresponden a los de la publicación de Clemente et al<sup>8</sup>; <sup>b</sup> Revisión de los criterios del American College of Medical Genetics (ACMG) en la web Varsome (mayo de 2022).

la variante sea de significado incierto, o b) que no haya correlación de la clínica o la genética del paciente, y/o c) que sea una variante no publicada funcionalmente.

*Estudios WES.* Tenemos seleccionados a 18 pacientes con estudio genético negativo y 20 pacientes (no pancreatectomizados) con variantes en *ABCC8*. Estamos preparando sus muestras para enviar a secuenciación WES. También hemos hecho un estudio exhaustivo de genes candidatos relacionados con predisposición a diabetes.

## Discusión

Este proyecto de investigación tiene un importante carácter traslacional para la clínica y podría contribuir a crear y establecer estudios funcionales para confirmar o rechazar variantes genéticas en *ABCC8* candidatas como causa del fenotipo de HIC en los pacientes. Desafortunadamente, a pesar de su importancia, hay muy poca información sobre estudios funcionales en el HIC. Además, la evolución clínica de nuestros pacientes *ABCC8*-HIC no pancreatectomizados muestra una variabilidad de origen poco claro y no hay suficiente evidencia notificada sobre la evolución natural a largo plazo de este tipo de pacientes. Se han propuesto algunos mecanismos patógenos para explicar su evolución a diabetes, pero creemos que un estudio exhaustivo de estos pacientes por secuenciación de nueva generación permitiría identificar otros genes afectados que puedan explicar su evolución clínica.

En cuanto a las limitaciones del estudio, queremos destacar que las estrategias utilizadas para los estudios funcionales, como la obtención de vectores específicos y su mutagenia, así como la optimización de las técnicas para la evaluación de la patogenicidad de las variantes, han sido muy costosas en tiempo. En cuanto a los estudios de exoma, hay una limitación inherente a este tipo de secuenciación, que es la imposibilidad de detectar variantes intrónicas profundas (*deep intronic*) y las situadas en zonas promotoras (de regulación).

En resumen, estos estudios genéticos exhaustivos de los pacientes y estudios funcionales de las variantes detectadas tendrían un impacto en el pronóstico y la terapéutica. De este modo, este proyecto de investigación será de gran interés, porque permitirá: a) explicar la evolución clínica de estos pacientes; b) establecer el diagnóstico clínico definitivo; c) orientar el tratamiento más adecuado; d) orientar un pronóstico; e) realizar un adecuado asesoramiento genético de los pacientes afectados y sus familiares; y f) establecer un protocolo *in vitro* para análisis de variantes genéticas en *ABCC8*.

## Bibliografía

1. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 107-36.
2. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velazco T, Aguayo A, Urrutia I, et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 717-26.
3. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 557-64.
4. Nessa A, Rahman SA, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia - the molecular mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 29.
5. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E355-63.
6. Galcheva S, Al-Khawaga S, Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 551-73.
7. Kandasamy B, Shyng SL. Methods for characterizing disease-associated ATP-sensitive potassium channel mutations. *Methods Mol Biol* 2018; 1684: 85-104.
8. Clemente M, Cobo P, Antolín M, Campos A, Yeste D, Tomasini R, et al. Genetics and natural history of non-pancreatectomized patients with congenital hyperinsulinism due to variants in *ABCC8*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; [Epub ahead of print].
9. Salomon-Estebanez M, Flanagan SE, Ellard S, Rigby L, Bowden L, Mohamed Z, et al. Conservatively treated congenital hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: Reducing severity over time. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 163.
10. Kassem SA, Ariel I, Thornton PS, Scheimberg I, Glaser B.  $\beta$ -Cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes* 2000; 49: 1325-33.
11. Taschenberger G, Mougey A, Shen S, Lester LB, Lafranchi S, Shyng SL. Identification of a familial hyperinsulinism-causing mutation in the sulfonylurea receptor 1 that prevents normal trafficking and function of KATP channels. *J Biol Chem* 2002; 277: 17139-46.
12. MacMullen CM, Zhou Q, Snider KE, Tewson PH, Becker SA, Aziz AR, et al. Diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism in children with dominant mutations of the  $\beta$ -cell sulfonylurea receptor SUR1. *Diabetes* 2011; 60: 1797-804.

13. Camats N, Pandey A V, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, Janner M, Toran N, et al. Ten novel mutations in the NR5A1 gene cause disordered sex development in 46,XY and ovarian insufficiency in 46,XX individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1294-306.
14. Camats N, Pandey A V, Fernandez-Cancio M, Fernandez JM, Ortega AM, Udhane S, et al. STAR splicing mutations cause the severe phenotype of lipoid congenital adrenal hyperplasia: insights from a novel splice mutation and review of reported cases. *Clin Endocrinol* 2014; 80: 191-9.
15. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lenko HL, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest* 2000; 106: 897-906.

## Beca en Investigación Clínica en Endocrinología Pediátrica 2022 de la F.S.E.E.P

### Inteligencia artificial, epigenética y predicción de la obesidad infantil

Judit Bassols<sup>1</sup>, Ariadna Gómez-Vilarrubla<sup>1</sup>, Marina Rodríguez<sup>2</sup>, Marta Díaz<sup>3</sup>, Lourdes Ibáñez<sup>3</sup>, Beatriz López<sup>2</sup>, Abel López-Bermejo<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación Metabólica Materno-Fetal. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. <sup>2</sup> Grupo de Investigación en Ingeniería de Control y Sistemas. Universidad de Girona, Girona. <sup>3</sup> Departamento de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. <sup>4</sup> Grupo de Investigación Obesidad y Riesgo Cardiovascular en Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Girona. <sup>5</sup> Departamento de Pediatría. Hospital Dr. Josep Trueta, Girona.

### Introducción

La obesidad infantil es un problema importante de salud pública que afecta a millones de niños en todo el mundo y que supone una amenaza para el sistema de salud actual y futuro. Además de tener mayor riesgo de obesidad persistente en la edad adulta, los niños obesos tienen menor calidad de vida relacionada con la salud y mayor riesgo de padecer trastornos cardiometabólicos y diversas enfermedades crónicas de aparición tardía, como hipertensión, diabetes de tipo 2, enfermedad coronaria y algunos tipos de cáncer<sup>1</sup>. En este con-

texto, la identificación temprana de la población con riesgo de sufrir sobrepeso/obesidad y trastornos cardiometabólicos puede ayudar a diseñar estrategias de intervención para reducir la carga de enfermedad en el sistema nacional de salud.

Hasta hace poco, se consideraba que la obesidad era consecuencia de exposiciones conductuales poco saludables, como la inactividad física y el consumo excesivo de energía. Sin embargo, a pesar de la mayor conciencia de estos factores de riesgo conductuales, las tasas de obesidad continuaron aumentando en todo el mundo durante las últimas décadas. Hoy en día, la obesidad se considera una condición multifactorial provocada por la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales<sup>2</sup>. La evidencia acumulada sugiere que el sobrepeso/obesidad en los niños está influenciado por el entorno intrauterino, lo que se conoce como programación fetal<sup>3</sup>. Los mecanismos que subyacen a estas asociaciones aún se desconocen. Sin embargo, la creciente evidencia de estudios en animales y humanos respalda que las exposiciones en el útero están asociadas con modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, que, a su vez, puede alterar la capacidad transcripcional de genes importantes en el metabolismo<sup>4</sup>.

La epigenética es un mecanismo molecular que media la interacción entre los factores de comportamiento/estilo de vida y la genética, al adaptar el genoma a las exposiciones ambientales<sup>5</sup>. Las principales modificaciones epigenéticas son cambios en la metilación del ADN en los sitios de citosina-

fosfato-guanina (CpG). Este mecanismo es bastante estable; por lo tanto, podría mejorar la precisión diagnóstica, la predicción pronóstica y convertirse en potenciales objetivos farmacológicos<sup>6</sup>. La relación entre los mecanismos epigenéticos, especialmente la metilación del ADN, y la obesidad está emergiendo como un nuevo campo con potenciales implicaciones clínicas<sup>7</sup>. Varios rasgos maternos, estilo de vida o morbilidades durante el embarazo y durante los primeros años de vida, incluido el índice de masa corporal (IMC) materno, el tabaquismo materno, la dieta materna, la actividad física materna, el peso al nacer para la edad gestacional y la duración de la lactancia materna, se han asociado con variaciones en la metilación del ADN<sup>8</sup>.

Dada la complejidad de la obesidad, especialmente durante el período infantil, con una gran cantidad de factores que interactúan de manera enrevesada, los métodos estadísticos tradicionales (como los modelos generales lineales) muestran limitaciones importantes, ya que se basan en análisis de un número reducido de variables con un bajo poder predictivo. Las técnicas de inteligencia artificial (IA) son herramientas de modelado especialmente dotadas para este tipo de conjunto de datos, que suelen tener una naturaleza altamente dimensional, heterogéneas y con relaciones complejas entre muchas variables multidominio. Por lo tanto, la capacidad predictiva, la facilidad de aplicación y la solidez de estos modelos para datos complejos ofrecen alternativas a los modelos estadísticos tradicionales<sup>9</sup>. La IA, como parte de la informática, utiliza algoritmos para permitir que los ordenadores realicen funciones ejecutivas tradicionalmente 'humanas', como la resolución de problemas y la toma de decisiones. El aprendizaje automático (*machine learning*), una subdisciplina de la IA, muestra un gran potencial en el ámbito de la sanidad y ha demostrado ser particularmente adecuado para campos médicos ricos en datos, como la genómica y la epigenética<sup>10</sup>.

## Objetivos

Los objetivos del presente trabajo son: a) identificar marcas de metilación del ADN en la placenta que confieren susceptibilidad o protección contra el sobrepeso y la obesidad en la descendencia a los 6 años de edad; y b) desarrollar estrategias para el diagnóstico y pronóstico de la obesidad infantil basadas en técnicas de IA.

## Metodología

Se han utilizado datos de dos cohortes prenatales de base poblacional que reclutaron mujeres embarazadas en la provincia de Girona (Hospital de Figueras y Hospital Dr. Josep Trueta) y Barcelona

(Hospital Sant Joan de Déu). Se incluyó a las madres durante el embarazo y se siguió a los recién nacidos desde el nacimiento hasta los 6 años. Los requisitos de elegibilidad eran etnia caucásica y embarazo único. Se determinaron variables clínicas y ambientales, del padre y de la madre, previas al embarazo, de la madre durante el embarazo, y de los hijos en el nacimiento, entre los 1 y los 12 meses, y a los 6 años de edad.

Se obtuvieron muestras de placenta en el nacimiento para el análisis del perfil de metilación mediante *microarray* ( $n = 24$  placentas). Las CpG diferencialmente metiladas y asociadas con el índice de masa corporal (IMC-SDS) del niño se validaron mediante pirosecuenciación ( $n = 153$  placentas) y se determinó su expresión génica mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa ( $n = 153$  placentas).

Se utilizó la técnica de IA llamada Random Forest para determinar la importancia relativa de las variables de estudio y predecir la obesidad de los niños a los 6 años de edad. Para ello se usaron cuatro modelos, en los cuales se introdujeron las variables de estudio de manera consecutiva: modelo 1: variables pregestacionales (edad, talla, IMC, consumo de tabaco y alcohol, paridad, y peso en el nacimiento del padre y de la madre); modelo 2: modelo 1 + variables gestacionales (IMC, tensión arterial, obesidad gestacional, y consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo); modelo 3: modelo 2 + variables en el nacimiento (sexo, peso, talla y peso de la placenta); y modelo 4: modelo 3 + variables durante el primer año de vida (peso y talla del niño a los 4, 6 y 12 meses, y lactancia materna).

## Resultados

Los sujetos de estudio eran niños aparentemente sanos, de ambos sexos (50%, niñas), etnia caucásica y nacidos a término (edad gestacional:  $40 \pm 1,2$  semanas). Todos los niños presentaban parámetros antropométricos y analíticos dentro de los rangos de normalidad (valores de SDS entre  $-1$  y  $+1$ ), tanto en el nacimiento como en el seguimiento. A los 6 años, un 17% de los niños presentó sobrepeso/obesidad.

El *array* de metilación mostró 1.397 CpG asociadas con el IMC-SDS de los niños a los 6 años de edad, de las cuales 23 presentaban anotación génica de interés metabólico, y se seleccionaron cuatro que anotaban por los genes *IRS1*, *ASPG*, *NPR1* y *CCDC3* para su validación. Para el gen *IRS1*, que está implicado en la vía de señalización de la insulina, se observó una asociación positiva entre la metilación de *IRS1* y el IMC-SDS a los 6 años de edad. Para el gen *ASPG*, que está implicado en el catabo-

lismo de los lípidos, la metilación de *ASPG* presentó asociaciones positivas con el incremento de peso desde el nacimiento hasta los 6 años de edad ( $\Delta$  peso). Para el gen *NPR1*, que es importante para la homeostasis cardiovascular, su expresión placentaria se asoció positivamente con la presión arterial sistólica. Para el gen *CCDC3*, que está implicado en la deposición de la grasa, la metilación de *CCDC3* se asoció con menores niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad en la descendencia.

Los modelos de IA mostraron que las variables pregestacionales más importantes para predecir la obesidad infantil fueron el IMC y la talla del padre, seguidos del IMC, la talla de la madre y la edad de ambos progenitores (modelo 1). Cuando se incluyeron variables gestacionales, la variable más importante continuó siendo el IMC del padre, la talla del padre y de la madre, y el IMC de la madre durante el embarazo (segundo y tercer trimestres), seguidos de la tensión arterial durante el embarazo (segundo y tercer trimestres) y el IMC pregestacional de la madre (modelo 2). Cuando se incluyeron variables en el nacimiento, la variable más importante continuó siendo el IMC del padre, a continuación, el peso del niño al nacer y el IMC pregestacional de la madre, seguidos de la tensión arterial y el IMC durante el embarazo. Finalmente, cuando se incluyeron variables durante el primer año de vida, la variable más importante continuó siendo el IMC del padre, a continuación los pesos del niño a los 12 y 4 meses, seguidos de la tensión arterial y el IMC durante el embarazo (modelo 4).

## Discusión y conclusiones

Para prevenir la obesidad infantil es de gran utilidad el conocimiento de marcadores predictivos para identificar los potenciales individuos con alto riesgo. Esto permite enfocar las medidas preventivas hacia esta subpoblación de alto riesgo, lo que permite un enfoque más rentable y personalizado de las intervenciones que se realizan. El uso de estos marcadores en modelos predictivos de IA permite, mediante su análisis, jerarquizar los diferentes factores de riesgo por orden de importancia, de manera que podamos identificar los que serían más efectivos para diseñar intervenciones específicas.

Los resultados de este proyecto muestran que la metilación y/o la expresión de los genes *IRS1*, *ASPG*, *NPR1* y *CCDC3* en la placenta se asocian con distintos parámetros de riesgo cardiometabólico y obesidad (IMC-SDS,  $\Delta$  peso, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y presión arterial sistólica) en los niños a los 6 años de edad y podrían ser nuevos marcadores para identificar población pediátrica con alto riesgo.

Los modelos de IA utilizados muestran que los IMC de los progenitores, sobre todo el IMC del padre, son las variables más importantes para predecir la obesidad infantil a través del modelo Random Forest. Durante el embarazo, el IMC y la tensión arterial de la madre son variables también importantes. En el nacimiento, el peso del niño también tiene importancia, aunque al primer año de vida ganan importancia los pesos a los 12 y 4 meses. Otras características, como el consumo de tabaco y alcohol, la paridad, la edad gestacional, el sexo o el peso placenta, parece que tienen poca importancia. Eso podría deberse a que la cohorte de estudio es una cohorte poblacional con representación equitativa de ambos sexos, padres con bajas tasas de tabaquismo y alcohol, niños nacidos a término, y con pesos y tallas dentro de los rangos de normalidad.

Estos resultados preliminares son la base para futuras investigaciones en las que se prevé: a) validar los resultados obtenidos en otras cohortes; b) añadir las variables epigenéticas a los modelos Random Forest para estudiar su importancia y posible utilidad en la predicción de la obesidad infantil; y c) diseñar un algoritmo/aplicación para la predicción de la obesidad infantil en etapas precoces de la vida.

## Bibliografía

1. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 104-8.
2. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17034.
3. Davey Smith G, Steer C, Leary S, Ness A. Is there an intrauterine influence on obesity? Evidence from parent child associations in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Arch Dis Child* 2007; 92: 876-80.
4. Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, Fraser A, Simpkin A, Suderman M, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 1288-304.
5. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; 33 (Suppl): S245-54.
6. Inbar-Feigenberg M, Choufani S, Butcher DT, Roifman M, Weksberg R. Basic concepts of epigenetics. *Fertil Steril* 2013; 99: 607-15.
7. Lima RS, de Assis Silva Gomes J, Moreira PR. An overview about DNA methylation in childhood obesity: characteristics of the studies and main findings. *J Cell Biochem* 2020; 121: 3042-57.



8. Herbstman JB, Wang S, Perera FP, Lederman SA, Vishnevetsky J, Rundle AG, et al. Predictors and consequences of global DNA methylation in cord blood and at three years. *PLoS One* 2013; 8: e72824.
9. Colmenarejo G. Machine learning models to predict childhood and adolescent obesity: a review. *Nutrients* 2020; 12: 2466.
10. Rauschert S, Raubenheimer K, Melton PE, Huang RC. Machine learning and clinical epigenetics: a review of challenges for diagnosis

## Beca Proyecto de Investigación Clínica Gabriela Morreale 2021 de la F.S.E.E.P

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

Pablo Prieto-Matos<sup>1,2,3</sup>, María Pilar Bahillo-Curieses<sup>4</sup>, Laura Regueras-Martín<sup>1,5</sup>, Jesús Lacal<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Universidad de Salamanca, Salamanca. España. <sup>2</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca. España. <sup>3</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. España. <sup>4</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. España. <sup>5</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de León, León. España. <sup>6</sup> Departamento de Microbiología y Genética. Universidad de Salamanca, Salamanca. España.

#### Introducción

Las rasopatías son enfermedades genéticas raras que presentan desafíos clínicos y moleculares en su identificación y caracterización. Estas enfermedades tienen una prevalencia superior a 1 de cada 1.000 recién nacidos y actualmente no tienen cura. Se ha determinado que las rasopatías están asociadas con alteraciones en la vía de señalización RAS-MAPK, que desempeña un papel importante en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular<sup>1</sup>.

Existen múltiples tipos de rasopatías, incluyendo la neurofibromatosis de tipo 1, la neurofibromatosis de tipo Noonan-like, el síndrome de Legius, el síndrome de Noonan clásico, el síndrome de Noonan con lentigos múltiples, el síndrome de Noonan con ca-

bello anágeno, el síndrome de Noonan con o sin leucemia mielomonocítica juvenil, el síndrome de Costello y el síndrome cardiofaciocutáneo. Estas enfermedades se caracterizan por una amplia variedad de síntomas y signos clínicos, que incluyen alteraciones en el desarrollo neurológico, trastornos cardiovasculares, anomalías musculoesqueléticas, mayor incidencia de cáncer y alteraciones endocrinológicas. Una de las manifestaciones endocrinas más comunes es la baja estatura, que puede ser un signo temprano de la enfermedad desde la infancia. También se han descrito otras alteraciones endocrinológicas en las rasopatías, como hipotiroidismo y criptorquidia. Comprender la fisiopatología subyacente de estas alteraciones es esencial para el diagnóstico, el manejo clínico y el desarrollo de terapias específicas.

Hasta ahora se han identificado más de 20 genes involucrados en la patogenia de las rasopatías<sup>2</sup>, y destacan los genes *NF1* en la neurofibromatosis de tipo 1, y *PTPN11* y *SOS1* en el síndrome de Noonan. En general, se ha observado que las variantes que activan la vía RAS-MAPK son responsables de las rasopatías, pero también hay variantes en las que no se conoce su efecto en la vía y cómo podrían causar síntomas clínicos en los pacientes afectados.

A pesar de que se han realizado numerosos estudios para investigar la patogenia de estas enfermedades, aún queda mucho por descubrir en la correlación genotipo-fenotipo y en la biología molecular subyacente. Hasta ahora, sólo se ha logrado describir esta correlación en pocos genes y variantes genéticas de las rasopatías. Por lo tanto, es fundamental investigar el perfil mutacional de los genes implicados en estas enfermedades para comprender mejor la correlación genotipo-fenotipo y la biología molecular, con el objetivo de mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento.

## Objetivos

En este trabajo nos planteamos la descripción de los pacientes pediátricos con rasopatías de Castilla y León. Esto lo hemos planteado con un triple objetivo: describirlos desde un punto de vista clínico, centrándonos en los síntomas endocrinológicos; posteriormente, describir sus variantes genéticas y realizar estudios *in silico* para conocer la patogenicidad; y, por último, hemos realizado estudios funcionales de algunas de las variantes para conocer nuestra capacidad de realizar estos estudios y establecer la patogenicidad de alguna de las variantes de significado incierto para investigar su efecto en la vía RAS-MAPK.

## Resultados

El estudio realizado consistió en una investigación que analizó las características clínicas y genéticas, y la realización de estudios funcionales de una cohorte de pacientes con rasopatía de Castilla y León. La cohorte incluyó a pacientes con variantes de neurofibromatosis con los diagnósticos de neurofibromatosis de tipo 1, neurofibromatosis de tipo Noonan-like y síndrome de Legius, así como a pacientes con diferentes tipos del síndrome de Noonan, como el síndrome de Noonan clásico, el síndrome de Noonan con pelo anágeno, con leucemia mielomonocítica juvenil y otros. Para establecer la patogenicidad de las variantes hemos realizado estudios bioinformáticos de las variantes y hemos consultado bases de datos como ClinVar, VarSome, COSMIC, HGMD y NSeuroNet, basándonos en las directrices del American College of Medical Genetics and Genomics. Por último, hemos seleccionado las variantes más significativas y las hemos reproducido en el laboratorio mediante ingeniería genética.

En total, incluimos a 108 pacientes diagnosticados con rasopatía, con una edad media de 9,4 años y una mayoría de pacientes varones. El estudio de secuenciación genética reveló variantes en 13 genes asociados con rasopatías. Las variantes más comunes se encontraron en los genes *NF1* y *PTPN11*, y el gen *SOS1* fue el tercero en frecuencia con mucha diferencia respecto de los otros dos. La mayoría de las variantes eran del tipo *missense*, seguidas de las variantes de *splicing*, sin sentido y *frameshift*.

En el gen *PTPN11*, todas las variantes, menos una, eran *missense* y tendían a estar en los mismos exones, con variantes que se repiten con bastante frecuencia. Por el contrario, el gen *NF1* presentaba variantes de todos los tipos y distribuidas a lo largo de todo el gen.

El análisis de estas variantes determinó que el 90,8% eran patógenas o probablemente patógenas, mientras que el 9,2% eran de significado incierto según las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics. La variante en *PTPN11* que era *inframe* presentaba resultados contradictorios, entre benigna y patógena según las bases de datos consultadas; sin embargo, la secuencia resultante de la variante determinaba el fin del intrón y, por tanto, su procesamiento y eliminación, y sugería que el intrón debería procesarse y eliminarse sin manifestarse alteración alguna en la proteína, razón por la que la consideramos de significado incierto.

Las características clínicas más comunes observadas en la cohorte fueron las alteraciones endocrinológicas, presentes en el 64,8% de los pacientes. Las cardiopatías afectaron al 35% de los pacientes, y un 26,2% presentó algún tipo de alteración oncológica, como gliomas, astrocitomas, leucemia, rabdomiomas y múltiples lesiones hamartomatosas. Las alteraciones endocrinológicas más destacadas fueron la talla baja (45,4%) y el hipotiroidismo (16,1%). Además, el 17,6% de los pacientes varones presentó criptorquidia.

Al analizar las diferencias entre las neurofibromatosis y sus variantes, y el síndrome de Noonan y sus variantes, se encontró que las alteraciones endocrinológicas eran significativamente más frecuentes en el síndrome de Noonan, mientras que las alteraciones oncológicas eran más comunes en las neurofibromatosis. En cuanto a la antropometría, los pacientes con síndrome de Noonan presentaron una mayor prevalencia de talla baja, peso alterado e índice de masa corporal alterado en comparación con los pacientes con neurofibromatosis.

En el laboratorio se realizaron experimentos para analizar nuestra capacidad de generar variantes genéticas. Se seleccionaron variantes de los genes *NF1*, *SPRED1* y *PTPN11* identificadas en nuestros pacientes, y otras publicadas en la bibliografía, y se reprodujeron en plásmidos de clonación mediante ingeniería genética. Estas variantes se introdujeron en líneas celulares HEK293T a través de lentivirus generados en el laboratorio. Las células infectadas expresaron las variantes genéticas y se estudió su papel en la interacción con otras proteínas y en las rutas de señalización.

## Discusión

En este estudio se examinaron las características clínicas y genéticas de pacientes con rasopatía, incluyendo la neurofibromatosis de tipo 1 y sus variantes y el síndrome de Noonan y sus variantes, todos con estudio genético alterado. Los resultados

obtenidos proporcionaron información relevante sobre la variabilidad genética de estos síndromes y las manifestaciones clínicas asociadas. Se observó una similitud en la distribución de genes en el síndrome de Noonan con estudios previos<sup>3</sup>, y destacó el gen *PTPN11* como el más frecuente. Sin embargo, se identificaron también otras variantes en diferentes genes en esta cohorte de pacientes. En el grupo de neurofibromatosis, un grupo no despreciable presentaba síntomas de neurofibromatosis de tipo Noonan-*likem*, y describimos dos pacientes con síndrome de Legius.

Aunque en el gen *NF1*, cuando se recogen muestras muy amplias, se empiezan a describir *hot-spots*<sup>4</sup>, en nuestra muestra no era así, y las variantes estaban a lo largo de todo el gen y presentaban todos los tipos de variantes. Por el contrario, *PTPN11* es un gen en el que casi todas las variantes se encontraban en los mismos exones, mientras que otros exones (como el 5) no presentaban ninguna variante, como se describe en otros estudios<sup>5,6</sup>. En el conjunto de todos los genes de nuestra muestra, el 10% son variantes de significado incierto, lo que resalta la necesidad de realizar estudios funcionales.

En cuanto a las características clínicas, se observó una alta prevalencia de alteraciones endocrinológicas, especialmente talla baja (45,4%) y alteraciones hipotiroideas (17,6%). Es destacable el porcentaje de hipotiroidismo respecto a lo publicado<sup>7,8</sup>, pero esto puede deberse a la definición que hemos utilizado en nuestro trabajo (tirotropina > 5 mUI/L). También se encontró una alta prevalencia de cardiopatías y alteraciones oncológicas en esta cohorte de pacientes.

Se observaron diferencias fenotípicas entre los diferentes subtipos de rasopatías, con mayor frecuencia de alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Noonan y mayor frecuencia de alteraciones oncológicas en la neurofibromatosis.

Finalmente, se llevó a cabo un estudio en el laboratorio para generar variantes genéticas a partir de pacientes afectados de rasopatía. Se logró reproducir las variantes en el laboratorio y generar líneas celulares que las expresaran. Esto permitirá estudiar el papel de estas variantes en la función de las proteínas y en las rutas de señalización celular.

## Conclusiones

En resumen, este estudio proporciona una visión integral de las características clínicas y genéticas de los pacientes con rasopatía de Castilla y León, con datos muy similares a los de otras muestras y con diferencias claras entre los pacientes con neurofi-

bromatosis de tipo 1 y síndrome de Noonan. Los resultados destacan la diversidad de variantes genéticas asociadas con estas enfermedades y las diferencias en las manifestaciones clínicas entre los distintos subtipos. El estudio demuestra nuestra capacidad de generar variantes genéticas en el laboratorio a partir de pacientes con rasopatía. Las líneas celulares proporcionan una herramienta valiosa para investigar el papel de las variantes genéticas en la patogenia de la rasopatía y para estudiar la interacción de las proteínas mutadas con otros componentes celulares y vías de señalización.

## Bibliografía

1. Liao J, Mehta L. Molecular genetics of Noonan syndrome and RASopathies. *Pediatr Endocrinol Rev* 2019; 16 (Suppl 2): S435-46.
2. Montero-Bullón JF, González-Velasco Ó, Isidoro-García M, Lacal J. Integrated in silico MS-based phosphoproteomics and network enrichment analysis of RASopathy proteins. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 303.
3. Roberts AE. Noonan syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2022 Feb 17]. In Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>.
4. Lois S, Báez-Flores J, Isidoro-García M, Lacal J, Triviño JC. Identification of germinal neurofibromin hotspots. *Biomedicine* 2022; 10: 2044.
5. Athota JP, Bhat M, Nampoothiri S, Gowrishankar K, Narayanachar SG, Puttamalles V, et al. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with *PTPN11* mutations. *BMC Med Genet* 2020; 21: 50.
6. Santomé Collazo JL, Carcavilla Urquí A, Muñoz Pacheco R, Ezquieta Zubizaray B. Estudio molecular de las formas familiares del síndrome de Noonan. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3: 37-6.
7. Quaio CRDC, Carvalho JF, da Silva CA, Bueno C, Brasil AS, Pereira AC, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 1077-82.
8. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 178-83.

## Miembro Honorífico de la SEEP: Prof. Dra. Ana Claudia Latrónico

Honorary Member of the S.E.E.P: Prof. Dra. Ana Claudia Latrónico

### **Nombramiento de la Prof. Dra. Ana Claudia Latrónico de la Universidad de São Paulo (Brasil), como Miembro Honorífico de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (S.E.E.P).**

La Prof. Dra. Latrónico tiene una trayectoria curricular extraordinaria y ha mantenido una estrecha colaboración a nivel docente y científico con la S.E.E.P; destacando su participación en la investigación de las bases moleculares de la Pubertad Precoz.

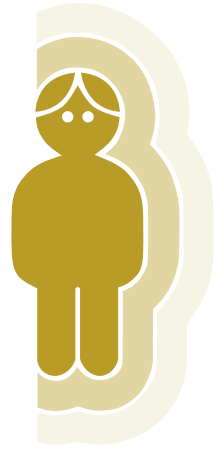


\*Momento del reconocimiento como Miembro Honorífico de la S.E.E.P, en el marco del 45 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica celebrado en Palma (10-12 mayo, 2023), a la Prof. Dra. Ana Claudia Latrónico, con la Presidenta de la S.E.E.P. Dra. Itxaso Rica y el Prof. Dr. Jesús Argente.



# Premios Revista Española de Endocrinología Pediátrica 2024

FUNDACIÓN SEEP



Convocatoria: Premios Revista Española Endocrinología Pediátrica de la FSEEP 2024

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 46 Congreso de la SEEP que se celebrará en 2024.
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.