

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Sumario

Editorial	
Abordaje del dolor en el niño: un derecho fundamental y un desafío en Pediatría	320
I. Manrique Martínez	
© 30 años de Pediatría Integral	
Veinticinco años de la regulación de los derechos del menor de edad en el ámbito sanitario: ¿qué es el consentimiento por representación?	322
F. de Montalvo Jääskeläinen	
Temas de Formación Continuada (★)	
Patología tiroidea más prevalente en la infancia y adolescencia	331
I. González Casado, P. Collar Serecigni, S. Ibarra Solís	
Hiperandrogenismo e hiperplasia suprarrenal congénita	344
B. Corredor Andrés, M.B. Roldán Martín	
Aspectos endocrinológicos en la anorexia nerviosa	356
B. Guijo Alonso, M. Güemes Hidalgo	
Disponible on-line también en inglés 	
Raquitismos	365
J. Cruz Rojo, L. Garzón Lorenzo, I. Lázaro Rodríguez	
Secuelas endocrinológicas del cáncer	374
M. Güemes Hidalgo, B. Guijo Alonso	
© Regreso a las Bases	
Gráficas de crecimiento en España. Cuál y cómo utilizarlas	384
J.I. Labarta Aizpún, A. de Arriba Muñoz	
Los porqués de la Pediatría	
¿Por qué hay que utilizar pautas cortas de antibióticos siempre que sea posible?	385
J. de la Flor i Brú	
© El Rincón del Residente	
Caso Clínico MIR. Haz tu diagnóstico	
Más allá de una otitis	386
R. Suárez Camacho, M.M. López Franco	
© Viviendo el futuro de la Pediatría... hoy	
La voz de los niños en la investigación y en la innovación biomédica pediátrica	387
M. García Boyano	
© Terapia cinematográfica en la infancia y adolescencia	
Prescribir películas para entender el duelo por la muerte de un hijo	388
J. González de Dios	
© Historia de la Medicina y la Pediatría	
Rafael García-Duarte Salcedo (1894-1936). Un mártir de la Pediatría española	389
V.M. García Nieto, M. Zafrá Anta	
Noticias	390



Directora Ejecutiva

Executive director

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria y
Medicina de la Adolescencia.
Sistema Nacional de Salud. Madrid

Subdirectores Ejecutivos

Deputy Executive Directors

J. de la Flor i Brú, MD
Pediatria de Atención Primaria. CS El Serral.
Sant Vicents dels Horts. Barcelona
T. de la Calle Cabrera, MD, PhD
Pediatria. Hospital Universitario de
Salamanca. Salamanca

Jefe de Redacción

Managing Editor

J. Pozo Román, MD, PhD
Endocrinología Pediátrica. Hospital
Universitario Niño Jesús. Universidad
Autónoma. Madrid

Exdirector J. del Pozo Machuca (1995-2009) Fundador

Consejo Editorial Editorial Board

S. Ammerman, MD, FAAP
Pediatria. Medicina de la adolescencia.
FOHC Alliance Medical Center. Healdsburg,
CA (EE.UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD
Pediatria. Sociedad latinoamericana
infectología pediátrica. (República
Dominicana)

J. Campistol Plana, MD, PhD
Neuropediatria. Hospital Universitario Sant
Joan de Deu y Universidad de Barcelona.
Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD
Cardiología pediátrica. Hospital
Universitario La Paz. Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD
Oftalmología pediátrica. ICOPH. Clinica
Saint Louis Poissy (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS Amante
Lafón. Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD
Institut Borja de Bioética. Universidad
Ramón Llull. Hospital Sant Joan de Déu
Terres de Lleida. Lleida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD
Pediatria. Servicio de E. Infecciosas y
Patología Tropical. Hospital Universitario
San Juan de Dios. Barcelona

M. García Boyano, MD
Pediatria de Atención Primaria. CS
Bustarviejo. Madrid

V.M. García Nieto, MD, PhD
Neftrología pediátrica. Sistema Nacional de
Salud. Santa Cruz de Tenerife. Canarias

F. García-Sala Viguer, MD
Pediatria de Atención Primaria. Fundación
Prandi - SEPEAP. Valencia

G.A. Girard, MD, PhD
Pediatria. Medicina de la adolescencia.
Hospital José de San Martín. Universidad
de Buenos Aires (Argentina)

D. Gómez de Andrés, MD, PhD
Neuropediatria. Hospital Universitario Vall
d'Hebrón. Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Endocrinología pediátrica. Hospital
Universitario Niño Jesús. Madrid

J. López Ávila, MD, PhD
Urgencias de Pediatría. Hospital
Universitario de Salamanca.

J.C. López Robledillo, MD,
PhD
Unidad de Reumatología pediátrica.
Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

F. López Sánchez, PhD
Psicólogo Clínico. Cátedra Psicología
Sexualidad. Universidad de Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD
Dermatología. Servicio de Dermatología del
Hospital Universitario La Paz. Madrid

N. Manrique Martínez, MD,
PhD
Pediatria. Director del Instituto Valenciano
de Pediatría y Puericultura. Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS El Llano.
Gijón. Universidad de Oviedo. Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz,
MD, PhD
Pediatria. Servicio Gastroenterología y
Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico.
Universidad de Valladolid. Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD
Pediatria. Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital Universitario La Paz. Madrid
P. Moleiro, MD
Pediatria. Medicina de la Adolescencia.
Centro Hospitalario de Leiria (Portugal)

F. Moraga Llop, MD, PhD
Pediatria. Especialista en vacunas y E.
infecciosas. Asesor Externo del Comité de
Vacunas de la AEP y del Departamento de
Salud de Cataluña. Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD
Endocrinología pediátrica. Hospital Ruber
Internacional. Madrid

J. Naranjo, MD, PhD
Pediatria. Medicina de la Adolescencia.
Profesor de Psicología Educativa. Universidad
Central de Ecuador. Quito (Ecuador)

I. Noriega Echevarría, MD, PhD
Pediatria. Servicio de Cuidados Paliativos.
Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD
Pediatria. Unidad de Salud Medioambiental.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la
Arrixaca. Murcia

F.J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD
Pediatria Atención Primaria. CS de Pizarrales.
Universidad Ciencias de la Salud de la
Universidad Pontificia Salamanca.

D. Rodríguez Álvarez, MD
Pediatria. Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital Universitario La Paz. Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD,
PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS Collado
Villalba. Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD,
PhD
Pediatria. Psiquiatría Infantil y de la
Adolescencia. Hospital Universitario Ntra.
Sra. de Candelaria. Universidad La Laguna.
Tenerife. Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD,
PhD
Psiquiatría. Psiquiatría Infantil y de la
Adolescencia. Hospital Universitario Niño
Jesús. Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS Vite.
Universidad de Santiago de Compostela.
Santiago

F. Santos Simarro, MD, PhD
Pediatria. Diagnóstico Molecular y Genética
Clínica. Hospital Universitario Son Espases.
Mallorca

T. Silber, MD, PhD
Pediatria. Medicina de la Adolescencia y
Adulto Joven. Children's National Hospital.
Washington DC. George Washington
University. Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD
Endocrinología. Great Ormond Street
Hospital for Children (GOSH) NHS
Foundation. Londres (Inglaterra)

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente

C. Coronel Rodríguez

Vicepresidenta

B. Aguirrezabalaga González

Secretaria

M.C. Sánchez Jiménez

Tesorero

A. Hernández Hernández

Presidente de la Fundación Prandi

F. García-Sala Viguer

Asesor de la Junta Directiva

F.J. Pellegrini Belinchón

Presidentes de Honor

† F. Prandi Farrás
J. del Pozo Machuca

Vocales Nacionales

R. Mazas Raba

M.Á. Learte Álvarez

B. Pelegrín López

G. García Ron

G. de la Fuente Echevarría

Director de la WEB de la SEPEAP

J. López Ávila

Grupos de Trabajo

<https://sepeap.org/grupos/>

Traducciones al inglés English translations

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Endocrinología pediátrica. Hospital Univ. Niño Jesús. Madrid



En portada

El pediatra de AP tiene un papel fundamental en la detección precoz de alteraciones tiroideas en la infancia, facilitando su diagnóstico temprano y derivación al especialista. El hipotiroidismo congénito es la alteración endocrina más frecuente en el recién nacido y requiere diagnóstico precoz mediante cribado neonatal para evitar secuelas neurológicas. La causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la infancia es el autoinmune. La enfermedad de Graves-Basedow es la causa más común de hipertiroidismo pediátrico. Los nódulos tiroideos, aunque infrecuentes en la edad pediátrica, presentan un mayor riesgo de malignidad que en adultos.

Pediatría Integral on-line y normas de publicación:
www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:
8 números / año

Suscripción:
Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:
publicidad@pediatriaintegral.es



Miembro de la European Confederation
of Primary Care Pediatricians

El objetivo de PEDIATRÍA INTEGRAL es desarrollar un programa integrado de formación continuada orientado, preferentemente, al PEDIATRA extrahospitalario y de Atención Primaria, así como a todos aquellos profesionales interesados en la Pediatría como pueden ser profesionales de otras especialidades médicas y los residentes en formación (MIR) de pediatría. PEDIATRÍA INTEGRAL es la Revista Oficial de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Desde el año 2020 se realiza la corrección por pares de todos los artículos de formación continuada. En 2021 se inicia la traducción de un artículo de cada número al inglés. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración.

PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o temas de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante) y cartas al editor (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica, desde 2016, ocho números al año y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se puede consultar y/o descargar gratuitamente en formato PDF desde www.pediatriaintegral.es.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Conven-

ción de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados.

Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL se imprime solo bajo demanda y el papel que utiliza en su impresión cumple con certificaciones de calidad y sostenibilidad como PEFC, Ecolabel, ISO 9001, ISO 9706, ISO 50001, ISO 14001, ECF, OSHAS 18001 y EMAS, entre otras.

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha: 12/08/2025.

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: www.madrid.org

Visite la web oficial de la Sociedad: www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos
- Encuesta de satisfacción

También puede consultar la revista en su edición electrónica: www.pediatriaintegral.es



Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

ISSN versión impresa: 1135-4542
ISSN versión en línea: 2695-6640
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995

Secretaría de redacción
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad
publicidad@pediatriaintegral.es

Continuing Education Program in Community Pediatrics and Primary Care

Summary

Editorial

Addressing pain in children: a basic right and a challenge in pediatrics 320
I. Manrique Martínez

© 30 years of *Pediatría Integral*

Twenty-five years of regulating minors' rights in healthcare: what is consent by representation? 322
F. de Montalvo Jääskeläinen

Topics on Continuous Training in Paediatrics (★)

The most prevalent thyroid disorders in childhood and adolescence 331
I. González Casado, P. Collar Serecigni, S. Ibarra Solis

Hyperandrogenism and congenital adrenal hyperplasia 344
B. Corredor Andrés, M.B. Roldán Martín

Endocrinological aspects in anorexia nervosa 356
B. Guijo Alonso, M. Güemes Hidalgo

On-line version also available in English 

Rickets 365
J. Cruz Rojo, L. Garzón Lorenzo, I. Lázaro Rodríguez

Endocrinological sequelae of cancer 374
M. Güemes Hidalgo, B. Guijo Alonso

© Return to the Fundamentals

Growth charts in Spain. Which ones to choose and how to use them 384
J.I. Labarta Aizpún, A. de Arriba Muñoz

The reasons behind pediatrics

Why should short courses of antibiotics be used whenever possible? 385
J. de la Flor i Brú

© The Resident's Corner

Clinical Case-Residents. Make your diagnosis 386
Beyond otitis
R. Suárez Camacho, M.M. López Franco

© Living the future of Pediatrics... today

The voice of children in pediatric biomedical research and innovation 387
M. García Boyano

© Film therapy in childhood and adolescence

Prescribing movies to understand grief over the loss of a child 388
J. González de Dios

© History of Medicine and Pediatrics

Rafael García-Duarte Salcedo (1894–1936). A martyr of Spanish pediatrics 389
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta

News 390



I. Manrique Martínez

Pediatra. Director del Instituto Valenciano de Pediatría. Valencia. Grupo de Trabajo para el abordaje del dolor pediátrico en Atención Primaria de la SEPEAP

“ El alivio del dolor debe ser considerado un derecho fundamental de la persona, porque el respeto a la dignidad humana exige que ningún paciente sufra dolor innecesario ”

Editorial

ABORDAJE DEL DOLOR EN EL NIÑO: UN DERECHO FUNDAMENTAL Y UN DESAFÍO EN PEDIATRÍA

La Pediatría Extrahospitalaria está experimentando en los últimos años un notable cambio. A pesar de la gran carga de trabajo que el pediatra soporta en su día a día, no ha disminuido su interés por mejorar la atención de sus pacientes, destacando la continua asistencia a cursos de reciclaje, talleres de formación o la participación en grupos de trabajo. Un tema sobre el cual el pediatra de Atención Primaria ha mostrado una creciente preocupación se sitúa en los cuadros de dolor que aparecen en la infancia. Por ello, en los últimos años, ha existido una gran demanda sobre cómo abordar el dolor en nuestros niños, y así se ha transmitido tanto a los responsables de esta sociedad (SEPEAP) como a aquellos que trabajamos en aspectos relacionados con el dolor en la infancia.

El alivio del dolor debe ser considerado un derecho fundamental de la persona, porque el respeto a la dignidad humana exige que ningún paciente sufra dolor innecesario. El dolor pediátrico ha sido históricamente un aspecto, a menudo, infravalorado y tratado de forma deficiente, a pesar de ser una consulta muy habitual. Los niños y, especialmente, los recién nacidos y lactantes, han sido, a menudo, vulnerables a no recibir tratamiento o recibirlo de forma inadecuada. Persisten mitos y creencias erróneas, como que los niños pequeños sienten menos dolor que los adultos, no lo recuerdan o que el dolor es parte natural de la formación del carácter; sin embargo, el conocimiento actual desmiente estas ideas: los neonatos y lactantes perciben el dolor desde el nacimiento, incluso si son extremadamente prematuros, y lo asocian a respuestas fisiológicas, neuroendocrinas y de comportamiento adversas. La evidencia anatómica y electrofisiológica confirma que los sistemas biológicos necesarios para la nocicepción están íntegros y funcionales a partir de las 26 semanas de gestación. La estimulación nociceptiva en el neonato produce respuestas fisiológicas, humores e inmunitarias inmediatas, y la estimulación repetida con agujas, por ejemplo, puede llevar a hiperalgesia y menores umbrales de dolor en el futuro. El manejo inadecuado del dolor en la infancia puede tener consecuencias a largo plazo, modulando respuestas aumentadas a futuros estímulos dolorosos y condicionando el miedo y rechazo a la atención sanitaria en la vida adulta. Es crucial entender que el dolor es siempre una experiencia subjetiva y la manifestación personal de la experiencia del dolor debe ser aceptada y respetada.

El control del dolor pediátrico ha experimentado cambios positivos notables en los últimos años. Se ha desarrollado una gran cantidad de herramientas validadas para la evaluación del dolor en diferentes estadios del desarrollo. La valoración y el registro del dolor son fundamentales, siendo considerados el “quinto signo vital”. Una valoración precisa es compleja y debe considerar la edad del paciente, su desarrollo neurológico, las diferencias individuales en la percepción y expresión del dolor, el contexto y las experiencias previas. Es un reto valorar objetivamente el dolor en Pediatría, debido a las barreras de comunicación y la similitud en la expresión de dolor y ansiedad en los niños. Se debe prestar especial atención a los niños más pequeños y a aquellos con problemas cognitivos.

En junio de 2019 remitimos una carta a los socios de la SEPEAP para saber quiénes estarían interesados en formar parte de un nuevo Grupo de Trabajo de Dolor en Atención Primaria. El resultado fue super esperanzador, pues respondieron las de 350 socios de la SEPEAP, indicando su interés por formar parte de este nuevo grupo, de los cuales el 95 % eran pediatras de AP, y de estos un 30 % menores de 30 años, un 25 % entre 35-45 años y un 24,5 % entre 55-65 años. Fue llamativo conocer que en un 77 % de los centros donde trabajaban no existían protocolos sobre analgesia ni en dolor agudo ni crónico. Y algo que nos llamó mucho la atención es que más del 60 % indicaba falta de formación para el tratamiento del dolor agudo y del 77 % cuando se referían al dolor crónico. Y lo que nos dio el empuje definitivo es que el 99,1 % indicaron que estarían interesados en recibir cursos o talleres de formación en analgesia y sedación en Atención Primaria.

Tras esta gran y reveladora respuesta y aprovechando el 33 Congreso Nacional de la SEPEAP, celebrado en 2019, realizamos oficialmente la constitución de este GRUPO DE TRABAJO PARA EL ABORDAJE DEL DOLOR PEDIÁTRICO EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SEPEAP, siendo nombrado como coordinador Ignacio Manrique Martínez y Tania García Abreu junto con Carlos Miguel Angelats Romero, como responsables de área científica. Así mismo, se crearon unos subgrupos de trabajo dirigidos al dolor crónico (paliativos/oncológicos), al de afectación cognitiva, así como el de dolor agudo, tanto en la consulta pediátrica extrahospitalaria y Atención Primaria, como en Urgencias.

Este Grupo de Trabajo (GT) nace con la clara intención de ser un equipo multidisciplinar, integrado por pediatras, anestesiólogos, enfer-

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.52>

meros y psicólogos, todos ellos sensibilizados con el dolor en el niño. Para dar más amplitud de miras a este GT, se ha buscado también que sus integrantes desarrollen su trabajo en diferentes ámbitos de la sanidad, como son la Atención Primaria, centros hospitalarios, emergencias, etc. Con ello, se pretende conseguir una amplia percepción del niño con dolor, tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. Dentro de este equipo multidisciplinar, nuestra intención es integrar también a padres, familiares y profesionales de la educación.

Desde la formación de este GT, su actividad ha sido notable y dirigida a diversos campos relativos al dolor. Iniciamos contactos con grupos/sociedades con gran dedicación al dolor infantil. Fruto de ello ha sido la estrecha colaboración con el Grupo “**Dolor.in**” (<https://dolorinfantil.com/>) y el 29 de julio de 2021 realizamos un acuerdo de colaboración con la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor “**SEMDOR**”, con quienes existen numerosos puntos de convergencia, lo que hace que sea muy adecuado y necesario establecer escenarios de colaboración en los campos formativo e investigador.

Nos encontramos muy orgullosos de las publicaciones realizadas por el subgrupo de dolor agudo, con unas fantásticas *cards/posters* sobre técnicas de sujeción en procedimientos, otro sobre escalas de evaluación del dolor pediátrico en Urgencias ya publicadas y un tercero que denominamos “Procurando bienestar a los niños durante las inyecciones”. Y, cómo no, de la publicación de nuestros tres manuales: Volumen 1, dedicado al Abordaje del dolor agudo; volumen 2, sobre el Abordaje del dolor crónico en niños con enfermedades neurodegenerativas; y volumen 3, en el cual desarrollamos el Abordaje del dolor en niños con dolor oncológico. Editados por la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, con una tirada inicial de 3.000 ejemplares que rápidamente llegaron a las manos de nuestros compañeros.

¿Y ahora en qué estamos dirigiendo nuestros esfuerzos?, pues en realizar un importante estudio que titulamos: ¿Son efectivas las medidas no farmacológicas para el manejo del dolor y miedo en la población pediátrica durante un procedimiento invasivo, como una venopunción? Basándonos en la teoría de Melzak, sobre *The Gate Control Theory*, Melzak propone que la ansiedad y el miedo pueden aumentar la experiencia dolorosa; mientras que, si centramos la atención en una actividad placentera, el dolor podría disminuir. Siguiendo en esta línea y en anteriores estudios, desde el GT, en colaboración con algunos investigadores de la Universidad de Alicante y el personal del Centro de Salud de Santa Pola, estamos llevando a cabo un estudio piloto donde estamos registrando datos tras una intervención con medios no farmacológicos durante una punción venosa (extracción sanguínea programada) en niños entre 4 a 10 años. En este proyecto queremos conocer qué dispositivo de los que planteamos es más efectivo: el uso de la vibración y frío, el uso de unas tarjetas que llevan a cabo una distracción activa o el método tradicional. Finalizada la fase de recogida de datos, ahora estamos en fase de análisis que, a buen seguro, nos permitirá sacar resultados concluyentes y la información necesaria, con el fin de llevar a cabo un estudio multicéntrico en colaboración con todos aquellos Centros de Salud de España que quieran adherirse al proyecto. Es un proyecto muy ambicioso, pero no dudamos que, si los resultados son los esperados, los pediatras y enfermeras y, cómo no, nuestros niños, contarán con herramientas no farmacológicas para paliar o evitar el dolor en los procedimientos invasivos. ¿Y si las inyecciones no doliesen tanto?

Además de esto, estamos buscando generar campañas de visualización del dolor infantil para generar concienciación de su existencia y de la necesidad de su tratamiento. Evitar que se les niegue la posibilidad

de recibir tratamiento, porque no se sabe a quién acudir o simplemente no se reconoce el problema. A nivel hospitalario y Atención Primaria, es necesario conseguir que sean “*lugares sin dolor*”, donde la filosofía a desarrollar sea la disminución del dolor en los procedimientos que realizamos a los niños, desde Urgencias hasta las consultas y la medición de la quinta constante, el “*quinto signo vital*”.

Para finalizar esta editorial, deseo recalcar que, a pesar de los avances en conocimiento y herramientas, el infratratamiento del dolor en niños persiste, debido a barreras, como: la dificultad de evaluación, mitos, falta de formación y miedo a los fármacos. Es fundamental difundir el conocimiento sobre el dolor pediátrico, sensibilizar a los profesionales, utilizar herramientas de evaluación adecuadas, anticipar el dolor, aplicar un enfoque multimodal e individualizado, involucrar a las familias y familiarizarse con el uso seguro de los analgésicos, incluyendo los opioides para el dolor intenso. Continuar por este camino es crucial para asegurar que ningún niño sufra dolor innecesario.

Bibliografía

- Manrique Martínez I, García Abreu T. Sedación y analgesia de procedimientos en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2024; 2: 117-25. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2024-03/sedacion-y-analgesia-de-procedimientos-en-pediatria/>.
- Manrique Martínez I, Angelats Romero CM, Forner García P, Beneyto Ferré I, Barahona Rondón L, García Abreu T, et al. Posicionamiento confortable. *Pediatr Integral*. 2023; 6: 354.e11-e12. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2023-09/posicionamiento-confortable/>.
- Basa FL, Sutarto J, Setiawan D. Finger painting learning to stimulate motor development in early childhood. *Journal of Primary Education*. 2020; 9: 193-200.
- Melzack R. Recent concepts of pain. *Journal of medicine*. 1982; 13: 147-60.
- García Aracil N, Ramos-Pichardo JD, Castejón de la Encina E, José-Alcaide L, Juliá-Sanchis R, Sanjuán-Quiles A. Efectividad de medidas no farmacológicas para la disminución del dolor y el miedo en niños durante la venopunción en urgencias: dispositivos de vibración más frío frente a distracción. *Emergencias*. 2018; 30: 182-5.
- García Sánchez N, Merino Moína M, García Vera C, Lacarta García I, Carbonell Muñoz L, Pina Marqués B, et al. Alivio del dolor y el estrés al vacunar. Síntesis de la evidencia: recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015; 17: 317-27.
- Manrique Martínez I (coord.), Angelats Romero CM, Barahona Rondón L, Beneyto Ferré I, del Rey Tomás-Biosca M, Forner García P, et al. Grupo de Trabajo del dolor de la SEPEAP. *Pediatr Integral*. 2020; 6: 301-2. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-09/grupo-trabajo-del-dolor-de-la-sepeap/>.
- Bárcena Fernández E. Manejo del dolor pediátrico en el centro de salud. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014; 16: 37-43.
- García Abreu T. Dolor agudo infantil. Volumen 1. Ignacio Manrique Martínez (coord.). Grupo de Trabajo para el Abordaje del Dolor Pediátrico en Atención Primaria de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (eds.). Madrid: IMC; 2023. p. 1-67.
- García Abreu T, Justicia Grande AJ. Dolor crónico en niños con alteraciones neurocognitivas. Volumen 2. Ignacio Manrique Martínez (coord.). Grupo de Trabajo para el Abordaje del Dolor Pediátrico en Atención Primaria de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (eds.). Madrid: IMC; 2023. p. 1-45.
- López Calero CM, Utrero Valiente JA. Dolor en el niño oncológico y su abordaje desde Atención Primaria. Volumen 3. Ignacio Manrique Martínez (coord.). Grupo de Trabajo para el Abordaje del Dolor Pediátrico en Atención Primaria de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (eds.). Madrid: IMC; 2023. p. 1-32.



Aniversario

Pediatría Integral

Veinticinco años de la regulación de los derechos del menor de edad en el ámbito sanitario: ¿qué es el consentimiento por representación?

F. de Montalvo Jääskeläinen

Profesor propio ordinario (Catedrático) de Derecho Constitucional. Universidad Pontificia Comillas, ICADE. Madrid

“Cuando conseguimos superar los mitos somos capaces de ver las verdades que enmascaran, y así la vida de los adolescentes, y la de los adultos que los rodean, mejoran de manera considerable”.

Daniel J. Siegel

Veinticinco años de regulación de los derechos del menor en el ámbito sanitario

En el año 2000, es decir, hace ya veinticinco años, cinco lustros, se aprobaba la Ley del Parlamento Catalán 21/2000, de 29 de diciembre, sobre los derechos de información relativos a la salud, la autonomía del paciente y la documentación clínica, norma que, en cierto modo, se inspiraba en los trabajos y encuentros desarrollados a finales del pasado siglo por el Ministerio de Sanidad y el de Justicia.

En su artículo 7.2, relativo al consentimiento por sustitución en relación con los menores de edad, dispone que: “Son situaciones de otorgamiento del consentimiento por sustitución: ... d) En el caso de menores, si estos no son competentes, ni intelectual ni emocionalmente, para comprender el alcance de la intervención sobre su salud, el consentimiento debe darlo el representante del menor, después de haber escuchado, en todo caso, su opinión si es mayor de doce años. En los demás casos, y especialmente en casos de menores emancipados y adolescentes de más de dieciséis años, el menor debe dar personalmente su consentimiento”. Y añade el párrafo siguiente: “No obstante, en los supuestos legales de interrupción voluntaria del embarazo, de ensayos clínicos y de práctica de técnicas de reproducción humana asistida, se estará a lo establecido con carácter general por la legislación civil sobre mayoría de edad, y, si procede, la normativa específica que sea de aplicación”.

La norma, aunque de ámbito autonómico, fue pionera en regular los derechos de los niños y adolescentes, es decir, de los que aún son menores de edad en el ámbito sanitario y, más concretamente, su capacidad de obrar y decidir en relación con el tratamiento médico.

El menor de edad no había sido objeto de atención por el legislador hasta dicho momento. Así, la regulación de los derechos de los pacientes que se incorpora en el artículo 10 de

la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad¹, no hace mención alguna a los menores. Su objeto fueron exclusivamente los mayores de edad.

Aprobada la normativa catalana, se aprobó dos años después, a nivel nacional, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (en adelante, Ley de autonomía del paciente), dicha capacidad de obrar del menor en el ámbito sanitario, a través del denominado consentimiento por representación (véase el artículo 9.3 de la Ley).

Junto a dichos precedentes patrios, debemos recordar también el Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, aprobado por el Comité de Ministros del Consejo de Europa en 1996 y abierto a la firma de los cuarenta y un Estados miembros

¹ El artículo 10 de la Ley General de Sanidad recogía un catálogo de derechos de los pacientes y usuarios entre los que se incluía el derecho “a que se les dé en términos comprensibles, a él y a sus familiares y allegados, información completa y continuada, verbal y escrita, sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento”, añadiendo el apartado 6 que todos tienen derecho “a la libre elección entre las opciones que les presente el responsable médico de su caso, siendo preciso el previo consentimiento escrito del usuario para la realización de cualquier intervención, excepto en los siguientes casos: a) cuando la no intervención suponga un riesgo para la salud pública; b) cuando no esté capacitado para tomar decisiones, en cuyo caso el derecho corresponderá a sus familiares o personas a él allegadas; y c) cuando la urgencia no permita demoras por poderse ocasionar lesiones irreversibles o existir peligro de fallecimiento”. Por último, el apartado 9 del mismo precepto dispone que tienen derecho “a negarse al tratamiento, excepto en los casos señalados en el apartado 6”.

el 4 de abril de 1997 en Oviedo (por ello, se le conoce con el nombre común de Convenio de Oviedo), que fue ratificado por nuestro país mediante instrumento de 27 de marzo de 1999, entrando en vigor el 1 de enero de 2000, incorporándose de este modo a nuestro ordenamiento jurídico. Recogía en su artículo 6.2 una escueta regulación del consentimiento informado del menor en los siguientes términos: “Cuando, según la ley, un menor no tenga capacidad para expresar su consentimiento para una intervención, esta solo podrá efectuarse con autorización de su representante, de una autoridad o de una persona o institución designada por la ley”, añadiendo a continuación que: “La opinión del menor será tomada en consideración como un factor que será tanto más determinante en función de su edad y su grado de madurez”.

Y, no a nivel legislativo, pero sí jurisprudencial, coincidiendo con la citada Ley 41/2002, es importante mencionar la Sentencia 154/2002, de 18 de julio, en el que se resuelve el recurso de amparo presentado por los padres de un menor de trece años de edad que, en ejercicio de su libertad religiosa (manifestó profesar, al igual que sus padres, las creencias de los Testigos de Jehová), rechazó recibir una transfusión de sangre ante una situación de riesgo para su vida. Sin embargo, la novedad que pudiera ofrecer dicha Sentencia para la futura resolución de conflictos en el ámbito sanitario en los que estuvieran involucrados menores quedó muy mitigada por el hecho de que, pocos meses después de dictarse, se aprobó la citada Ley de autonomía del paciente que ya recogía un régimen bastante completo de la capacidad de obrar de los menores en relación con el tratamiento médico.

Razones de la tardanza en regular la posición del menor en el ámbito sanitario

Se trata, por tanto, de un ámbito de la realidad social que ha recibido recientemente una respuesta jurídica y ello, en gran parte, debido a que el menor no ocupaba una posición protagonista en la relación médico-paciente, como tampoco la ocupaban los mayores de edad. Se trataba de una relación en la que la decisión recaía tradicionalmente en el profesional, es decir, una relación presidida por el paternalismo y el principio bioético de beneficencia. La frase que fue tomada, prestada del despotismo ilustrado y que resumía el anterior paradigma en el que el paciente quedaba fuera de la toma de decisión, no podía ser más elocuente: “Todo para el paciente, pero sin el paciente”. En este marco de la relación, el médico ocupaba la posición de tutor y el paciente la de desvalido². Como se ha señalado con acierto, el proceso de toma de decisiones por parte de los menores de edad en el ámbito sanitario merece en los últimos años una atención especial y es objeto de un gran debate, sobre todo, como consecuencia del cambio de modelo de relación clínica, en el que el principio de autonomía del

paciente prevalece³. Es el avance de los derechos del paciente en el ámbito de la salud el que acaba por otorgarle una posición de protagonismo al menor de edad.

Y el reconocimiento de un estatuto jurídico al menor en dicha relación se produce más tardíamente que a los mayores de edad, en la medida en que el principio que ha presidido la regulación de los menores hasta finales del pasado siglo XX fue el de la exclusión del menor de la toma de decisiones como mecanismo de protección. Puede afirmarse que la decisión, inicialmente, pasó del médico al representante legal y, años después, terminó por atribuirse al menor, aunque ya veremos que con una serie de límites o matices no poco relevantes. Los menores quedarán excluidos de la toma de decisiones sanitarias cuando el paciente mayor de edad ya había quedado plenamente incorporado como protagonista de la relación médico-paciente porque, en general, lo estaban en relación con la mayoría de actos, no solo los sanitarios.

La limitación o exclusión de la autonomía del menor era el mejor mecanismo que el Derecho podía ofrecer para protegerle. Si el menor no gozaba de autonomía, no decidía y, por tanto, se evitaba que sus decisiones fueran erróneas, con las consecuencias o daños que ello podía conllevar. Como señala WIESEMANN, se trataba de un *moral adulthood*, en el marco del cual se permitía una omisión sistemática de los deseos del niño para beneficiarle en su futuro. El *moral adulthood* viene a sostener que los yoes futuros de los niños tienen prioridad sobre sus deseos actuales⁴. En similares términos, CAVE considera que, a la hora de otorgar la capacidad de decidir a un menor que no haya alcanzado los dieciséis años de edad, la falta de acreditación de que el niño conservará los mismos valores en la edad adulta era la razón de excluirlo de la toma de decisiones y eso para el autor no puede ser una razón por sí misma suficiente para anular su decisión⁵.

Este paradigma cambia de forma directa en nuestro sistema jurídico, como ya hemos apuntado, hace veinticinco años, aunque es verdad también que lo hace de manera indirecta pocos años antes por el mandato recogido en la Constitución de 1978, que obliga a los poderes públicos a asegurar la protección social, económica y jurídica de la familia y dentro de esta, con carácter singular, la de los menores, siendo el referente legislativo de dicho cambio la Ley Orgánica 1/1996, de 15 de enero, de protección jurídica del menor, heredera de una tendencia general y universal que marcan diversos Tratados Internacionales ratificados por España y, muy especialmente, la Convención de Derechos del Niño, de Naciones Unidas, de 20 de noviembre de 1989, ratificada por España el 30 de noviembre de 1990, que determina el inicio de una nueva filosofía en relación con el menor, basada en un mayor reconocimiento del papel que este desempeña en la sociedad y en la exigencia de un mayor protagonismo para el mismo.

VALERO HEREDIA considera que la incorporación al texto constitucional del 78 del libre desarrollo de la personalidad

² Podemos recordar que la palabra enfermo proviene del término *infirmus*, es decir, sin firmeza, pero no sólo física, sino también moral. Se pensaba que un ser en estado de sufrimiento era incapaz de adoptar y tomar una decisión libre y clara, por cuanto que la enfermedad no sólo afectaba a su cuerpo, sino también a su alma. Todos los miembros de la comunidad compartían este mismo sistema de valores, por lo que no había que atender al sistema de valores de cada individuo.

³ Rodríguez Domínguez FJ, García Calvo T, Pérez Cárcelos MD, Osuna E. El menor de edad y el proceso de toma de decisiones en el ámbito sanitario. *Derecho y Salud*. 2016; 26: 230.

⁴ Wieseman C. *Moral equality, bioethics and the child*. Springer. Suiza; 2016. p. 6.

⁵ Cave E. Maximisation of minors' capacity. *Child and Family Law Quarterly*. 2011; 23: 435.

supone el reconocimiento expreso de la relevancia constitucional que ostenta el proceso evolutivo de la conciencia que surge fundamentalmente, aunque no exclusivamente, en la minoría de edad. Al consagrar el artículo 10.1 la dignidad y dicho libre desarrollo, se convierte al menor en sujeto titular pleno de los derechos fundamentales atribuidos a toda persona desde su nacimiento y en ejerciente progresivo de los mismos⁶. De este modo, en el seno del orden constitucional vigente, el menor deja de estar sujeto al tradicional estatus de minusvalía reinante en el ordenamiento español hasta la entrada en vigor de la Constitución, para pasar a adoptar un rol protagonista dentro del marco social y familiar en el que se inserta, siendo su condición de sujeto activo de derechos fundamentales el más adecuado para el progresivo desarrollo de su personalidad⁷. Y ello se ve, además, corroborado por lo dispuesto por la propia Constitución en su artículo 48, que exige de los poderes públicos promover las condiciones para la participación libre y eficaz de la juventud en el desarrollo político, social, económico y cultural⁸.

En definitiva, desde la aprobación de nuestra Constitución, el menor de edad se ha ido incorporando paulatinamente como titular de derechos y libertades a diferentes ámbitos de la realidad, siendo hace veinticinco años ahora cuando se le atribuye un protagonismo en el ámbito de la salud y de los tratamientos médicos.

El consentimiento por representación: un equilibrio entre beneficencia y no maleficencia

Una de las cuestiones más difíciles de resolver dentro de la propia complejidad que encierran los conflictos y dilemas en torno a la capacidad de obrar del menor de edad en el ámbito de la asistencia sanitaria es la del papel que los representantes del menor, habitualmente sus padres, ostentan en la toma de decisiones. Se trata del denominado por el legislador, consentimiento por representación y que se regula por primera vez con cierta precisión en el artículo 9 de la Ley de autonomía del paciente. Y es que considerar que el menor de edad ocupa un papel protagonista en relación con el tratamiento médico no significa que desaparezca la función que en este ámbito desempeñan los padres. Y ahí radica uno de los principales problemas a la hora de tratar con ambos.

La figura del consentimiento por representación y, sustancialmente, cómo opera la misma, se muestra para los profesionales sanitarios como algo complejo, y ello, en cierto modo, entendemos que debido al ya denunciado paradigma de la autonomía de la voluntad. En ocasiones, no se distingue entre las decisiones que adopta el propio sujeto sobre sus bienes personalísimos (en el caso de los tratamientos médicos, normalmente, la integridad física) cuando posee la necesaria capacidad y la que han de adoptar los padres en representación de sus hijos menores, como si el principio de autonomía operara plenamente en ambos. Sin embargo, cuando hablamos de consentimiento por representación, ya no nos situamos en el ámbito de eficacia de la autonomía, ya que el único que

puede decidir plenamente sobre sus bienes personalísimos es el propio individuo. Cuando la decisión ha de ser adoptada por sus representantes, el principio que vendrá a operar será entonces el de beneficencia, ya que dicha facultad de decisión que, realmente, es un deber, deberá llevarse a cabo siempre en beneficio del representado. El individuo con plena capacidad puede decidir maleficentemente cuando la decisión solo a él afecta, pero no cuando decide en representación de un tercero.

El Código Civil incorpora el principio de beneficencia, como límite a los poderes de decisión de los representantes legales del menor en sus artículos 154, al disponer que los hijos no emancipados están bajo la patria potestad de los progenitores, debiendo ejercerse la patria potestad, como responsabilidad parental, siempre en interés de los hijos, de acuerdo con su personalidad, y con respeto a sus derechos, su integridad física y mental, y 162, que establece que se exceptúan de la representación legal de los padres sobre los hijos menores los actos relativos a los derechos de la personalidad que el hijo, de acuerdo con su madurez, pueda ejercitar por sí mismo. Sin perjuicio de ello, los responsables parentales intervendrán en estos casos en virtud de sus deberes de cuidado y asistencia. Ambos artículos, en su redacción actual, fueron objeto de reforma en el año 2015, con ocasión de la reforma legal del régimen legal de los menores operada por la Ley 26/2015, de 28 de julio.

De este modo, la capacidad de decisión de los representantes legales o tutores del menor de doce o más años se encuentra limitada, ya que únicamente podrán decidir en beneficio o interés de su representado. El denominado consentimiento por representación o, en los términos empleados por algunas normas autonómicas, por sustitución, posee una eficacia limitada, hasta tal punto que dicho consentimiento solo debe ser respetado cuando no se muestre contrario con lo que se presume, que es el bienestar y la salud del paciente, es decir, cuando no vaya en contradicción con los derechos personalísimos de los que es solo titular el paciente. De este modo, los padres del menor de doce o más años, al actuar en su representación, no pueden denegar su autorización para una intervención quirúrgica que va en beneficio de la salud del paciente.

Así, el art. 9.5 de la Ley de autonomía del paciente disponía en su redacción original que: *“La prestación del consentimiento por representación será adecuada a las circunstancias y proporcionada a las necesidades que haya que atender, siempre en favor del paciente y con respeto a su dignidad personal”*. Es decir, el consentimiento por representación debe ejercerse siempre en beneficio del representado, por lo que el representante no podrá tomar una decisión que se presuma que perjudique a aquel, ni el médico respetar dicha decisión perjudicial. El paciente capaz es el único que puede adoptar libremente cualquier decisión, aun cuando de la misma se derive un riesgo para su vida o integridad física o psíquica⁹.

Sin embargo, tampoco podemos pensar que los representantes carezcan de todo derecho respecto de su posición sobre el menor, sobre todo cuando se trata de los progenitores. No debemos olvidar que la patria potestad, que opera en beneficio del menor, no se configura como una institución de la que emanan solamente deberes para los progenitores, sino también determinados derechos con un fundamento metajurídico, que

⁶ Valero Heredia A. La libertad de conciencia del menor de edad desde una perspectiva constitucional. Centro de Estudios Políticos y Constitucionales. Madrid; 2009: p. 35.

⁷ *Ibidem*, p. 36.

⁸ *Ibidem*, p. 37.

⁹ Conforme reconoce el Tribunal Constitucional en, entre otras, las Sentencias 120/1990 y 154/2001.

les permite proyectar en sus hijos sus propios valores, creencias y culturas. A este respecto, los términos en los que se expresa el artículo 154 del Código Civil permiten también deducir determinados derechos o facultades de los padres respecto de sus hijos que se derivan de la patria potestad. Se trata, en definitiva, de un equilibrio complicado, equilibrio que no se produce entre deberes de los padres y derechos del menor, sino entre diferentes derechos de ambas partes, los de los padres de ofrecer al menor la necesaria protección y salvaguarda y los del menor de ejercer sus opciones vitales, incluso cuando estas no coinciden con las de sus progenitores.

En su Observación General sobre el artículo 24 del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos relativo a la protección del niño, el Comité de Derechos Humanos declara que la responsabilidad de garantizar la protección necesaria del menor recae en la familia, la sociedad y el Estado. Si bien el Pacto no indica cómo se distribuirá esa responsabilidad, incumbe principalmente a la familia, que se interpreta ampliamente que incluye a todas las personas que la integran en la sociedad del Estado Parte interesado, y en particular a los padres, a crear condiciones para promover el desarrollo armónico de la personalidad del menor y su disfrute de los derechos reconocidos en el Pacto. De este modo, en virtud del Derecho internacional, los menores son colocados bajo la jurisdicción primaria de sus padres, restringiendo la responsabilidad del Estado de intervenir solo cuando se percibe que la familia no está protegiendo los derechos fundamentales del menor¹⁰.

GRACIA GUILLÉN nos recuerda, de manera magistral, que: *“la familia es, desde su raíz, una institución de beneficencia. Así como la función del Estado es la no maleficencia, la de la familia es la beneficencia. La familia es siempre un proyecto de valores, una comunión de ideales, una institución de beneficencia. Lo mismo que los familiares tienen derecho a elegir la educación de sus hijos, o a iniciarlos en una fe religiosa, tienen también derecho a dotar de contenido a la beneficencia del niño, siempre y cuando, naturalmente, no traspasen el límite de la no maleficencia. Los padres tienen que definir el contenido de la beneficencia de su hijo, pero no pueden actuar nunca de modo maleficente”* y, por ello: *“ni el médico ni el Estado tienen capacidad para definir lo que es el mayor beneficio de un niño. Esta capacidad no les corresponde más que a los padres o a los tutores. La función del Estado no es esa, sino otra muy distinta, que consiste en vigilar para que padres y tutores no traspasen sus límites y, so pretexto de promover la beneficencia de sus hijos, no estén actuando en perjuicio suyo, es decir, maleficentemente”*¹¹.

Al amparo de lo que apunta GRACIA GUILLÉN, y recurriendo como él hace a los principios bioéticos, puede afirmarse que los padres ostentarían la decisión siempre que actuasen en el mejor interés del menor, es decir, de acuerdo con el principio de beneficencia. En el caso de que la decisión fuera maleficente, el Estado vendría a suplir tal representación, operando entonces el principio de no maleficencia. Los principios de beneficencia y no maleficencia cobran especial singularidad en estos casos

de decisiones sobre los tratamientos médicos del menor, porque, a diferencia de los mayores de edad, no puede operar el principio de autonomía al carecer de la necesaria capacidad, que es precondition de la autonomía, el sujeto sobre el que se aplicará el tratamiento médico.

Para la Comisión Central de Deontología de la Organización Médica Colegial: “En ningún momento se debe olvidar que son los padres del menor los que en principio están más capacitados para valorar su grado de madurez, por lo que, siempre que sea posible, se les deberá incluir en la valoración del menor”¹². Y añade, más adelante, que: “El concepto de menor maduro no implica la eliminación de la intervención de los padres como garantes de su salud. Aún en las situaciones en las que el menor sea considerado maduro por el médico, y por tanto, con capacidad para decidir, los padres o tutores legales deben ser informados sobre el acto médico que se pretende llevar a cabo y recabar su consentimiento”¹³.

En idénticos términos se expresa el Comité de Bioética de la Academia Americana de Pediatría cuando concluye que: *“Parents should generally be recognized as the appropriate ethical and legal surrogate medical decision-makers for their children and adolescents. This recognition affirms parents’ intimate understanding of their children’s interests and respects the importance of family autonomy”*¹⁴.

Cierto es que nadie mejor que los padres pueden determinar cuál es el mejor interés del menor (recuérdese que, en algunas ocasiones, la voluntad de ambos progenitores no es coincidente, lo que dificulta el conflicto). Como recuerda con acierto DE LA TORRE DÍAZ, el padre (y la madre) es el que dice que no, el que introduce la negatividad y declara la prohibición y el límite. El padre (y la madre) libera al hijo del sentimiento de omnipotencia y le confronta críticamente con ese individualismo subjetivo. El padre es el que pone límites a las aspiraciones del hijo, le sitúa ante la realidad y le despierta al mundo exterior. El padre, en definitiva, transmite los códigos de conducta y los valores morales que facilitan el acceso a la realidad. Olvidar dicho papel remite a la subjetividad y hace creer al individuo que se construye a sí mismo¹⁵.

KIPPER considera que existen varias razones en favor de la opción principal de respetar la autonomía de los padres y la privacidad de la familia¹⁶:

- La mayoría de los padres buscan el mejor interés de sus hijos, quieren lo mejor para ellos y toman decisiones que son beneficiosas para ellos.

¹⁰ Lansdown G. The evolving capacities of the child. UNICEF Innocenti Research Center. Siena; 2005. p. 5.

¹¹ Gracia D, Jarabo Y, Martín Espíldora N, Ríos J. La toma de decisiones en el paciente menor de edad. Medicina Clínica. 2001; 117: 183.

¹² Vid. Declaración de la Comisión Central de Deontología sobre la ética médica en la atención del menor maduro de la Organización Médica Colegial de 30 de noviembre de 2007, p. 2. Disponible en: <https://www.cgcom.es>.

¹³ *Ibidem*, p. 6.

¹⁴ Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. Informed Consent in Decision-Making in Pediatric Practice; 2016; cit. p. 5.

¹⁵ De la Torre Díaz FJ. Sobre la autonomía y la dependencia. Padres, profesionales y adolescentes. En: De la Torre Díaz FJ (Ed.). Adolescencia, menor maduro y bioética. *Op. cit.*; 2011. p. 11.

¹⁶ Kipper DJ. Límites del poder familiar en las decisiones acerca de la salud de sus hijos – directrices. Revista de Bioética. 2015; 23: 42.

- La motivación para el bienestar de sus hijos lleva a los padres a tomar la mejor decisión para ellos.
- Los padres tienen *insights* (ideas) privilegiados de las preferencias y habilidades de sus hijos, debido a la proximidad.
- El apoyo de los padres tiene significación clínica, mejorando la recuperación del paciente.
- Los intereses de los miembros de la familia, a veces, entran en conflicto, y algunas de estas entidades pueden ser dañadas como consecuencia de ciertas decisiones. Los padres generalmente están en mejor posición que las personas ajenas a la familia para sopesar los intereses en conflicto y tomar la mejor decisión.
- Los padres deben tener el derecho de ver crecer a sus hijos de acuerdo con sus propias normas y valores y transmitirlos a los mismos.
- Para que las relaciones intrafamiliares puedan desarrollarse, la familia debe tener espacio suficiente y estar libre de intrusiones. Sin autonomía para tomar decisiones, incluida la elección de la religión, las familias no se desarrollan adecuadamente, y su importante función en la sociedad se verá perjudicada.
- Las consecuencias de las decisiones no solo deben ser asumidas por la familia, sino que acaban siempre siéndolo.
- Los padres tienen autoridad natural sobre los hijos menores.
- Es peligroso refutar las decisiones de los padres cuando no hay certeza sobre el resultado de la intervención propuesta.
- El malestar causado por la solicitud de autorizaciones judiciales es perjudicial para la sociedad y para otros padres, porque acaba por comprometer la relación médico-paciente más allá del caso concreto.
- De manera pragmática: (a) si no respetamos el derecho de los padres a decidir por sus hijos, existe el riesgo de que no los lleven a recibir atención médica; y (b) se perderá tiempo de cara al inicio del tratamiento.

Frente a tales argumentos, DARE se muestra muy crítico con la presunción de que los padres son quienes están en mejor situación para determinar el mejor interés de sus hijos y considera que muchos de los argumentos que se esgrimen a tal fin son fácilmente refutables. Así, apunta que, al igual que los padres pueden estar motivados por cumplir con el mejor interés del menor, existen otras partes de la relación, como son los médicos y profesionales sanitarios en general, que también están guiados por dicho mejor interés. Además, tales profesionales pueden, por sus conocimientos científicos y técnicos, determinar más fácil y acertadamente dicho mejor interés que los padres, sin olvidar que el estrés por el que estos pasan en el contexto de la enfermedad de sus hijos puede afectar a sus decisiones, lo que no afecta a los profesionales sanitarios¹⁷.

DARE insiste también en que las dimensiones emocionales y familiares de la relación de un niño con sus padres pueden no permitir que aquel revele de manera franca y abierta cuáles son sus preferencias. Los menores pueden estar influidos por sentimientos de culpa o impotencia, por sus percepciones de la desesperación de sus padres, o simplemente no sentirse cómodos si no están de acuerdo con sus padres. A veces, puede ser más fácil para ellos hablar con franqueza con alguien con

quien tienen un tipo diferente de relación¹⁸. Aunque el propio DARE sí que admite que la presunción en favor de que los padres son los mejor posicionados para determinar el menor interés del menor derivaría de que son ellos los que mejor conocen las fortalezas y debilidades de sus hijos, es decir, los padres pueden saber lo que su hijo puede tolerar, aunque el propio contexto de la enfermedad puede determinar que su opinión venga, una vez más, influida, no tanto por razones objetivas o por una valoración real de lo que el hijo puede o no soportar, lo que para la toma de decisiones sobre el tratamiento médico suele revestir mucha importancia, sino por la idea de evitar al hijo un sufrimiento inmediato¹⁹. El contexto del diagnóstico y de la propia enfermedad altera la capacidad de los padres de decidir de manera objetiva lo que constituye el mejor interés del hijo.

Para algunos autores, solo un riesgo significativo de daño grave justificaría una intervención o cuando el niño se ve privado de necesidades básicas²⁰. Sin embargo, los términos “daño” y “necesidades básicas” no son menos ambiguos que el “mejor interés” y pueden interpretarse como inmediatos o futuros y también como subjetivos u objetivos, es decir, desde la perspectiva del niño o la perspectiva de la sociedad²¹.

Por eso, el Derecho reconoce tal papel indispensable en la regulación del consentimiento por representación, en el que la decisión habrá de recaer, no en el médico, no en el Estado, o en un tercer agente, sino en los padres, como garantes existenciales del bienestar y desarrollo del hijo. Ello es expresión de la propia protección que los poderes públicos deben asegurar a la familia, según prescribe el artículo 39 de la Constitución. Tal precepto otorga a la familia una posición preeminente en nuestra organización social, dotando a la misma de protección jurídica²², según se recoge en el Derecho Internacional, especialmente, el artículo 16 de la Declaración Universal de 1948, el cual proclama que la familia es la unidad fundamental de la sociedad y el medio natural para el crecimiento y el bienestar de sus miembros, en particular de los niños y tiene derecho a la protección de la sociedad y del Estado, situando esta institución explícita o implícitamente en relación intrínseca con el hecho capital de la generación de nuevas personas humanas. Igualmente, el artículo 10 del Pacto Internacional de derechos económicos, sociales y culturales, de 19 de diciembre de 1966, afirma que se debe conceder a la familia, que es el elemento natural y fundamental de la sociedad, la más amplia protección y asistencia posibles, especialmente para su constitución y mientras sea responsable del cuidado y la educación de los hijos a su cargo. Como resume LORENZO-REGO, de estas

¹⁸ *Ibidem*.

¹⁹ *Ibidem*, p. 948-9.

²⁰ Deville KA, Kopelman LM. Fetal protection in Wisconsin's revised child abuse law: right goal, wrong remedy. *J Law Med Ethics*. 1999; 27: 332-42.

²¹ Wieseman C. Moral equality, bioethics and the child; *op. cit.*, p. 135.

²² Ya la Constitución de 1931 incorporaba la protección de la familia en su artículo 43: “La familia está bajo la salvaguardia especial del Estado. El matrimonio se funda en la igualdad de derechos para ambos sexos, y podrá disolverse por mutuo disenso o a petición de cualquiera de los cónyuges, con alegación en este caso de justa causa”.

¹⁷ Dare T. Parental rights and medical decisions. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19: 948.

normas internacionales se deduce que la familia es la célula fundamental de la sociedad²³.

Interesa destacar también el artículo 5 de la Convención de Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño, el cual obliga a los Estados Partes a respetar las responsabilidades, los derechos y los deberes de los padres o, en su caso, de los miembros de la familia ampliada o de la comunidad, según la costumbre local, de los tutores u otras personas encargadas legalmente del niño, de impartirle, en consonancia con la evolución de sus facultades, dirección y orientación apropiadas para que el niño ejerza los derechos reconocidos en la Convención.

El reconocimiento de la responsabilidad primordial de los padres sobre sus hijos es fundamental desde la perspectiva de la propia filosofía que informa a la Convención sobre los Derechos del Niño. Su Preámbulo defiende a la familia: "como grupo fundamental de la sociedad y medio natural para el crecimiento y el bienestar de todos sus miembros, y en particular de los niños". Además, varios artículos enfatizan los derechos y responsabilidades de los padres e imponen límites claros a la interferencia del Estado en la vida familiar. El artículo 18 establece que los padres tienen la responsabilidad principal de la crianza y el desarrollo de sus hijos. El artículo 9 impone limitaciones estrictas al poder del Estado para separar a los niños de sus padres contra su voluntad, mientras que el artículo 10 impone obligaciones al Estado en materia de reagrupación familiar. Y el artículo 5 enfatiza que los Estados Partes deben respetar los derechos y responsabilidades de los padres para dirigir y guiar a sus hijos. En consecuencia, en su compromiso de respetar el principio de autonomía familiar, la Convención sobre los Derechos del Niño es coherente con otros Tratados de derechos humanos²⁴.

Como nos recuerda ROCA TRÍAS, el reconocimiento constitucional de la familia responde al propio concepto de Estado social, en la medida en que la familia cumple un papel asistencial sustancial. A este respecto, la Constitución establece un sistema de protección mixto, en el sentido de que determinados fines los cumple el propio Estado y otros los particulares²⁵, y, en relación a estos, la familia ocupa un papel primordial como institución de solidaridad que es. Ello explicaría, en parte, la incorporación de la institución de la familia a la práctica unanimitad de las Constituciones europeas de la segunda mitad del siglo XX, coincidiendo temporalmente con la proclamación del Estado social y el reconocimiento de los correspondientes derechos sociales.

Sin perjuicio de ser lo anterior cierto, la especial protección que la familia recibe de la Constitución, entendemos que va más allá de tal labor de colaboración en la protección y solidaridad social, ya que la familia, como grupo humano de interés social primario que es, está ligada a la subsistencia de la sociedad, en cuanto posibilita el nacimiento de nuevos ciudadanos y ofrece un marco adecuado para su desarrollo integral como personas y su integración armónica en el cuerpo social. Estas son las llamadas funciones estratégicas de la familia. La familia resulta ser una estructura de humanización y socialización barata, eficaz, al alcance de prácticamente cualquier ciudadano y por

ello mismo masiva. Estas funciones esenciales de la familia son las que justifican la especial atención que la sociedad le dedica, lo que se traduce, primordialmente, en la existencia de una específica regulación jurídica. De ahí también su consideración como grupo de interés social, pero no de interés social secundario o accesorio, sino primario o radical, en cuanto que es, en último término, la misma supervivencia de la sociedad la que resulta concernida. Desde esta misma perspectiva, queda también claro que la familia es una institución de interés social en la medida en que, a través de los hijos, posibilita la existencia y socialización de nuevos ciudadanos²⁶, pero no solo eso.

La familia se enraíza en la necesidad de atención personal que requiere todo nuevo ser humano hasta llegar a ser adulto. Pocas cosas son más importantes para la dignidad del ser humano, fundamento último de todo el Derecho, que el modo y las circunstancias en que es procreado, dado a luz, criado, cuidado y educado hasta que adquiere la capacidad de valerse por sí mismo. Todas esas fases determinan, en altísimo grado, la identidad de cada persona humana, su intimidad personal, sus referentes y sus actitudes más básicas y vitales. Si hay algo por lo que la sociedad y los poderes públicos deben velar para que ninguna persona sea tratada como cosa, sino cabalmente como persona, es ese proceso en el que toda persona humana es débil, frágil y moldeable²⁷.

La familia es, pues, la institución primigenia nucleadora de las relaciones entre hombres y mujeres. Su importancia deviene, sobre todo, de su carácter histórico. Ha estado inscrita en todas las culturas. De ahí su importancia intemporal. No ha estado sujeta a los tiempos. Ha existido a pesar de ellos. Desde el momento en que el hombre se sedentariza, empieza a valorar la existencia de un sitio de recogimiento (llámese casa), acompañado de una mujer como complemento para atemperar sus miedos, alegrías y penas. La familia es el epicentro natural para la incubación de las relaciones formales. El núcleo familiar es la unidad básica de la sociedad, epicentro del desarrollo psicoafectivo del ser humano. Es en su seno donde se transmiten y cultivan los valores, la ética y la moral de cada uno de sus integrantes, ya que es una institución educativa por excelencia. Este núcleo familiar es una estructura social vital en toda comunidad, es un sistema social viviente y complejo en la que sus miembros desempeñan diferentes roles y se interrelacionan para llevar a cabo una serie de funciones importantes para cada miembro, para la familia como un todo, contribuyendo así a la sociedad en la que se encuentra inmersa²⁸.

La familia, en términos de personalización, sería aquella forma o estructura donde el ser humano se socializa, es decir, el lugar propio y primario del devenir del individuo y de la sociedad. Es únicamente en la familia donde el ser humano es o debería ser absolutamente aceptado por sí mismo y no únicamente a condición de que sea considerado inteligente o simpático; además, posiblemente en la historia personal de cada uno, la influencia más importante sea la propiciada por la familia. Las personas somos seres sociales, pero el hecho de

²³ Lorenzo-Rego I. El concepto de familia en Derecho español: un estudio interdisciplinario. JB Bosch Editor. Barcelona; 2014. p. 36.

²⁴ Lansdown G. The evolving capacities of the child; *op. cit.*, p. 5.

²⁵ Roca Trías E. Familia, familias y Derecho de familia. Anuario de Derecho Civil. 1990; 43: 1055-6.

²⁶ Martínez de Aguirre C. Nuevos modelos de familia: la respuesta legal. Revista Española de Derecho Canónico. 2007; 163: 714.

²⁷ Plácido A. El modelo de familia garantizado en la Constitución de 1993. Derecho PUCP. 2013; 71: 81.

²⁸ Álvarez Pertuz A. Constitucionalización del Derecho de familia. Jurídicas CUC. 2011; 7: 29.

ser seres sociales se funda en que somos seres familiares. En la familia se aprende el valor esencial de la persona individual y de la sociedad al mismo tiempo²⁹.

La familia juega un papel preponderante en la organización y funcionabilidad de cualquier sociedad medianamente civilizada. Por ello, el Estado, a través de sus diversos poderes y organismos, está en la obligación de brindarle todas las herramientas necesarias para su buen desarrollo y así alcance su objetivo ideal, cual es formar hombres y mujeres íntegros, con valores y virtudes, capaces de transformar su entorno y calidad de vida³⁰.

El propio Tribunal Supremo de Estados Unidos de América, refiriéndose al modelo de familia existente en la mayoría de países occidentales y relacionándolo con la toma de decisiones sanitarias, señalaba en 1979, en *Parham v. J.R.*, que la jurisprudencia históricamente ha reflejado un concepto occidental de familia como unidad en la que los padres ostentan una amplia autoridad sobre sus hijos menores de edad. Este concepto se basa en la presunción de que los padres poseen lo que a un niño le falta en cuanto a madurez, experiencia y capacidad de juicio requerida para tomar las decisiones difíciles de la vida y que los lazos naturales de afecto llevan a los padres a actuar en el mejor interés de sus hijos³¹.

Igualmente, el Tribunal Europeo de Derechos Humanos en el caso *Glass v. Reino Unido*, 2004, consideró que los profesionales sanitarios, cuando no se trata de un caso de urgencia, no pueden aplicar el tratamiento médico en contra de la voluntad de los representantes legales del paciente, en este caso, los padres. Y así señala que si dichos profesionales consideraban que los padres estaban actuando, en el caso concreto, en contra del menor interés de su hijo, debieron en tal caso recabar el auxilio judicial y no aplicar directamente el tratamiento en contra de la voluntad de aquellos.

Las facultades de consentimiento y decisión en representación de los hijos encuentran, por tanto, un límite: primero no causar daño. Para ELLISTON, por ejemplo, una intervención en contra de la posición de los padres solo puede aceptarse sobre la base del daño y solo si la elección que conduce a ese daño es irracional³². En relación a la racionalidad o irracionalidad de la decisión de los padres, RHODES y HOLZMAN consideran que, en el contexto de la asistencia médica a un menor, el profesional sanitario debe evaluar lo apropiado de la decisión de los padres. Los padres tienen derecho a decidir en nombre de sus hijos menores, pero solo cuando puede apreciarse, a través de la decisión, un verdadero compromiso con el bienestar de su hijo. Y a este respecto, si bien entrar a valorar la racionalidad o irracionalidad de una decisión no parece que pueda admitirse cuando se trata de un individuo que decide sobre su propio cuerpo, no ocurre lo mismo cuando se decide en nombre de un tercero, en este caso, un hijo menor de edad. La decisión

puede considerarse irracional y, por tanto, contraria al mejor interés del menor, cuando no sea compartida por la generalidad de una comunidad y aunque pueda serlo por un grupo o comunidad de manera minoritaria³³. Así pues, si bien el derecho a la integridad corporal del individuo impide entrar a valorar las razones por las que, por ejemplo, rechaza un tratamiento y, menos aún, evaluar la racionalidad o irracionalidad de su decisión de acuerdo con el criterio compartido por la mayoría de una comunidad, no ocurre lo mismo cuando el supuesto de hecho se refiere a la decisión en representación de un tercero. En este caso, aun cuando se trate de un hijo, cabe valorar la racionalidad de la decisión de acuerdo con los parámetros compartidos por la colectividad. Lo que los autores anteriores denominan: "*reasons that other reasonable people could refuse*". En similares términos se expresa POPE, cuando señala que la intervención del Estado solo se justifica cuando los padres toman una decisión que ningún padre razonable haría bajo las mismas o similares circunstancias³⁴.

De este modo, cuando la decisión de los padres es claramente maleficente, ya sea por acción o por omisión, el Estado debe suplir la resolución del conflicto, adoptando la solución que prime el mejor interés. El vigente Código Deontológico de la Organización Médica Colegial de 2022 se expresa en muy similares términos: en la asistencia a menores de edad, el médico, como garante de los derechos del paciente, tiene una especial exigencia. Siempre debe primar el interés superior del menor sobre cualquier otra consideración (artículo 12.1).

¿Qué ocurre, sin embargo, cuando, como suele ocurrir en muchos casos, nos movemos en la esfera de los *grises*, cuando la decisión no resulta tan clara? En tales casos, el Estado no puede suplir las facultades que ostentan los padres, siendo la función de aquel exclusivamente la de vigilar que estos no traspasen sus límites y, so pretexto de promover la beneficencia de sus hijos, tomen decisiones que infrinjan el principio de no maleficencia. Existen varios ejemplos reales de lo expuesto que se repiten con relativa periodicidad, tales como la negativa de unos padres que profesan la fe de los testigos de Jehová a que se le transfunda sangre a su hijo o la negativa a la vacunación de un hijo en relación con las incluidas en el calendario vacunal. En estos casos, no caben dudas acerca de que los padres están actuando contra el mejor interés del menor en salvaguarda de su vida o integridad, aun cuando no lo hagan, como de hecho ocurre casi siempre, para dañar o colocar intencionadamente en situación de riesgo a su hijo, sino por motivos ideológicos, religiosos o sesgos informativos. Sin embargo, cuando los padres optan por un tratamiento experimental que de hecho se está ya aplicando y que supone la única esperanza para su hijo, negarles tal opción no parece justificado. El problema no radica en que en aquellos ejemplos se opta por no hacer, no dar, y en este último por dar o hacer, sino en que, en este

²⁹ Rocha Espíndola MA. El principio del libre desarrollo de la personalidad en la persona, el matrimonio y la familia. Cuadernos Jurídicos del Instituto de Derecho Iberoamericano. 2016; 2: 10.

³⁰ Álvarez Pertuz A. Constitucionalización del Derecho de familia; *cit.*, p. 32.

³¹ Parham v. J.R. 422 U.S. 584. 1979.

³² Elliston S. The best interests of the child in healthcare. Routledge Cavendish. Londres; 2007. p. 37.

³³ Rhodes R, Holzman IR. The not unreasonable standard for assessment of surrogates and surrogate decisions. Theor Med Bioeth. 2004; 25: 367-85. *Vid.*, también, McDougall RJ, Notini L. Overriding parents' medical decisions for their children: a systematic review of normative literature. J Med Ethics. 2014; 40: 448-52.

³⁴ Pope TM. The best interest standard: both guide and limit to medical decision making on behalf of incapacitated patients. J Clin Ethics. 2011; 22: 134.

último caso, la propia Medicina no tiene evidencias claras sobre cuál es el mejor interés del menor, el cual, entonces, debe ser conformado por los padres.

En Estados Unidos de América, el Tribunal de Apelaciones de Nueva York se enfrentó a un caso de medicina alternativa y límites a las facultades de los padres de decidir acerca del tratamiento de los hijos. Así, en *re Hofbauer*³⁵, se resuelve el litigio planteado por el Departamento de Servicios Sociales del Condado de Saratoga frente a unos padres que decidieron viajar con su hijo de siete años, diagnosticado de linfoma de Hodgkin, a Jamaica para recibir un tratamiento con medicina alternativa. El Tribunal resolvió en favor de los padres, estableciendo unos estándares para resolver estos casos en orden a determinar cuándo la conducta de los padres podía considerarse o no negligente. Así, se consideró que para que unos padres pudieran ser condenados por negligencia, la vida del niño debía estar en peligro inmediato, física o emocionalmente, como resultado directo de las acciones u omisiones de aquellos. Además, y en relación a lo que se refiere a la medicina alternativa, en concreto, no cabría reproche legal en su conducta cuando el tratamiento alternativo hubiera sido recomendado por un médico debidamente autorizado y cuando no se tratara de un tratamiento rechazado por la mayoría de las autoridades sanitarias.

BUCHANAN y BROCK hablan de alternativas médicamente adecuadas, según lo que determinen los estándares apropiados de la comunidad médica³⁶, y McCULLOUGH define alternativas médicamente razonables, como *“technically possible and physically available clinical management plans that have a reliable evidence base of expected net clinical benefit”*³⁷.

Como apunta OTAEGUI AIZPURUA, cuando el ámbito familiar no está en disposición de poder garantizar la protección que los menores necesitan, intervienen las autoridades públicas, a fin de que los mismos no queden desprotegidos, pudiendo de esta manera afirmarse que ha habido una apertura del ámbito familiar a favor del público. Se ha pasado de una protección sustancialmente privada en el ámbito de la familia, a una protección compartida entre dicho ámbito privado y el ámbito público³⁸.

Así, atendiendo a la dimensión que ostenta la institución de la patria potestad como fuente no solo de deberes para los progenitores, sino también como fuente de derechos, debemos tener en cuenta que la condición de progenitor del representante determina que la solución ha de ser necesariamente diferente que en aquellos otros casos en los que el representante no ostenta la condición de progenitor (véanse las figuras de la guarda y del acogimiento familiar). El propio legislador parece apuntar esta solución de tratamiento diferenciado del represen-

tante legal, ya se trate de los padres, ya de una tercera persona, cuando en el artículo 9 emplea el término representante legal, salvo en el apartado c) relativo a las actuaciones de grave riesgo, donde se refiere ya explícitamente a los padres³⁹.

Por otro lado, la Ley no establece cuál es el valor que habrá de otorgarse a la opinión del menor. Si el menor debe ser escuchado antes de adoptar la decisión clínica, ello es porque su opinión ha de revestir cierta eficacia, aunque sea muy limitada a medida que se acerque a los doce años de edad. ¿Qué supone, en definitiva, escuchar al menor? La Ley no nos concede ningún criterio orientativo, aunque creemos que la discrepancia entre el menor de doce años o más años y sus padres habría de exigir que por el médico se acudiera a la autoridad judicial.

DIEKEMA propone ocho condiciones que deberían cumplirse antes de considerar el uso de la intervención de los padres públicos en sustitución de las facultades de los padres⁴⁰:

1. La negativa de los padres pone al niño en riesgo significativo de daño grave.
2. El daño es inminente.
3. La intervención rechazada es necesaria para evitar el daño.
4. La intervención rechazada es de probada eficacia.
5. La relación beneficio/riesgo de la intervención rechazada es significativamente más favorable que la asociada con la opción preferida por los padres.
6. Ninguna otra opción evitaría daños graves al niño de una manera que sea más aceptable para los padres.
7. El estado intervendría en todas las demás situaciones similares, independientemente de la naturaleza de las razones de los padres.
8. La mayoría de los padres estarían de acuerdo en que la intervención estatal es razonable.

Conclusiones

En definitiva, las facultades de decisión de los padres del menor encuentran, como límite, el principio de no maleficencia. Para determinar cuándo una decisión adoptada en representación del menor es o no maleficente, hay que acudir al principio del interés superior del menor, de manera que cuando dicho interés no se considere debidamente protegido, se entenderá que los padres ejercen sus facultades más allá de los límites que les vienen impuestos, al actuar no en su propio nombre, sino en el de un tercero, su hijo.

Los hijos, por tanto, ni les pertenecen a sus padres ni tampoco, obviamente, al Estado, se pertenecen a ellos mismos. Ello, sin embargo, no obsta para que les deneguemos a los padres una posición que deben mantener necesariamente, sobre todo, cuando el mejor interés del menor no esté tan claro, lo que en el ámbito de la salud no es algo tan insólito.

³⁵ In *re Hofbauer*. 47 N.Y.2d 648; 393 N.E.2d 1009; 419 N.Y.S.2d 936 (1979).

³⁶ Buchanan AE, Brock DW. Deciding for others: the ethics of surrogate decision making. Cambridge University Press. Cambridge; 1989. p. 143.

³⁷ McCullough LB. Contributions of ethical theory to pediatric ethics: pediatricians and parents as co-fiduciaries of pediatric patients. En: Miller G. (Ed.). Pediatric bioethics. Cambridge University Press. Nueva York; 2010. p. 18.

³⁸ Otaegui Aizpurua I, Álvarez Pertuz A. La relevancia del Tribunal Europeo de Derechos Humanos en la protección de los derechos del menor. Thomson Reuters Aranzadi. Cizur Menor; 2017. p. 73.

³⁹ Para Parra Lucán, esta diferencia constituye un mero error que carece de trascendencia, aunque nos recuerda que, en nuestro ordenamiento jurídico, los controles y cautelas previstas son mayores cuando el menor está sometido a tutela que cuando está bajo la patria potestad de los padres. Vid. Parra Lucán MA. La capacidad del paciente para prestar válido consentimiento informado. El confuso panorama legislativo español. Aranzadi Civil. 2003; 2: 12.

⁴⁰ Diekema DS. Parental refusals of medical treatment: the harm principle as threshold for state intervention. Theor Med Bioeth. 2004; 25: 252.

Bibliografía

- ÁLVAREZ PERTUZ A. Constitucionalización del Derecho de familia. *Jurídicas CUC*. 2011; 7: 29.
- APPELBAUM PS, GRISSO T. Assessing patients' capacities to consent to treatment. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1635-8.
- ARCOS VIEIRA ML (Dir.). Autonomía del paciente e intereses de terceros: límites. Thomson Reuters Aranzadi. Cizur Menor. 2016.
- BUCHANAN AE, BROCK DW. Deciding for others: the ethics of surrogate decision making. Cambridge University Press. Cambridge. 1989.
- CANTERO MARTÍNEZ J. El consentimiento informado del paciente menor de edad. Problemas derivados de un reconocimiento de su capacidad de obrar con distintas intensidades. *Revista Derecho y Salud*. 2009; 18: 1-19.
- CAVE E. Maximisation of minors' capacity. *Child and Family Law Quarterly*. 2011; 23: 431-49.
- COMMITTEE ON BIOETHICS, American Academy of Pediatrics. Informed Consent in Decision-Making in Pediatric Practice. *Pediatrics*. 2016; 138: 1-7.
- DARE T. Parental rights and medical decisions. *Pediatric Anesthesia*. 2009; 19: 947-52.
- DE LA TORRE DÍAZ FJ (Ed.). Adolescencia, menor maduro y bioética. Universidad Pontificia Comillas. Madrid. 2011.
- DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN F. Menores de edad y consentimiento informado. Tirant lo Blanch. Valencia. 2019.
- DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN F. Problemas legales acerca del tratamiento médico de la disforia de género en menores de edad transexuales: En: Bartolomé Tutor A (Coord.). Menores e identidad de género. Aspectos sanitarios, jurídicos y bioéticos. Sepin. Madrid; 2017. p. 95-120.
- DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN 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.
- DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN F. Capacidad del menor y tratamiento médico. En: Martínez García C (Coord.). Tratado del Menor: La protección jurídica a la infancia y la adolescencia. Thomson Reuters Aranzadi. Madrid; 2016. p. 798-818.
- DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN F, SÁNCHEZ JACOB M, TASSO CERECEDA M, MARTÍNEZ GONZÁLEZ C, RIAÑO GALÁN I. Reflexiones del Comité de Bioética de la AEP sobre el rechazo de tratamientos vitales y no vitales en el menor. *Anales de Pediatría*; 2016. p. 1-6.
- DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN F. Dilemas ético-legales que presenta la regulación de la capacidad del menor en el ámbito del tratamiento médico. *Pediatr Integral*. 2015; 5: 302-7. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-06/20-anos-de-pediatria-integral-dilemas-etico-legales-que-presenta-la-regulacion-de-la-capacidad-del-menor-en-el-ambito-del-tratamiento-medico/>.
- DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN F. El menor: un paciente complicado (al menos, desde la perspectiva legal). *Revista Cesco de Derecho de Consumo*. 2014; 8: 289-305.
- DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN F. ¿Por qué una medicina de la adolescencia? Una reflexión desde el Derecho. *Adolescere*. 2013; 11: 27-37. Disponible en: <https://www.adolescere.es/por-que-una-medicina-de-la-adolescencia-una-reflexion-desde-el-derecho/>.
- DEVILLE KA, KOPELMAN LM. Fetal protection in Wisconsin's revised child abuse law: right goal, wrong remedy. *J Law Med Ethics*. 1999; 27: 332-42.
- DIEKEMA D, DIEKEMA DS. Revisiting the best interest standard: uses and misuses. *J Clin Ethics*. 2011; 22: 128-33.
- DIEKEMA DS. Parental refusals of medical treatment: the harm principle as threshold for state intervention. *Theor Med Bioeth*. 2004; 25: 243-64.
- ELLISTON S. The best interests of the child in healthcare. Routledge Cavendish. Londres. 2007.
- ESQUERDA ARESTÉ M, PIFARRÉ PARADERO J, MIQUEL FERNÁNDEZ E. La capacidad de decisión en el menor. Aspectos particulares de la información en el niño y en el joven. *Anales de Pediatría Continuada*. 2013; 11: 204-11.
- ESQUERDA M, PIFARRÉ J, GABALDÓN S. Evaluación de la competencia para tomar decisiones sobre su propia salud en pacientes menores de edad. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2009; 16: 547-53.
- GONZÁLEZ CARRASCO MC. La (adecuada) limitación de la autonomía sanitaria del menor introducida por la Ley 26/2015, de 28 de julio, de modificación del sistema de protección a la infancia y la adolescencia. *Estudios, Servicios y Productos Sanitarios*. CESCO. Universidad de Castilla-La Mancha; p. 1-4.
- GRACIA GUILLÉN D, JARABO Y, MARTÍN ESPÍDORA N, RÍOS J. Toma de decisiones en el paciente menor de edad. *Medicina Clínica*. 2001; 117: 179-90.
- GROOTENS-WIEGERS P, HEIN IM, VAN DEN BROEK JM, VRIES MC. Medical decision-making in children and adolescents: developmental and neuroscientific aspects. *BMC Pediatr*. 2017; 17: 120.
- KIPPER DJ. Límites del poder familiar en las decisiones acerca de la salud de sus hijos directrices. *Revista de Bioética*. 2015; 23: 40-50.
- LANSDOWN G. The evolving capacities of the child. UNICEF Innocenti Research Center. Siena. 2005.
- LORENZO-REGO I. El concepto de familia en Derecho español: un estudio interdisciplinar. JB Bosch Editor. Barcelona. 2014.
- MARTÍNEZ DE AGUIRRE C. Nuevos modelos de familia: la respuesta legal. *Revista Española de Derecho Canónico*. 2007; 163: 714.
- McDUGALL RJ, NOTINI L. Overriding parents' medical decisions for their children: a systematic review of normative literature. *J Med Ethics*. 2014; 40: 448-52.
- McCULLOUGH LB. Contributions of ethical theory to pediatric ethics: pediatricians and parents as co-fiduciaries of pediatric patients. En: Miller G. (Ed.). *Pediatric bioethics*. Cambridge University Press. Nueva York; 2010. p. 11-21.
- OJEDA RIVERO R. El rechazo del tratamiento médico por los menores de edad en grave riesgo. *Indret*. 2015; 3: 1-39.
- OTAEGUI AIZPURUA I, ÁLVAREZ PERTUZ A. La relevancia del Tribunal Europeo de Derechos Humanos en la protección de los derechos del menor. Thomson Reuters Aranzadi. Cizur Menor; 2017.
- PARRA LUCÁN MA. La capacidad del paciente para prestar válido consentimiento informado. El confuso panorama legislativo español. *Aranzadi Civil*. 2003; 2: 1901-30.
- PLÁCIDO A. El modelo de familia garantizado en la Constitución de 1993. *Derecho PUCP*. 2013; 71: 77-108.
- POPE TM. The best interest standard: both guide and limit to medical decision making on behalf of incapacitated patients. *J Clin Ethics*. 2011; 22: 134-8.
- POPE TM. Counting the dragon's teeth and claws: the definition of hard paternalism. *Georgia State University Law Review*. 2004; 20: 659-722.
- RHODES R, HOLZMAN IR. The not unreasonable standard for assessment of surrogates and surrogate decisions. *Theor Med Bioeth*. 2004; 25: 367-85.
- RIVERA ÁLVAREZ JM. El consentimiento informado del adolescente en situaciones de grave riesgo ¿Autonomía privada v. interés superior del menor? *Revista de Derecho Privado*. 2015; 2: 71-88.
- ROCA TRÍAS E. Familia, familias y Derecho de familia. *Anuario de Derecho Civil*. 1990; 43: 1055-6.
- ROCHA ESPÍDOLA MA. El principio del libre desarrollo de la personalidad en la persona, el matrimonio y la familia. *Cuadernos Jurídicos del Instituto de Derecho Iberoamericano*. 2016; 2: 10.
- RODRÍGUEZ DOMÍNGUEZ FJ, GARCÍA CALVO T, PÉREZ CÁRCELES MD, OSUNA E. El menor de edad y el proceso de toma de decisiones en el ámbito sanitario. *Derecho y Salud*. 2016; 26: 229-36.
- SHAW M. Competence and consent to treatment in children and adolescents. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2001; 7: 150-9.
- VALERO HEREDIA A. La libertad de conciencia del menor de edad desde una perspectiva constitucional. Centro de Estudios Políticos y Constitucionales. Madrid. 2009.
- WIESEMAN C. Moral equality, bioethics and the child. Springer. Suiza. 2016.

Patología tiroidea más prevalente en la infancia y adolescencia

I. González Casado, P. Collar
Serecigni, S. Ibarra Solís

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario
La Paz. Madrid



Resumen

El objetivo de este trabajo es describir las alteraciones tiroideas más frecuentes en la edad pediátrica, abordando su fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, enfatizando la importancia del diagnóstico temprano y el manejo adecuado para optimizar el pronóstico. El hipotiroidismo congénito es la alteración endocrina más frecuente en el recién nacido y requiere diagnóstico precoz mediante cribado neonatal para evitar secuelas neurológicas. La causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en la infancia es el hipotiroidismo autoinmune. La enfermedad de Graves-Basedow es la causa más común de hipertiroidismo pediátrico. Los nódulos tiroideos, aunque infrecuentes en la edad pediátrica, presentan un mayor riesgo de malignidad que en adultos. El diagnóstico de estas enfermedades se basa en la evaluación clínica, determinaciones hormonales y autoinmunidad, completándose, en los casos necesarios, con estudios de imagen y otras pruebas complementarias.

Abstract

The aim of this article is to describe the most common thyroid disorders in the pediatric population, addressing their pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and follow-up, emphasizing the importance of early diagnosis and appropriate management to optimize prognosis. Congenital hypothyroidism is the most common endocrine disorder in newborns and requires early diagnosis through neonatal screening to prevent neurological sequelae. The most common cause of acquired hypothyroidism in childhood is autoimmune hypothyroidism. Graves' disease is the most frequent cause of pediatric hyperthyroidism. Thyroid nodules, although rare in pediatric patients, have a higher risk of malignancy compared to adults. The diagnosis of these conditions is based on clinical assessment, hormonal and autoimmune testing, and, when necessary, imaging studies and other complementary tests.

Palabras clave: Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Nódulo tiroideo; Tiroiditis; Carcinoma tiroideo.

Key words: Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Thyroid nodule; Thyroiditis; Thyroid carcinoma.

OBJETIVOS

- Reconocer las manifestaciones clínicas compatibles con una alteración de la función tiroidea.
- Comprender qué pruebas complementarias solicitar ante la sospecha de una alteración tiroidea.
- Conocer el tratamiento indicado en las alteraciones tiroideas principales.
- Entender la necesidad de seguimiento clínico y/o analítico de los pacientes con patología tiroidea.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo se define como una situación de insuficiencia bioquímica de hormonas tiroideas, clasificándose según la localización del defecto en hipotiroidismo primario (el defecto se encuentra a nivel de la glándula tiroidea), hipotiroidismo central

(secundario si el defecto es a nivel de la hipófisis y terciario si es a nivel del hipotálamo) e hipotiroidismo periférico (por alteración del transporte, metabolismo o la acción de las hormonas tiroideas)⁽¹⁾. Las causas de hipotiroidismo se recogen en la tabla I.

Hipotiroidismo congénito

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más frecuente de las alteracio-

nes endocrinas del recién nacido. Hace referencia a aquellas situaciones clínicas en las que existe una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular presente desde el nacimiento, aunque el diagnóstico no necesariamente tiene lugar durante el periodo neonatal.

El HC puede estar provocado por una producción deficiente de hormonas tiroideas o, con menor frecuencia, por una resistencia a su acción en los tejidos diana. Por otra parte, en función de la evolución clínica, el HC puede ser transitorio o permanente⁽²⁾.

La incidencia del HC primario oscila entre 1:2.000-1:4.000 recién nacidos vivos, siendo el resto de formas de HC menos frecuentes. Se trata de una de las

Autor de correspondencia:
isabelgcasado@gmail.com

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.54>

causas prevenibles de discapacidad intelectual más frecuentes en el mundo⁽³⁾.

Existen numerosas causas de HC, las cuales se describen en la tabla I⁽²⁾.

Etiología

La causa más frecuente de HC en países desarrollados es la disgenesia tiroidea (75-85 %), seguida de la dishormonogénesis (10-20 %).

Clínica

La mayoría de los recién nacidos con HC se encuentran asintomáticos o presentan signos sutiles en la exploración inicial, incluso en los casos graves⁽¹⁾.

Hasta el 95 % de los recién nacidos con HC se encuentran asintomáticos al nacimiento, lo que se debe a que parte de la tiroxina (T₄) materna atraviesa la placenta. Por otra parte, algunos recién nacidos con HC presentan una producción disminuida pero presente de hormonas tiroideas⁽³⁾.

Los recién nacidos con HC que nacen en regiones sin cribado neonatal suelen presentar síntomas y signos de hipotiroidismo durante los primeros meses de vida (Tabla II)⁽²⁾.

Por otra parte, los pacientes con HC presentan una mayor prevalencia de otras malformaciones congénitas, afectando al corazón, riñones, sistema urinario, tracto gastrointestinal y esqueleto⁽³⁾.

Diagnóstico

Dado que las hormonas tiroideas son esenciales para el correcto desarrollo del sistema nervioso central, es fundamental realizar un diagnóstico precoz que permita iniciar el tratamiento sustitutivo en el menor tiempo posible.

Cribado neonatal de HC

En España, la prueba de detección precoz de HC incluye la determinación de TSH mediante el cribado neonatal

Tabla I. Causas de hipotiroidismo

Hipotiroidismo primario (95 % de los casos)

- Congénito:
 - Disgenesias tiroideas: tiroides ectópico, agenesia o hemiagenesia tiroidea e hipoplasia tiroidea
 - Dishormonogénesis: defectos en la captación y transporte del yodo, defectos en la organificación del yodo, defectos en la síntesis de tiroglobulina y defectos en la desyodinación
 - Deficiencia o exceso de yodo en periodo fetal o neonatal
 - Paso transplacentario de anticuerpos frente al receptor de TSH, predominantemente bloqueantes, o de fármacos antitiroideos en hijos de madre con enfermedad de Graves
- Adquirido:
 - Tiroiditis
 - Deficiencia o exceso de yodo
 - Exposición a agentes que deprimen la función tiroidea: fármacos (antitiroideos, yoduros, litio...) o alimentos (col, nabos, berzas...)
 - Enfermedad infiltrativa del tiroides: amiloidosis, histiocitosis...
 - Ablación yatrogénica del tiroides mediante cirugía, radioterapia o yodo radioactivo
 - Enfermedades mitocondriales

Hipotiroidismo central (secundario o terciario)

- Congénito:
 - Deficiencia aislada de TSH: por mutación del gen de la subunidad β de la TSH o por alteración del gen 1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas
 - Deficiencia de TRH: aislada, por interrupción del tallo hipofisario o por lesión hipotalámica
 - Resistencia a TRH
 - Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias
 - Deficiencia de factores de transcripción: *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3* y *LHX4*
 - Alteraciones estructurales del hipotálamo o la hipófisis
 - Asociado a la prematuridad
- Adquirido:
 - Tumores cerebrales con afectación hipotálamo-hipofisaria
 - Cirugía, traumatismos o radioterapia
 - Enfermedades infiltrativas del SNC
 - Enfermedades infecciosas del SNC
 - Hipofisitis autoinmune
 - Fármacos: dopamina, glucocorticoides...

Hipotiroidismo periférico

- Congénito:
 - Resistencia a la acción de las hormonas tiroideas: mutación en el receptor α o β de las hormonas tiroideas
 - Alteraciones en el transporte de las hormonas tiroideas (síndrome de Allan-Henderson-Dudley)
 - Defectos en el metabolismo de las hormonas tiroideas (*SECISBP2*)
 - Exceso de inactivación periférica de hormonas tiroideas por actividad aumentada de la desyodinasas tipo 3 (hipotiroidismo consuntivo asociado a hemangioma hepático por sobreexpresión local de desyodinasas tipo 3)

SNC: sistema nervioso central; TRH: hormona hipotalámica liberadora de TSH; TSH: hormona estimulante del tiroides.

Tabla II. Signos y síntomas de hipotiroidismo congénito

Signos/síntomas	Frecuencia (%)
Fontanela posterior > 0,5 cm ²	60,4
Piel moteada	53,4
Llanto ronco	51,1
Hernia umbilical	46,5
Piel seca	46,5
Ictericia prolongada	44,1
Facies típica	39,5
Dificultades para la alimentación	39,5
Somnolencia	32,5
Hipoactividad	25,5
Ruido nasal	23,2
Estreñimiento	16,2
Problemas alimentarios	2,3

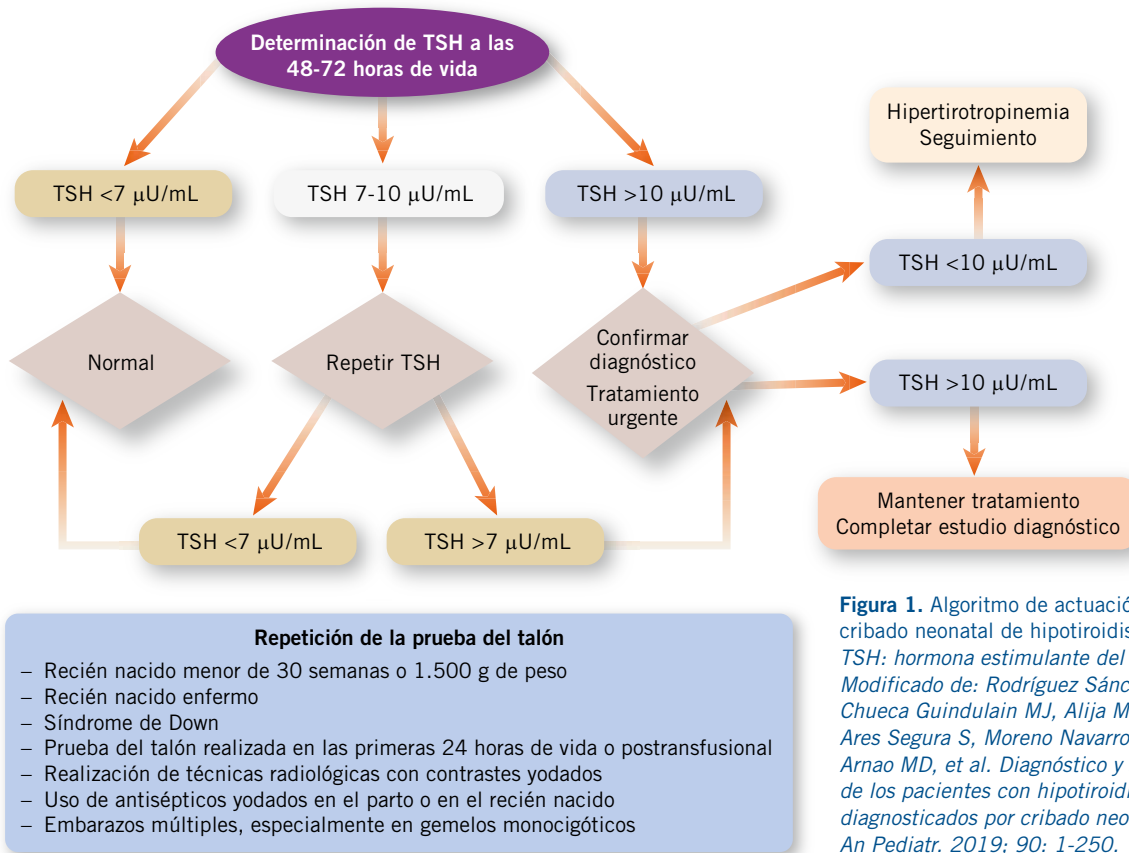


Figura 1. Algoritmo de actuación tras el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito. TSH: hormona estimulante del tiroides. Modificado de: Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD, et al. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr.* 2019; 90: 1-250.

a las 48-72 horas de vida, evitando el periodo de aumento fisiológico inicial. Se emplea, como punto de corte, un valor de TSH superior a 7-10 µU/mL⁽¹⁾. Cabe destacar que, en algunas comunidades autónomas, se determinan tanto la TSH como la T4 libre, permitiendo la detección de hipotiroidismo de origen central, que pasa desapercibido en caso de determinación aislada de TSH. En la figura 1 se muestra el algoritmo de actuación tras el cribado neonatal de HC.

Los casos detectados por el cribado neonatal deben ser remitidos inmediatamente al centro de seguimiento para ser valorados por un especialista en Endocrinología Pediátrica, quien realizará la valoración clínica y pruebas diagnósticas de confirmación e iniciará tratamiento sustitutivo en caso preciso.

Diagnóstico de confirmación

La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de TSH, T4 total y T4 libre en sangre venosa. El resultado debe compararse con los valores de referencia normales para la edad del neonato y las semanas de gestación. En función de los resultados, se podrá determinar el tipo de hipotiroidismo

que presenta el paciente y el abordaje terapéutico que debe recibir.

- TSH elevada con T4 libre disminuida:** este resultado confirma el diagnóstico de hipotiroidismo primario. El tratamiento sustitutivo está indicado y debe iniciarse lo antes posible.
- TSH elevada con T4 libre o total normal:** si la TSH es superior a 20 µU/mL, se debe iniciar tratamiento. Los casos de TSH entre 7 y 20 µU/mL se consideran dudosos, por lo que se sugiere actitud expectante y repetir la determinación a los 7-14 días, o bien iniciar tratamiento con levotiroxina y posponer el control analítico (no existe evidencia a favor ni en contra del tratamiento en estos casos)⁽⁴⁾.
- TSH normal o disminuida con T4 libre disminuida:** este hallazgo analítico sugiere la posibilidad de un hipotiroidismo central, aunque es posible encontrarlo en recién nacidos prematuros o enfermos. En estos casos se recomienda repetir la determinación de T4, preferiblemente mediante el método de diálisis de equilibrio, que es más preciso.
- TSH normal, T4 total disminuida con T4 libre normal:** esta combi-

nación indica la presencia de una deficiencia de proteínas de unión; la más frecuente es la deficiencia de la globulina de unión a la T4. Estos pacientes son eutiroides y no precisan tratamiento.

Diagnóstico etiológico

Para realizar un diagnóstico etiológico se emplean diferentes pruebas complementarias.

La **gammagrafía tiroidea** es fundamental para el diagnóstico etiológico, siendo la prueba de imagen de elección, pues se trata del método más específico para definir la localización y el tamaño del tejido tiroideo. Se emplean los isótopos I¹²³ y Tc⁹⁹ por vía parenteral, lo que origina la captación por parte del tejido tiroideo. Debe realizarse en los primeros 7 días tras el inicio del tratamiento sustitutivo o antes de iniciarse este, previamente a la supresión de la TSH⁽²⁾.

La **ecografía tiroidea** permite definir la forma, el tamaño y la localización de la glándula tiroidea. Es una prueba inocua, que no emite radiación. Sin embargo, su menor sensibilidad y su dificultad técnica en el recién nacido la sitúan en segundo lugar. Puede realizarse de

forma diferida, teniendo especial interés en los casos de ausencia de captación en la gammagrafía tiroidea, así como en los casos en los que no puede realizarse la gammagrafía⁽²⁾.

Para la orientación diagnóstica se pueden emplear **otras pruebas analíticas**, como los anticuerpos antitiroideos, la tiroglobulina sérica y la yoduria (en caso de sospecha de deficiencia o exceso de yodo).

Por otra parte, en los casos de HC de origen central, se deberá realizar una analítica sanguínea que incluya el estudio hormonal de todos los ejes hipofisarios, así como una resonancia magnética craneal centrada en la hipófisis.

Tratamiento

El tratamiento se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico de confirmación, a una dosis de entre 10 y 15 µg/kg/día.

El tratamiento de elección es la levotiroxina sódica sintética, administrada por vía oral en forma de comprimidos triturados, que se pueden mezclar con leche materna, fórmula o agua en pequeña cantidad. Se debe administrar en dosis única diaria, en ayunas, 30 minutos antes de la siguiente toma.

No se recomienda usar fórmulas magistrales por su concentración errática, ni el uso de genéricos por su biodisponibilidad variable⁽¹⁾.

La dosis indicada en los recién nacidos con HC varía entre 10 y 15 µg/kg/día⁽²⁾.

Seguimiento

La dosis de levotiroxina se ajustará con el objetivo de mantener la TSH en el rango de normalidad y la T4 libre en la mitad superior del rango de normalidad⁽⁵⁾.

Tras el inicio del tratamiento con levotiroxina, se debe realizar un control analítico que incluya la determinación de TSH y T4 libre a los 15 días del inicio de tratamiento. El objetivo es la normalización de la T4 libre y el descenso de la TSH⁽²⁾.

A continuación, se realizarán controles analíticos cada 2 semanas hasta la normalización de TSH. Posteriormente, los controles serán mensuales hasta los 6 meses de vida, bimensuales hasta el año de edad y cada 3 meses hasta los 3 años de edad. En caso de modificación de la dosis de levotiroxina, es nece-

sario realizar un control analítico a las 4-6 semanas⁽²⁾.

Los casos de HC central precisan el mismo seguimiento, aunque para guiar el tratamiento solo se empleará el valor de T4 libre, dado que los valores de TSH no son útiles.

Durante los primeros 3 años de vida, la hormona tiroidea es esencial para el desarrollo neurológico normal. Por tanto, hasta los 3 años de edad no se recomienda realizar una prueba de retirada del tratamiento, incluso en los casos de tiroides con pruebas de imagen y estudio genético sin alteraciones⁽²⁾.

A partir de los 3 años, se programará la reevaluación de la función tiroidea en tiroides eutópicos sin alteración genética confirmada⁽²⁾.

Hipotiroidismo adquirido

Introducción

El término hipotiroidismo adquirido (HA) comprende aquellas situaciones caracterizadas por una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular no presentes al nacimiento (no congénitas), iniciándose habitualmente durante la infancia y adolescencia⁽⁶⁾.

Etiología

La causa más frecuente del hipotiroidismo adquirido es la tiroiditis crónica autoinmune o tiroiditis de Hashimoto⁽⁷⁾.

De la misma manera que el hipotiroidismo congénito, el adquirido puede estar causado por enfermedad tiroidea (hipotiroidismo primario) o por enfermedad hipotalámica-hipofisaria (hipotiroidismo central).

A continuación, se describen las causas más frecuentes de hipotiroidismo adquirido⁽⁶⁾:

- **Primario:**
 - Tiroiditis: autoinmune (de Hashimoto), granulomatosa de Quervain, aguda y fibrosa.
 - Alteraciones de los niveles de yodo: por déficit o por exceso (efecto Wolff-Chaikoff).
 - Fármacos: antitiroideos, antiépilépticos, amiodarona, expectorantes, entre otros.
 - Lesión tiroidea: radioterapia, yodo radioactivo, tiroidectomía e infiltración.

- **Central:**

- Lesiones hipotálamo-hipofisarias: tumores cerebrales, infiltración, enfermedades infecciosas del sistema nervioso central, radioterapia, entre otros.

- **Periférico:**

- Resistencia a la acción de las hormonas tiroideas.
- Hipotiroidismo consuntivo: hemangiomas de gran tamaño, fundamentalmente hepáticos.

Las **tiroiditis** son aquellos procesos que cursan con la destrucción de la estructura normal del folículo tiroideo. Pueden afectar a la función tiroidea produciendo hipotiroidismo, aunque, en ocasiones, son causa de hipertiroidismo en fases iniciales. Según su etiología, se pueden clasificar en varios tipos, descritos en la tabla III⁽¹⁾.

Clínica

Un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento o un retraso puberal sin causa conocida nos debe hacer pensar en la posibilidad de un hipotiroidismo.

Los principales síntomas y signos del hipotiroidismo adquirido son: letargia, somnolencia, ganancia ponderal, intolerancia al frío, piel seca, estreñimiento y dolores musculares. Puede aparecer bocio en la exploración física. En la edad pediátrica puede haber disminución del rendimiento escolar, así como disminución de la velocidad de crecimiento, con retraso en la edad ósea y retraso en el inicio de la pubertad^(1,6).

Diagnóstico

Para el diagnóstico, es esencial realizar una analítica sanguínea y una ecografía tiroidea.

Dentro de las pruebas complementarias, destaca la realización de una analítica sanguínea que incluya el estudio de TSH, T4 libre y anticuerpos antitiroideos antitiroglobulina (antiTG) y antiperoxidasa (antiTPO).

- En el hipotiroidismo primario encontraremos valores elevados de TSH con valores de T4 libre disminuidos.
- Por su parte, el hipotiroidismo central cursa con valores de T4 disminuidos con valores de TSH bajos o inapropiadamente normales.

Tabla III. Tipos de tiroiditis

	Aguda	Subaguda, granulomatosa o De Quervain	Crónica autoinmune o de Hashimoto	Crónica fibrosa de Riedel
Etiología	– Bacterias (<i>S. aureus</i> , <i>S. haemolyticus</i> y <i>E. coli</i> ...)	– Virus (parotiditis, sarampión, gripe, Coxsackie, adenovirus y VEB) – Susceptibilidad genética (HLABW35) – Autoinmunidad (anticuerpos antitiroideos)	– Autoinmune con susceptibilidad genética (HLADR3 y DR5)	– Factores genéticos (HLA-B27) e inmunológicos
Evolución	– Aguda	– Subaguda	– Crónica	– Crónica
Clínica	– Signos inflamatorios locales (aumento de tamaño, dolor a la palpación) y sistémicos (fiebre y afectación del estado general) – Posibles síntomas por compresión (disfagia, disfonía)	– Precedido de un síndrome pseudogripal, con febrícula y mialgias. Posteriormente, tiene lugar la inflamación dolorosa del tiroides, con bocio difuso, fiebre y afectación del estado general	– Bocio difuso, simétrico. Puede ser doloroso en estadios iniciales – Síntomas de hipotiroidismo o asintomático	– Bocio de consistencia dura, indoloro. Asocia síntomas de compresión traqueal o esofágica
Diagnóstico	– Analítica sanguínea, ecografía tiroidea y valorar PAAF	– Analítica sanguínea y ecografía tiroidea	– Analítica sanguínea y ecografía tiroidea	– Biopsia
Función tiroidea	– Normal	– Inicialmente aumentada o disminuida. Posteriormente, se normaliza – Los anticuerpos antitiroideos pueden estar elevados	– Disminuida o normal. De forma ocasional, puede aumentar en etapas iniciales	– Disminuida o normal
Otros resultados analíticos	– Elevación de RFA, leucocitosis con neutrofilia	– VSG elevada	– Anticuerpos anti-TPO y anti-TG positivos	–
Tratamiento	– Antibiótico intravenoso, calor local y reposo – Si absceso, valorar drenaje quirúrgico	– Sintomático	– Eutiroidismo a pesar de autoinmunidad positiva: sin tratamiento – Hipotiroidismo: levotiroxina – Hipertiroidismo transitorio: propranolol	– Corticoides y cirugía

PAAF: punción-aspiración con aguja fina; RFA: reactantes de fase aguda; VEB: virus de Epstein-Barr; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Entre las técnicas de imagen, la ecografía es el método de elección para valorar el tamaño de la tiroides y la presencia de signos de tiroiditis⁽¹⁾.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la administración de levotiroxina sódica, oscilando la dosis en función de la edad.

La dosis de levotiroxina depende de la edad, oscilando entre: 4-6 µg/kg/día en pacientes de 1 a 3 años, 3-5 µg/

kg/día en pacientes de 3 a 10 años y 2-4 µg/kg/día en pacientes de 10 a 16 años. El objetivo es mantener los valores de T4 libre plasmáticos en la mitad superior de la normalidad y los de TSH en la mitad inferior de la normalidad⁽⁷⁾.

Se recomienda realizar una determinación analítica 4-6 semanas después de iniciar o modificar la dosis de levotiroxina. Una vez normalizada la función tiroidea, deben efectuarse controles analíticos cada 6 meses⁽⁶⁾.

Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico es un cuadro de insuficiencia tiroidea leve que se caracteriza por la presencia de niveles de TSH discretamente elevados con T4 libre en rango de normalidad (hipertirotropinemia aislada). Ante este patrón analítico, es preciso repetir la determinación, dado que en el 70 % de los casos el hallazgo no se confirma. Existe controversia acerca de cuándo precisa tratamiento sustitutivo, aunque

Tabla IV. Etiología del hipertiroidismo o exceso de hormona tiroidea en la edad pediátrica^(9,10)

Causa	Etiología	Hallazgos analíticos, clínicos o de imagen característicos
Aumento de la síntesis de hormona tiroidea		
Enfermedad de Graves	Enfermedad autoinmune por anticuerpos que estimulan la glándula tiroidea (TSI)	– TSH ↓↓ con T4L y T3L normal o ↑. Elevación de TSI (60-90 % de los casos). Elevación de anticuerpos antiTG o antiTPO (75 % de los casos, en menor cuantía que en enfermedad de Hashimoto) – Glándula tiroidea aumentada de tamaño a la palpación y en ecografía, con ecoestructura heterogénea e hipervascularización
Nódulos funcionantes autónomos	Adenoma (infrecuentemente carcinoma) tóxico o bocio multinodular tóxico. Síndrome de McCune-Albright (variante activadora en GNAS)	– TSH ↓↓ con T4L y/o T3L normal o ↑ – Glándula tiroidea asimétrica o nódulos tiroideos a la palpación o en ecografía – Manchas café con leche, displasia fibrosa u otras endocrinopatías en el síndrome de McCune-Albright
Hipertiroidismo inducido por yodo	Fenómeno de Jod-Basedow (administración de yodo, contrastes yodados o fármacos como amiodarona)	– TSH ↓↓ con T4L y T3L normal o ↑. Yoduria elevada
Hipertiroidismo transitorio neonatal en hijo de madre con enfermedad de Graves	Paso transplacentario de anticuerpos TSI	– TSH ↓↓ con T4L y T3L normal o ↑. Elevación de TSI
Hipertiroidismo familiar no autoinmune	Variantes activadoras del gen <i>TSHR</i>	– TSH ↓↓ con T4L y T3L normal o ↑ – Glándula tiroidea aumentada de tamaño a la palpación o en ecografía
<i>Struma ovarii</i>	Producción ectópica de hormonas tiroideas en el tumor	– TSH ↓↓ con T4L y T3L normal o ↑
Adenoma hipofisario productor de TSH	Sobreproducción de TSH	– TSH normal o ↑ con T4L y/o T3L ↑. Elevación de la subunidad alfa de la TSH
Resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas	Variantes inactivadoras del gen <i>THRB</i>	– TSH normal o ↑ con T4L y/o T3L ↑ – En ocasiones, asintomático
Aumento de la secreción de hormona tiroidea preformada		
Tiroiditis aguda en fase inicial	Generalmente, infecciosa, de origen bacteriano	– Función tiroidea, habitualmente normal, aunque ocasionalmente TSH ↓↓ con T4L y T3L normal o ↑. Leucocitosis con neutrofilia, PCR y VSG elevadas – Fiebre y afectación del estado general. Glándula tiroidea muy dolorosa a la palpación y con signos inflamatorios locales (usualmente unilateral) – Lóbulo tiroideo ecográficamente aumentado de tamaño y heterogéneo con necrosis central
Tiroiditis subaguda granulomatosa (De Quervain) en fase inicial	Post-viral	– TSH ↓↓ con T4L y T3L normal o ↑. Pueden hallarse anticuerpos antitiroideos elevados. VSG elevada – Glándula tiroidea dolorosa o sensible a la palpación
Tiroiditis crónica autoinmune (enfermedad de Hashimoto) en fase inicial hipertiroidia ("hashitoxicosis")	Autoinmune por anticuerpos antiTPO o antiTG	– En fase hipertiroidia inicial, puede haber TSH ↓↓ con T4L y T3L normal o ↑. Posteriormente, TSH ↑↑ con T4L y T3L normal o ↓. Elevación de anticuerpos antiTG o antiTPO – Glándula tiroidea ecográficamente aumentada de tamaño con ecoestructura heterogénea y patrón pseudonodular, pudiendo encontrarse vascularización elevada, disminuida o normal
Administración exógena de hormona tiroidea		
Tirotoxicosis facticia	Administración exógena excesiva de hormonas tiroideas	– TSH ↓↓ con T4L y/o T3L normal o ↑. Niveles bajos de tiroglobulina

TSH: hormona estimulante del tiroides; TSHR: receptor de TSH; VSG: velocidad de sedimentación globular.

la recomendación general es iniciar tratamiento con niveles de TSH superiores a 10 $\mu\text{U/L}$ o en casos sintomáticos^(1,6).

Síndrome eutiroides enfermo (síndrome de enfermedad no tiroidea)

Se trata de una alteración de las hormonas tiroideas, caracterizada por TSH normal o disminuida, T4 y/o T3 bajas y T3 reversa elevada, que se observa en ocasiones en el paciente críticamente enfermo por causas no tiroideas. No existe evidencia de que el tratamiento con levotiroxina en estos pacientes sea beneficioso; por lo que, en general, no se recomienda de manera rutinaria, salvo en situaciones específicas^(1,6).

Hipertiroidismo

Introducción

El hipertiroidismo se define como el aumento en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides, lo que provoca un exceso de estas en el organismo. La tirototoxicosis hace referencia al conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de este exceso hormonal⁽⁸⁾.

Es una enfermedad poco frecuente en la infancia y, en más del 90 % de los casos, se produce como consecuencia de la enfermedad de Graves⁽⁸⁾.

Etiología

La etiología del hipertiroidismo o exceso de hormona tiroidea en la edad pediátrica se recoge en la tabla IV.

Clínica

El hipertiroidismo pediátrico presenta síntomas similares a los del adulto, pero en el niño puede producir adicionalmente una aceleración del crecimiento y de la maduración ósea.

El hipertiroidismo en la edad pediátrica se manifiesta con signos y síntomas similares a los del adulto: temblor, nerviosismo, palpitaciones, taquicardia, sudoración excesiva, intolerancia al calor, pérdida de peso o estancamiento ponderal a pesar de apetito aumentado, insomnio, ansiedad, irritabilidad, alteración del comportamiento, hiperreflexia, aumento de la motilidad intestinal... Es habitual el deterioro del rendimiento académico con dificultad de concentra-

ción. Además, en la infancia puede producirse una aceleración de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea⁽¹⁰⁾.

Enfermedad de Graves-Basedow

Introducción

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la hipersecreción de hormonas tiroideas en respuesta a la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) estimulantes, también denominados TSI (*Thyroid-Stimulating Immunoglobulins*). Tiene una incidencia en la edad pediátrica de 4,5 por cada 100.000 habitantes. Es significativamente más frecuente en la adolescencia, con un claro predominio en niñas, siendo 3-5 veces más común en niñas en este periodo de edad^(9,10). Existe asociación entre la EGB y otras enfermedades autoinmunes, como diabetes mellitus tipo I, enfermedad celiaca o vitiligo⁽¹⁰⁾.

Etiología

El hipertiroidismo pediátrico es una enfermedad autoinmune, existiendo predisposición genética y posibles determinantes ambientales.

Se trata de una enfermedad autoinmune, postulándose una susceptibilidad aumentada, basándose en factores genéticos (determinados polimorfismos HLA como HLA-DR3 y HLA-B8, teniendo el 60 % de los casos antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune) o ambientales (estrés, infecciones o exposición a estrógenos...)⁽⁹⁾.

Clínica

La enfermedad de Graves-Basedow pediátrica se presenta con hipertiroidismo, bocio en el 95 % de los pacientes y oftalmopatía con proptosis en hasta un 60 % de los casos.

La presentación clínica de la EGB pediátrica es la propia del hipertiroidismo, asociándose bocio en un 95 % de los pacientes y oftalmopatía con proptosis (por afectación de los músculos extraoculares y tejido conectivo retroorbitario, como consecuencia de la estimulación del TSHR en fibroblastos de la región orbitaria) hasta en un 60 % de los casos. La dermopatía tiroidea (mixedema pretibial) es rara en la edad pediátrica⁽⁹⁾.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de la enfermedad de Graves-Basedow se basa en la clínica y pruebas de laboratorio, con presencia de patrón de hipertiroidismo y TSI positivos en un 60-90 % de los casos.

El diagnóstico de la EGB se basa en la evaluación clínica y las pruebas de laboratorio, que incluyen TSH suprimida, T4 y T3 libre normales o elevadas y, en el 60-90 % de los casos, presencia de anticuerpos TSI. En un elevado porcentaje de casos se pueden detectar también anticuerpos antiTPO y/o antiTG elevados, que pueden generar confusión con la fase tirotóxica de la enfermedad de Hashimoto⁽⁹⁾. Los niveles de T3 se elevan generalmente de forma más marcada que los niveles de T4, que pueden permanecer normales o bajos. Esto ocurre debido a la sobreexpresión de las desyodinasas DIO1 y DIO2 en el tejido tiroideo, que convierten T4 en T3⁽¹¹⁾.

Los TSI tienden a disminuir con el tratamiento, pero su utilidad como marcador predictivo de remisión no está bien establecida.

La gammagrafía tiroidea muestra una captación difusa y aumentada de la glándula y puede ser útil para diferenciar la EGB de otras causas de hipertiroidismo, mientras la ecografía tiroidea puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de nódulos tiroideos⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

Los fármacos antitiroideos constituyen el tratamiento de elección en Pediatría, aunque la tasa de remisión es relativamente baja y se pueden precisar tratamientos de segunda línea.

El tratamiento de elección de la EGB son los fármacos antitiroideos, planteándose la ablación con yodo radiactivo o el tratamiento quirúrgico como terapias de segunda línea, en casos en que el tratamiento con antitiroideos no sea posible o haya fracasado⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Fármacos antitiroideos

Las tionamidas (metimazol o carbimazol) constituyen el tratamiento de primera línea más utilizado en la edad pediátrica. El propiltiouracilo debe

evitarse en la infancia dada su toxicidad hepática, reservándose como una alternativa en caso de intolerancia a los previos^(9,10).

La dosis inicial habitual de metimazol es de 0,25-0,50 mg/kg/día vía oral en 1-3 dosis diarias, dependiendo de signos, síntomas y grado de alteración bioquímica (aunque las últimas guías europeas recomiendan rango de dosis inicial de 0,15-0,5 mg/kg/día)⁽¹⁰⁾. Antes del inicio del tratamiento, debe verificarse la ausencia de neutropenia <500 neutrófilos/mm³ o la elevación de transaminasas >3 veces el límite superior de normalidad^(8,10), ya que estas alteraciones pueden ocurrir en el contexto del hipertiroidismo y podrían agravarse por los potenciales efectos adversos de las tionamidas.

La monitorización inicial debe realizarse cada 4-6 semanas durante 3 meses o hasta la normalización de T3 y T4 (pudiendo permanecer la TSH inhibida durante meses), aumentando la dosis de metimazol si se precisa a razón de un 25 % (o más en casos de hipertiroidismo severo), y pasando posteriormente a controles analíticos cada 3 meses. Se prefiere la titulación de la dosis en lugar del enfoque de bloqueo con antitiroideos y reemplazo con levotiroxina. El objetivo es mantener al paciente eutiroideo con la dosis más baja posible durante un periodo prolongado. Aunque la dosis de metimazol puede aumentarse hasta 1 mg/kg/día o 60 mg/día, la necesidad de dosis elevadas debe hacer valorar la posibilidad de tratamientos alternativos⁽¹⁰⁾.

La tasa de remisión global con esta terapia es del 28-40 %^(12,13), aunque varía según diversos estudios del 24 % a los 2 años al 43 % a los 6 años⁽⁹⁾. La retirada debe plantearse tras un mínimo de 3 años de tratamiento y una vez desaparezca el carácter hiperplásico de la glándula, y debe ser progresiva, a razón de una reducción de dosis de 25-50 %. Un título elevado de anticuerpos TSI predice una remisión improbable⁽¹⁰⁾. Tras la suspensión del tratamiento, deben realizarse controles analíticos cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo y, posteriormente, de forma anual, al menos durante 10 años, todo ello, no solo por el riesgo de recaída, sino también por el riesgo inherente de estos pacientes de desarrollar un

hipotiroidismo autoinmune posteriormente. Las recaídas tras la suspensión del tratamiento con antitiroideos son considerablemente frecuentes. En torno al 36 % de los casos que alcanzan remisión completa, al menos durante 18 meses, presentan una recaída⁽¹³⁾. En caso de recaída, se debe valorar de forma individualizada el reinicio de terapia con antitiroideos o bien el paso a terapias de segunda línea^(9,10).

Aunque su incidencia es baja (menor del 1,1 %), hay que considerar los posibles efectos adversos severos de las tionamidas, como la agranulocitosis (de carácter idiosincrático y estocástico), el síndrome de Stevens Johnson o la disfunción hepática severa⁽¹²⁾. Su aparición contraindica la continuación del tratamiento. Ante fiebre o faringoamigdalitis, debe solicitarse hemograma y, en caso de neutropenia <500 células/mm³, el tratamiento debe suspenderse 1-2 semanas hasta recuperación. Ante recuento entre 500-1.500 neutrófilos/mm³, debe monitorizarse estrechamente al paciente con 1-2 controles analíticos semanales. La hepatitis por tionamidas, a diferencia de la producida por propiltiouracilo, sigue un patrón colestásico y se resuelve al suspender el tratamiento. Ante ictericia, acolia, coluria o aumento de transaminasas >3 veces el límite superior de la normalidad, debe suspenderse el tratamiento y han de solicitarse pruebas de función hepática. Otros efectos adversos menores y más frecuentes son la urticaria, artralgias, cefalea, náuseas o alteraciones del gusto, en cuyo caso el tratamiento debe suspenderse, pudiendo reintroducirse posteriormente tras la resolución de dichos signos o síntomas⁽⁹⁾.

En caso de sintomatología inicial o taquicardia significativa, pueden asociarse inicialmente al tratamiento betabloqueantes, como propranolol (a dosis de 0,25-0,75 mg/kg/dosis vía oral cada 8-12 horas) o atenolol (cardioselectivo, como alternativa en caso de asma, insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus 1, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día vía oral cada 12-24 horas), retirándose estos al mejorar la función tiroidea⁽⁹⁾.

Yodo radiactivo

El objetivo es la ablación completa de la glándula tiroidea. La tasa de remisión con este tratamiento es del 90 %. Está

contraindicado en menores de 5 años y se recomienda evitarlo en menores de 10 años. Otras contraindicaciones relativas son la oftalmopatía y el bocio severo^(9,10).

Se debe retirar el antitiroideo 3-7 días antes de administrar la dosis de yodo radiactivo^(10,14). Tras 1-2 días, se debe reiniciar nuevamente el antitiroideo, manteniéndose, al menos, 3 meses, y realizándose controles mensuales de T3 y T4 (la TSH no es de utilidad, ya que puede permanecer meses suprimida) para ir reduciendo progresivamente la dosis hasta la retirada completa⁽¹⁰⁾. Es habitual la necesidad de tratamiento crónico posterior con levotiroxina. En caso de persistir el hipertiroidismo, puede considerarse una segunda dosis de radioablación a los 12 meses⁽¹⁰⁾.

Como efectos secundarios, además del hipotiroidismo permanente (>40 %), se puede producir empeoramiento de la oftalmopatía, tiroiditis postradiación (<1 %) y, raramente, hipoparatiroidismo transitorio. No se ha demostrado efecto oncogénico ni alteraciones de la fertilidad a largo plazo⁽¹⁰⁾.

Tiroidectomía total

Se emplea como tratamiento de segunda línea en pacientes menores de 5 años (siendo también preferible en menores de 10 años), así como en gestantes. Puede ser más adecuado frente al radioyodo en pacientes con bocios grandes u oftalmopatía severa. Es también una alternativa ante el fracaso del radioyodo⁽¹⁰⁾.

Consiste en la tiroidectomía total o subtotal (preferiblemente total), que debe ser realizada por un cirujano con experiencia en cirugía tiroidea pediátrica, con una tasa de éxito superior al 95 %. El paciente debe ser sometido a la intervención en estado eutiroideo, por lo que se requiere tratamiento previo con antitiroideos que se mantendrán hasta el día de la cirugía. Para disminuir la vascularización glandular, puede ser preciso iniciar tratamiento con solución de lugol 10 días antes de la cirugía. Se requiere tratamiento posterior sustitutivo con levotiroxina⁽¹⁰⁾.

Como efectos secundarios, hay que considerar la hemorragia postoperatoria (infrecuente), la hipocalcemia transitoria o permanente y el riesgo de lesiones del nervio laríngeo recurrente^(8,10).

Nódulos tiroideos y carcinoma tiroideo en Pediatría

Introducción

Los nódulos tiroideos son poco frecuentes en la infancia, pero su riesgo de malignidad es mayor que en el adulto. El carcinoma tiroideo más frecuente es el carcinoma diferenciado de tiroides. Presenta mayor afectación ganglionar y tendencia a metastatizar que en el adulto, a pesar de lo cual el pronóstico sigue siendo mucho mejor en la edad pediátrica.

Los nódulos tiroideos en niños y adolescentes son menos frecuentes que en adultos. Sin embargo, el riesgo de malignidad es significativamente mayor en la población pediátrica, con una incidencia del 20-25 % en comparación con el 5-10 % en adultos⁽¹⁵⁾.

El cáncer de tiroides (CT) es una patología poco frecuente en la infancia y adolescencia, a diferencia de lo que ocurre en el adulto. Sin embargo, en los últimos años, se ha observado un incremento en su incidencia, estimándose la misma actualmente en 1,2 casos por cada 100.000 personas. Representa el 3-6 % de todas las neoplasias pediátricas, siendo la principal causa de malignidad endocrina pediátrica. En menores de 11 años, la incidencia es similar en niños y niñas; mientras que, a partir de la pubertad, es más frecuente en mujeres⁽¹⁶⁾.

El CT más frecuente en la población pediátrica es el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), originado en las células foliculares tiroideas, que constituye el 95 % de los casos. El carcinoma medular de tiroides (CMT), originado en las células parafoliculares o células C, es mucho menos frecuente, representando cerca del 4 % de los CT pediátricos. El CMT pediátrico esporádico es excepcional, estando la inmensa mayoría de los casos asociados a mutaciones germinales del proto-oncogen *RET*, dentro de los síndromes de herencia autosómica dominante denominados neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). Otras variantes de CT, como el carcinoma anaplásico, son extremadamente raras en la infancia^(17,18).

El CDT se clasifica, a su vez, en 2 subtipos: el carcinoma papilar de tiroi-

des (CPT), que constituye el 90 % de los casos; y el carcinoma folicular de tiroides (CFT). El CPT pediátrico presenta una mayor frecuencia de afectación ganglionar (40-90 %) y de metástasis a distancia (20-30 %) en comparación con el del adulto⁽¹⁶⁾. A pesar de ello, el pronóstico de esta patología en la población infantil es significativamente mejor, con una supervivencia específica a 30 años del CPT metastásico entre 93 y 100 %, en comparación con el 28 % de los CPT metastásicos del adulto⁽¹⁷⁾.

Etiología

La radiación es el factor de riesgo más conocido para el desarrollo de nódulos y carcinoma tiroideo. Existen diversos síndromes asociados a riesgo de carcinoma tiroideo en la infancia.

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de nódulos tiroideos en la edad pediátrica, el más conocido es la exposición a radiación externa, terapéutica o accidental. Otros factores de riesgo conocidos son el déficit de yodo o la estimulación crónica de la glándula tiroidea por niveles elevados de TSH. Existen varios síndromes genéticos hereditarios asociados a mayor riesgo de desarrollar neoplasias tiroideas, incluyendo nódulos y cáncer de tiroides, en la población pediátrica. Algunos de estos síndromes son la neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2A y 2B, asociadas con el CMT, u otros síndromes asociados a la presencia de CDT, como la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el complejo de Carney, el síndrome de Cowden (y otros síndromes de hamartomas *PTEN* relacionados), el síndrome de Werner o el síndrome *DICER1*. Los antecedentes familiares de CT también pueden sugerir una predisposición genética subyacente⁽¹⁹⁾.

Cada vez hay más evidencia de que el CDT pediátrico presenta una etiopatogenia distinta a la del CDT del adulto, bajo la que subyacen impulsores moleculares diferentes, como determinadas fusiones genéticas (como la fusión de *RET* o *NTRK*), mucho más frecuentes en el CPT pediátrico que en el del adulto. Estas diferencias podrían justificar las variaciones en el comportamiento tumoral y las diferencias en cuanto al pronóstico de los CDT pediátricos respecto al adulto⁽¹⁷⁾.

Clínica

La mayoría de los nódulos tiroideos en niños son asintomáticos y se descubren incidentalmente.

La mayoría de los nódulos tiroideos en niños son asintomáticos y se descubren incidentalmente durante un examen físico o una prueba de imagen realizada por otras razones. Por ello, es fundamental que el pediatra conozca la importancia de una adecuada exploración física cervical, orientada a la detección de nódulos tiroideos o adenopatías sospechosas. Existen materiales audiovisuales de carácter docente que ilustran cómo debe realizarse esta exploración (véase, por ejemplo, el vídeo disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Z9norsLPkFU>).

En algunos casos, los nódulos grandes pueden causar dolor cervical o síntomas compresivos con afectación de vía digestiva o aérea. Aunque la mayor parte de los nódulos son hipofuncionantes, algunos de ellos son hiperfuncionantes, pudiendo causar clínica de hipertiroidismo⁽²⁰⁾.

Pruebas complementarias

La valoración ecográfica del nódulo tiroideo presenta la dificultad de la ausencia de un consenso para su evaluación estandarizada, como el sistema TIRADS en el adulto. En caso de nódulos sospechosos, debe realizarse una punción aspiración con aguja fina.

En Pediatría, la valoración del riesgo de malignidad del nódulo tiroideo presenta la dificultad añadida de que no existe un sistema ecográfico de evaluación estandarizado. A diferencia de los adultos, donde existen clasificaciones bien establecidas, como el sistema TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) del *American College of Radiology* (ACR), en la población pediátrica no hay un consenso claro sobre cuál es el método más adecuado para estratificar el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos⁽²¹⁾.

La determinación analítica de TSH, T3 libre, T4 libre y anticuerpos antiTG, antiTPO y TSI permite evaluar la función tiroidea y presencia de autoinmunidad. La detección de hipertiroidismo orienta a la presencia de un nódulo hiperfuncionante, que es más

Tabla V. Características de los nódulos tiroideos sugestivos de malignidad

	Criterios de malignidad
Historia clínica	– Edad menor de 15 años – Antecedentes familiares de cáncer de tiroides – Antecedente de radiación – Crecimiento rápido del nódulo tiroideo – Presencia de síntomas de compresión (disfonía, disfagia...)
Exploración física	– Nódulo tiroideo firme o con fijación a estructuras vecinas – Palpación de adenopatías cervicales
Ecografía	– Hipoeogenicidad – Microcalcificaciones o calcificaciones gruesas – Mayor diámetro antero-posterior que transverso – Márgenes irregulares – Aumento de vascularización – Nódulo tiroideo ≥ 4 cm – Halo incompleto – Presencia de adenopatías cervicales sospechosas

infrecuente que el nódulo hipofuncionante y presenta un menor riesgo de malignidad. No existen marcadores tumorales específicos para el diagnóstico, salvo la calcitonina, que se eleva en el CMT. La tiroglobulina es de utilidad únicamente en el seguimiento del CDT tras la tiroidectomía, pero no debe utilizarse como marcador para el diagnóstico, ya que puede elevarse en otras condiciones como las tiroiditis^(1,15).

Los signos ecográficos sospechosos de malignidad del nódulo tiroideo son

la hipoeogenicidad, la presencia de calcificaciones, el diámetro antero-posterior mayor que el transversal, los márgenes irregulares, el aumento de la vascularización o la presencia de halo incompleto (Tabla V). Un nódulo de tamaño >4 cm implica riesgo de malignidad en Pediatría, independientemente de las características previas. La decisión de realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) dependerá de la sospecha de malignidad, que debe basarse no solo en las características ecográficas del nódulo

y/o adenopatías cervicales, sino también en la exploración física (consistencia dura de nódulo o adenopatías o fijación a estructuras vecinas), la velocidad de crecimiento del nódulo y los antecedentes personales y familiares del paciente^(1,15).

La evaluación anatomopatológica de la PAAF se realiza según el sistema Bethesda. La última clasificación Bethesda de 2023 incluye una actualización acerca del riesgo de malignidad y las recomendaciones de manejo para las diferentes categorías diagnósticas de Bethesda en pacientes pediátricos (Tabla VI). En ella se evidencia qué riesgo de malignidad en Pediatría es mayor en todas las categorías Bethesda respecto al adulto⁽²²⁾.

La gammagrafía es de utilidad en caso de sospecha de nódulo hiperfuncionante (TSH baja), aunque tiene una baja sensibilidad en nódulos de pequeño tamaño⁽²⁰⁾.

Tratamiento

El manejo de los nódulos tiroideos varía según la sospecha de malignidad, desde seguimiento ecográfico periódico hasta tiroidectomía total. En el carcinoma tiroideo, tras la tiroidectomía, se requiere terapia supresora con levotiroxina y seguimiento con ecografía y análisis periódicos.

El manejo de los nódulos tiroideos en niños depende de la etiología y se expone en el siguiente algoritmo (v. Algoritmo al final del artículo).

El tratamiento recomendado en la mayor parte de los casos de sospecha o confirmación de CDT es la tiroidectomía total, con vaciamiento ganglionar cervical central y/o lateral en función de los hallazgos (extensión extracapsular, invasión vascular, adenopatías sospechosas o confirmadas mediante PAAF o metástasis a distancia)⁽¹⁵⁾.

Tras la cirugía, se debe estratificar en función del riesgo de enfermedad cervical residual (bajo, intermedio o alto, según la clasificación de la *American Thyroid Association*, basada en la clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer*), con el objetivo de ayudar a determinar la necesidad de tratamiento con radioyodo I131. Esta decisión debe tomarse en equipos multidisciplinarios y de forma individualizada, siendo recomendable especialmente en casos de riesgo intermedio o alto^(15,23).

Tabla VI. Clasificación de nódulos tiroideos según el Sistema Bethesda 2023: riesgo de malignidad y recomendaciones de manejo en pacientes pediátricos

Categoría Bethesda	Riesgo de malignidad % (rango)	Recomendaciones de manejo
I: no diagnóstica	14 (0-33)	Repetir PAAF guiada por ecografía tras un mínimo de 3 meses
II: benigno	6 (0-27)	Seguimiento clínico y ecográfico cada 6-12 meses
III: atipia de significado incierto	28 (11-54)	Repetir PAAF tras 6 meses o resección quirúrgica
IV: neoplasia folicular	50 (28-100)	Resección quirúrgica (hemitiroidectomía)
V: sospechoso de malignidad	81 (40-100)	Resección quirúrgica (tiroidectomía total o hemitiroidectomía en casos concretos)
VI: maligno	98 (86-100)	Resección quirúrgica (tiroidectomía total)

PAAF: punción-aspiración con aguja fina. Modificado de: Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023; 33: 1039-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>.

El rastreo de tejido tiroideo con I123 o I131, previo o posterior al tratamiento con radioyodo, es útil para la detección de enfermedad residual locorregional o a distancia.

Debe realizarse tratamiento con levotiroxina posteriormente, con objetivos de supresión de TSH más o menos estrictos en función del riesgo, así como seguimiento mediante ecografías seriadas (inicialmente, cada 6-12 meses) y determinación analítica (inicialmente, cada 3-6 meses) de tiroglobulina como marcador tumoral y anticuerpos antitiroglobulina⁽²³⁾. La presencia de estos últimos interfiere con las mediciones de tiroglobulina, que pueden verse subestimadas. En este caso, los anticuerpos antitiroglobulina pueden emplearse como marcador alternativo.

En los últimos años, están surgiendo terapias dirigidas frente a diversas variantes génicas impulsoras de los CDT, como los inhibidores multiquinasa (lenvatinib) o inhibidores selectivos de la tirosín-quinasa de RET (selpercatinib), lo que podría representar, en el futuro, una terapia prometedora, especialmente en pacientes con enfermedad progresiva refractaria al yodo radiactivo⁽¹⁵⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria desempeña un papel esencial en la detección precoz de alteraciones tiroideas en la infancia, facilitando así su diagnóstico temprano y derivación al especialista. Es fundamental reconocer signos y síntomas clínicos sugerentes de hipo o hipertiroidismo y, en caso de sospecha, solicitar una evaluación de la función tiroidea.

En cuanto a los nódulos tiroideos pediátricos, su hallazgo suele ser incidental, por lo que una exploración física cuidadosa en las revisiones de salud permite su identificación temprana, lo cual es especialmente relevante, considerando el mayor riesgo de malignidad del nódulo tiroideo pediátrico en comparación con el del adulto. Debe estrecharse la vigilancia en niños con factores de riesgo, como antecedentes familiares o síndromes genéticos asociados a carcinomas tiroideos.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Güemes M, Corredor Andrés B, Muñoz Calvo MT. Patología tiroidea en la infancia y la adolescencia. *Pediatr Integral*. 2020; 5: 248-57. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2020-07/patologia-tiroidea-en-la-infancia-y-la-adolescencia/>.
2. Huidobro Fernández B, Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao MD. Hipotiroidismo de presentación neonatal. En: Guerrero-Fernández J, editor. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2020. p. 796-811.
3. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*. 2016; 170: 1008-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0486>.
- 4.** van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update. An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021; 31: 387-419. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>.
5. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, Yayah-Jones NH, Hopkin RJ, Chuang J, et al; Section on Endocrinology Executive Committee; Council on Genetics Executive Committee. Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics*. 2023; 151: e2022060420. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060420>.
6. Guerrero-Fernández J, Huidobro Fernández B. Hipotiroidismo de presentación tardía. En: Guerrero-Fernández J, editor. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2020. p. 812-21.
- 7.** Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014; 24: 1670-751. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>.
8. Vaidyanathan P. Update on Pediatric Hyperthyroidism. *Adv Pediatr*. 2022; 69: 219-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2022.04.004>.
9. Itza Martín N, Guerrero-Fernández J, Alija Merillas M. Tirototoxicosis. Hipertiroidismo. En: Guerrero-Fernández J, editor. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2020. p. 822-36.
- 10.** Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2022; 11: e210073. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/etj-21-0073>.
11. Martín-Frías M, Enes Romero P, Roldán Martín MB, Alonso Blanco M, Barrio Castellanos R. Enfermedad de Graves con predominio de T3 en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 84: 119-20. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-enfermedad-graves-con-predominio-t3-articulo-S1695403315003781>.
12. van Lieshout JM, Mooij CF, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185: 219-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/eje-21-0077>.
13. Jawwad M, Ahmed SA, Zaidi SMM, Fatmi SAA, Ashraf MH, Naeem S, et al. Long-term outcome of treatments for Graves disease in the children and adolescent population. *Endocrine*. 2023; 81: 223-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03371-1>.
- 14.** Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26: 1343-421. Erratum in: *Thyroid*. 2017; 27: 1462. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>.
- 15.** Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022; 11: e220146. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/etj-22-0146>.
16. Casano-Sancho P, Chueca Guindulain M, Grau Bolado G, Campos Martorell A. Cáncer diferenciado de tiroides: actualización en la edad pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2024; 15: 10-1. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Jul.924>.
17. Cherella CE, Wassner AJ. Pediatric thyroid cancer: Recent developments. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023; 37: 101715. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101715>.
18. Mora Palma C, Guerrero-Fernández J. Cáncer diferenciado de tiroides (papilar y folicular). En: Guerrero-Fernández J, editor. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2020. p. 846-63.

19. Bauer AJ. Pediatric Thyroid Cancer: Genetics, Therapeutics and Outcome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2020; 49: 589-611. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.08.001>.
20. López Capapé MC, Barreda Bonis AC, Guerrero-Fernández J. Nódulo tiroideo. En: Guerrero-Fernández J, editor. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2020. p. 837-43.
21. Kim PH, Yoon HM, Hwang J, Lee JS, Jung AY, Cho YA, et al. Diagnostic performance of adult-based ATA and ACR-TIRADS ultrasound risk stratification systems in pediatric thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021; 31: 7450-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07908-8>.
22. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023; 33: 1039-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>.
23. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015; 25: 716-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460>.

Bibliografía recomendada

- van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update. An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021; 31: 387-419. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>.
- Actualización de las guías de consenso sobre el hipotiroidismo congénito, con el objetivo de optimizar la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta patología. Iniciativa de la *ENDO-European Reference Network*, que cuenta con el respaldo de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Europea de Endocrinología.
- LaFranchi S. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. UpToDate: Jessica Kremen MD. 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acquired-hypothyroidism-in-childhood-and-adolescence>.
- Capítulo de revisión, disponible en UpToDate, que aborda las manifestaciones clínicas, causas, diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo adquirido en la población pediátrica.
- Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline

for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2022; 11: e210073. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/etj-21-0073>.

Guía clínica publicada en el *European Thyroid Journal* en 2022, para el manejo de la enfermedad de Graves en población pediátrica.

- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26: 1343-421. Erratum in: *Thyroid*. 2017; 27: 1462. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>.

Guía clínica publicada en la revista *Thyroid* en octubre de 2016, que ofrece recomendaciones para el diagnóstico y manejo del hipertiroidismo y otras causas de tirotoxicosis.

- Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022; 11: e220146. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/etj-22-0146>.

Guía clínica publicada en el *European Thyroid Journal* en noviembre de 2022, que proporciona recomendaciones actualizadas para el manejo de los nódulos tiroideos y el carcinoma diferenciado de tiroides en la población pediátrica.

Caso clínico

Anamnesis: neonato varón, segundo gemelo de gestación controlada, bicorial-biamniótica. La madre presenta disfunción tiroidea subclínica con elevación de anticuerpos antiperoxidasa en la semana 28 de gestación, por lo que inicia tratamiento con 25 µg de levotiroxina. Durante los controles ecográficos prenatales se detecta polihidramnios de segundo gemelo en la semana 28. En la semana 34, se evidencia ecográficamente una masa cervical en el feto, confirmada mediante resonancia magnética como bocio congénito que genera compresión traqueal parcial. Se programa cesárea en la semana 35 con intubación orotraqueal mediante procedimiento EXIT (*Ex-utero Intrapartum Treatment*), para asegurar vía aérea del neonato al nacimiento.

Exploración física al nacimiento: antropometría al nacimiento: peso: 2.340 g (1,18 DE); longitud: 46 cm (-1,16 DE); perímetro cefálico: 34 cm (0,49 DE). Bocio grado: 3 (bocio voluminoso visible a distancia).

Pruebas complementarias iniciales: perfil tiroideo al nacimiento: TSH: 363 µUI/ml (VN 0,7-5,7); T4 libre: 0,42 ng/dl (VN 0,93-1,70); anticuerpos antitiroideos negativos; tiroglobu-

lina: 8.689 ng/ml (VN 1,4-78). **Yoduria:** 14 µg/l (VN 100-200).

Ecografía tiroidea: masa tiroidea bilateral: 19 x 16 mm y 20 x 18 mm, altamente vascularizada. **Gammagrafía tiroidea:** captación difusa, compatible con bocio difuso.

Evolución: se inicia tratamiento con levotiroxina a dosis de 13 µg/kg/día tras confirmación analítica de hipotiroidismo congénito. Se realizan ajustes sucesivos de dosis con controles analíticos seriados.

Se realiza **estudio de dishormonogénesis tiroidea** en el que se determina la presencia de dos variantes en heterocigosis compuesta en el gen *TPO* (que codifica la enzima tiroperoxidasa), una de ellas de herencia materna y considerada patogénica y la otra de herencia paterna y considerada probablemente patogénica.

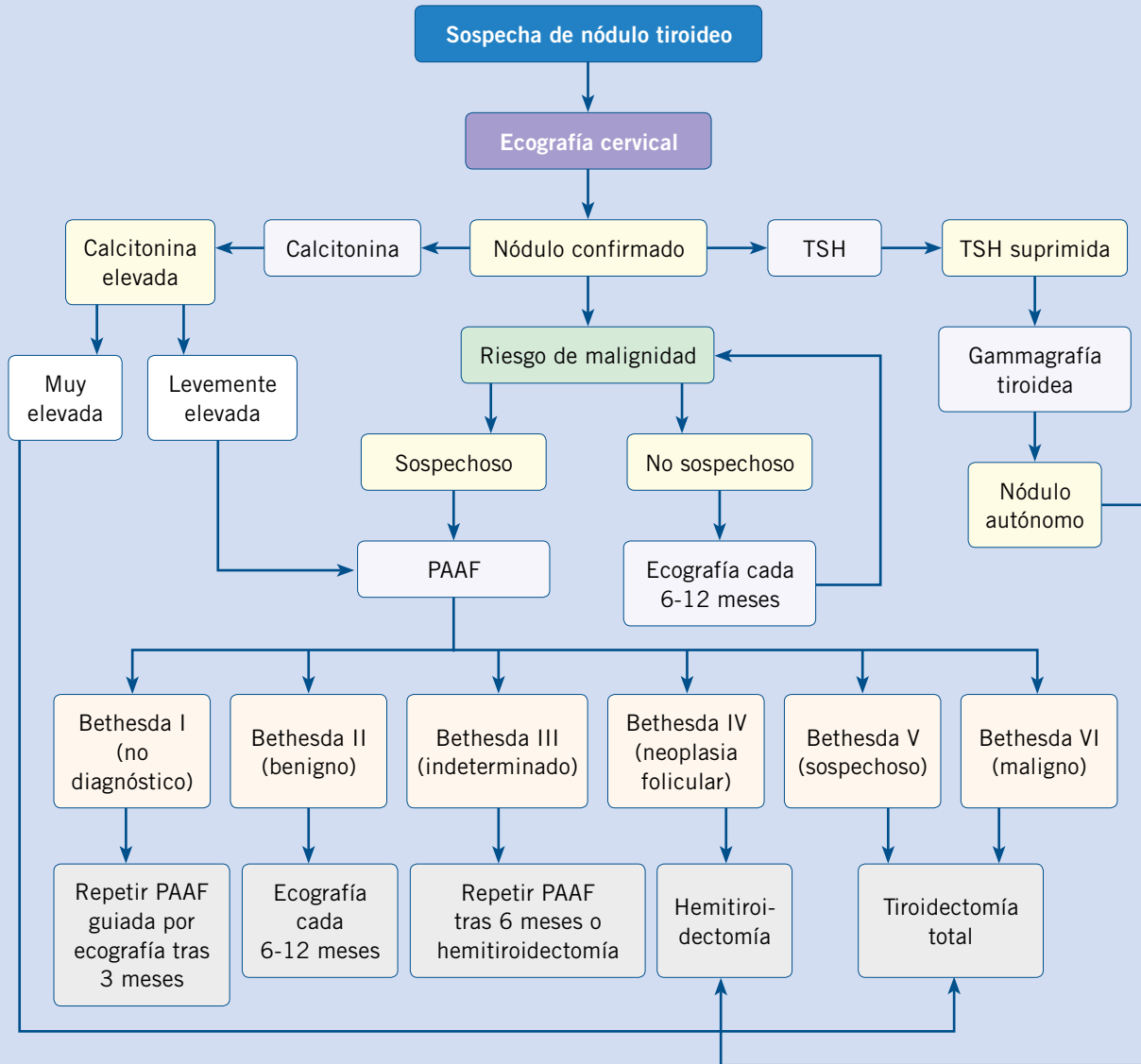
El paciente presenta evolutivamente retraso del desarrollo motor con hipotonía y alteración de la coordinación motora, además de leve retraso del lenguaje y trastorno por déficit de atención.

Comentarios: la detección y tratamiento precoz del bocio intraútero podrían ser útiles para prevenir las secuelas neurológicas en este tipo de casos.



Aniversario
Pediatría Integral

Algoritmo de manejo del nódulo tiroideo



PAAF: punción-aspiración con aguja fina. TSH: hormona estimulante del tiroides; Modificado de: referencias^(7,13,15).



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatruiintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Patología tiroidea más prevalente en la infancia y adolescencia

1. La causa MÁS FRECUENTE de hipotiroidismo congénito en países desarrollados es:

- a. Dishormonogénesis.
- b. Defectos en el receptor de TSH.
- c. Disgenesias tiroideas.
- d. Resistencia a la acción de las hormonas tiroideas.
- e. Inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas por paso transplacentario de fármacos anti-tiroideos.

2. Respecto al diagnóstico del hipotiroidismo congénito, señale la respuesta INCORRECTA:

- a. La determinación TSH menor de 7 μ UI/mL en la prueba del talón descarta razonablemente un hipotiroidismo primario.
- b. El hipotiroidismo central no puede descartarse con la determinación aislada de TSH en el cribado neonatal.
- c. La gammagrafía tiroidea es la prueba de imagen de elección en el estudio del hipotiroidismo congénito.
- d. Debe iniciarse, lo antes posible, tratamiento con levotiroxina a dosis de 10-15 μ g/kg/día.
- e. El tratamiento se mantendrá, al menos, hasta los 12 meses de vida, pudiendo plantearse en este momento su retirada.

3. Niño de 8 años al que se realiza analítica en Atención Primaria por antecedente de hipercolesterolemia

familiar, presentando una TSH de 7 μ UI/mL. Señale la respuesta CORRECTA:

- a. Deberíamos iniciar tratamiento inmediatamente con levotiroxina a dosis de 2-4 μ g/kg/día.
- b. Es muy probable que presente T4 libre baja y sintomatología evidente de hipotiroidismo.
- c. Solicitaremos nueva analítica con determinación de TSH, T4L y, si es posible, anticuerpos antitiroideos, para tratar de confirmar el hallazgo antes de tomar decisiones adicionales.
- d. La causa más probable de esta alteración es un hipotiroidismo de origen central, por lo que solicitaremos una resonancia magnética hipofisaria.
- e. El valor de TSH referido se encuentra en rango de normalidad, por lo que no debemos realizar pruebas adicionales.

4. Adolescente mujer de 14 años que acude a Urgencias por ansiedad y sensación de palpitaciones de un mes de evolución, que han empeorado en los últimos días. A su llegada, presenta frecuencia cardíaca de 130 lpm en reposo (ECG normal, ritmo sinusal), con resto de constantes normales. Exploración neurológica normal, salvo temblor distal de extremidades superiores y reflejos osteotendinosos exaltados. Se palpa glándula tiroidea aumentada de tamaño, no dolorosa a la palpación. No se palpan nódulos ni adenopatías cervicales. Sin antecedentes personales ni familiares relevantes, salvo madre con vitíligo. Todas las siguientes opciones son correctas EXCEPTO UNA:

- a. Ante clínica y exploración referidas, debemos solicitar analítica con perfil tiroideo completo (TSH, T4 y T3 libres, así como anticuerpos TSI, antitiroperoxidasa y antitiroglobulina, si es posible), valorando la posibilidad de una enfermedad de Graves.
 - b. La elevación leve-moderada de anticuerpos antitiroperoxidasa es infrecuente en la enfermedad de Graves.
 - c. Solicitaremos una ecografía tiroidea, con el objetivo de descartar la existencia de nódulos tiroideos y/o confirmar la presencia de bocio.
 - d. Si se confirma el diagnóstico de enfermedad de Graves, el tratamiento de primera línea a considerar es metimazol, asociado inicialmente a un betabloqueante como propranolol para paliar la sintomatología hasta la normalización de niveles de hormonas tiroideas.
 - e. Si fracasa el tratamiento con antitiroideos, el radioyodo es una alternativa de segunda línea, aunque en bocios grandes u oftalmopatía severa, debe valorarse la tiroidectomía total.
- ### 5. En cuanto al carcinoma diferenciado de tiroides en la edad pediátrica, señale la respuesta CORRECTA:
- a. Es una patología infrecuente en la infancia, con un riesgo de diseminación ganglionar y metástasis a distancia menor que en el adulto.
 - b. El carcinoma folicular representa alrededor del 60 % de los

casos, siendo el carcinoma papilar menos frecuente.

- c. Debe considerarse siempre la posibilidad de carcinoma diferenciado de tiroides ante la presencia de nódulos tiroideos en niños y adolescentes, ya que el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos en la edad pediátrica es mayor que en el adulto.
- d. Asienta generalmente sobre nódulos tiroideos hiperfuncionantes.
- e. Tiene un pronóstico similar al del carcinoma diferenciado de tiroides del adulto.

Caso clínico

6. Estamos ante un caso de hipotiroidismo congénito evidente. En cuanto al diagnóstico diferencial en este paciente. Señale la respuesta CORRECTA:

- a. El patrón analítico del paciente orienta a un hipotiroidismo de origen central.
- b. El bocio es frecuente en el neonato con hipotiroidismo congénito y debe orientar a patología tiroidea transitoria neonatal.
- c. La presencia de bocio debe orientar a la existencia de una dishormonogénesis, dado que

esta es la segunda causa de hipotiroidismo congénito en países desarrollados, tras las disgenesias tiroideas, y el bocio hace improbable la hipoplasia tiroidea.

- d. La ecografía tiroidea es la prueba de imagen de elección en el diagnóstico diferencial.
 - e. La gammagrafía tiroidea no suele ser necesaria para el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo congénito.
7. El estudio genético, con detección de 2 variantes en heterocigosis en el gen de la tiroperoxidasa, confirma el diagnóstico de dishormonogénesis. Respecto a esta:

- a. La dishormonogénesis es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito en países desarrollados.
- b. La mayor parte de las dishormonogénesis se manifiestan como hipotiroidismos neonatales transitorios.
- c. Los pacientes con dishormonogénesis no requieren tratamiento sustitutivo con levotiroxina, ya que la función tiroidea se normaliza con el tiempo.
- d. La gammagrafía tiroidea siempre muestra ausencia de capta-

ción en los casos de dishormonogénesis.

- e. El diagnóstico definitivo de dishormonogénesis se realiza mediante análisis genético, aunque las pruebas complementarias iniciales pueden orientar su sospecha en algunos casos.

8. En cuanto al tratamiento de este paciente. Señale la respuesta CORRECTA:

- a. Debe iniciarse lo antes posible, inmediatamente tras la confirmación diagnóstica, con levotiroxina a dosis de 10-15 µg/kg/día.
- b. La dosis se ajustará con el objetivo de mantener la T4 libre en rango de normalidad, no siendo preciso alcanzar niveles de TSH normales.
- c. El siguiente control analítico debe realizarse a los 3 meses de vida, para ajuste de dosis una vez normalizada la TSH.
- d. Podrá valorarse la retirada de tratamiento para reevaluación de la función tiroidea a los 3 años de vida.
- e. El tratamiento debe demorarse hasta la realización de la gammagrafía, ya que esta debe realizarse antes de iniciar la administración de levotiroxina.



Aniversario

Pediatría Integral



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Hiperandrogenismo e hiperplasia suprarrenal congénita

B. Corredor Andrés*, M.B. Roldán Martín**

*Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

**Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid



Resumen

El hiperandrogenismo es una situación de producción y/o acción androgénica excesiva. Se presenta con diferentes síntomas y signos a lo largo de la vida, dependiendo de la causa, de la edad y el sexo de los pacientes y de que haya otros problemas hormonales asociados. En las recién nacidas, se manifiesta en forma de genitales ambiguos; en la etapa prepuberal, de pubarquia o axilarquia prematura; en mujeres ya adolescentes y adultas, como hirsutismo, acné, alopecia androgénica e irregularidades menstruales, dando lugar a un síndrome de ovario poliquístico. La hiperplasia suprarrenal congénita es una de las causas más frecuentes de hiperandrogenismo en las distintas etapas de la vida. El tipo más común de hiperplasia suprarrenal congénita se debe a la deficiencia de 21-hidroxilasa. La forma clásica pierde sal (la más grave), poco frecuente, se caracteriza por hiponatremia, hiperpotasemia e hipotensión, siendo potencialmente mortal, y es la causa más común de genitales atípicos en neonatos con cariotipo 46,XX. Las formas no clásicas (leves) son más frecuentes que las clásicas y se manifiestan clínicamente por adrenarquia prematura, pseudopubertad precoz, hirsutismo y alteraciones menstruales.

Abstract

Hyperandrogenism is a state of excessive androgen production and/or action. It manifests with diverse symptoms and signs throughout life depending on the cause, the age and sex of the patients and whether there are other associated hormonal abnormalities. In newborn girls, it presents as ambiguous genitalia; in the prepubertal stage, premature puberty or premature axillary puberty; in adolescent and adult women, as hirsutism, acne, androgenic alopecia and irregular menstrual cycles, leading to polycystic ovary syndrome. Congenital adrenal hyperplasia is one of the most common causes of hyperandrogenism at different stages of life. The most common type of congenital adrenal hyperplasia is due to 21-hydroxylase deficiency. The classical salt-wasting form (the most severe), which is rare, is characterized by hyponatremia, hyperkalemia, hypotension and is the most common cause of atypical genitalia in neonates with 46,XX karyotype. Non-classical (mild) forms are more frequent than classical forms, clinically manifested by premature adrenarche, precocious pseudopuberty, hirsutism and irregular menstrual cycles.

Palabras clave: Hiperandrogenismo; Hiperplasia suprarrenal congénita; Pérdida salina; Hirsutismo; Síndrome de ovario poliquístico.

Key words: Hyperandrogenism; Congenital adrenal hyperplasia; Salt wasting; Hirsutism; Polycystic ovary syndrome.

OBJETIVOS

- Conocer las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo.
- Conocer las principales causas de hiperandrogenismo.
- Saber identificar los pacientes con adrenarquia prematura como variante de la normalidad.
- Conocer los criterios diagnósticos de síndrome de ovario poliquístico en la adolescente.
- Profundizar en la clínica, diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita.

Hiperandrogenismo

Introducción

El hiperandrogenismo es una situación de producción y/o acción androgénica excesiva.

Los signos y síntomas derivados del hiperandrogenismo son diferentes, dependiendo de la edad en la que se ponen de manifiesto.

Durante la etapa prenatal, la principal manifestación clínica del hiperandrogenismo es la virilización de los genitales externos en la recién nacida; mientras que, en los varones, puede pasar desapercibido o manifestarse como

Autor de correspondencia: beatriz.corredor@salud.madrid.org

un aumento del tamaño del pene. En la etapa prepuberal, puede cursar con la aparición precoz de vello púbico o axilar (pubarquia prematura), cambios de olor corporal, aceleración del crecimiento y de la edad ósea, aumento del vello corporal, hipertrofia muscular, acné, cambios en la gravedad de la voz, hipertrofia del clitoris (niñas) o aumento del tamaño del pene (niños). Finalmente, en las adolescentes y mujeres adultas, los principales signos y síntomas derivados del hiperandrogenismo son el hirsutismo, las irregularidades menstruales, el acné severo, la atrofia mamaria, la alopecia de distribución androgénica y la infertilidad, dando lugar al síndrome de ovario poliquístico (SOP)^(1,2).

Fisiopatología

Los andrógenos son secretados por las glándulas suprarrenales en res-

puesta a la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y por las gónadas en respuesta a la hormona luteinizante (LH).

Los esteroides considerados como andrógenos son: dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), Δ 4-androstenediona (Δ 4-A), testosterona y 5 α -dihidrotestosterona (DHT) y son responsables de los cambios relacionados con la aparición de vello con características sexuales, acné y aumento de función de las glándulas apocrinas.

La testosterona y DHT son los andrógenos bioactivos más importantes. Los andrógenos ováricos son fundamentalmente Δ 4-A, DHEAS y testosterona. La testosterona y el estradiol circulan en plasma, unidos fundamentalmente a la globulina transportadora de hormonas sexuales SHBG ("sex

hormone binding globulin"), y solo la fracción libre de la testosterona puede entrar en los tejidos diana (Fig. 1). La concentración circulante de todos los andrógenos, excepto la DHEAS, está influida por la fase del ciclo menstrual. Los niveles de DHEAS aumentan con la prolactina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), lo cual puede explicar que pueda verse aumentado en otras patologías^(2,3).

Manifestaciones clínicas del exceso de andrógenos. Causas de hiperandrogenismo

En las adolescentes, el hiperandrogenismo es generalmente secundario a un exceso de la síntesis de andrógenos en el ovario y/o la suprarrenal. Solo, en una minoría de los casos, existe un trastorno específico responsable del hiperandrogenismo (hiperplasia suprarrenal congénita,

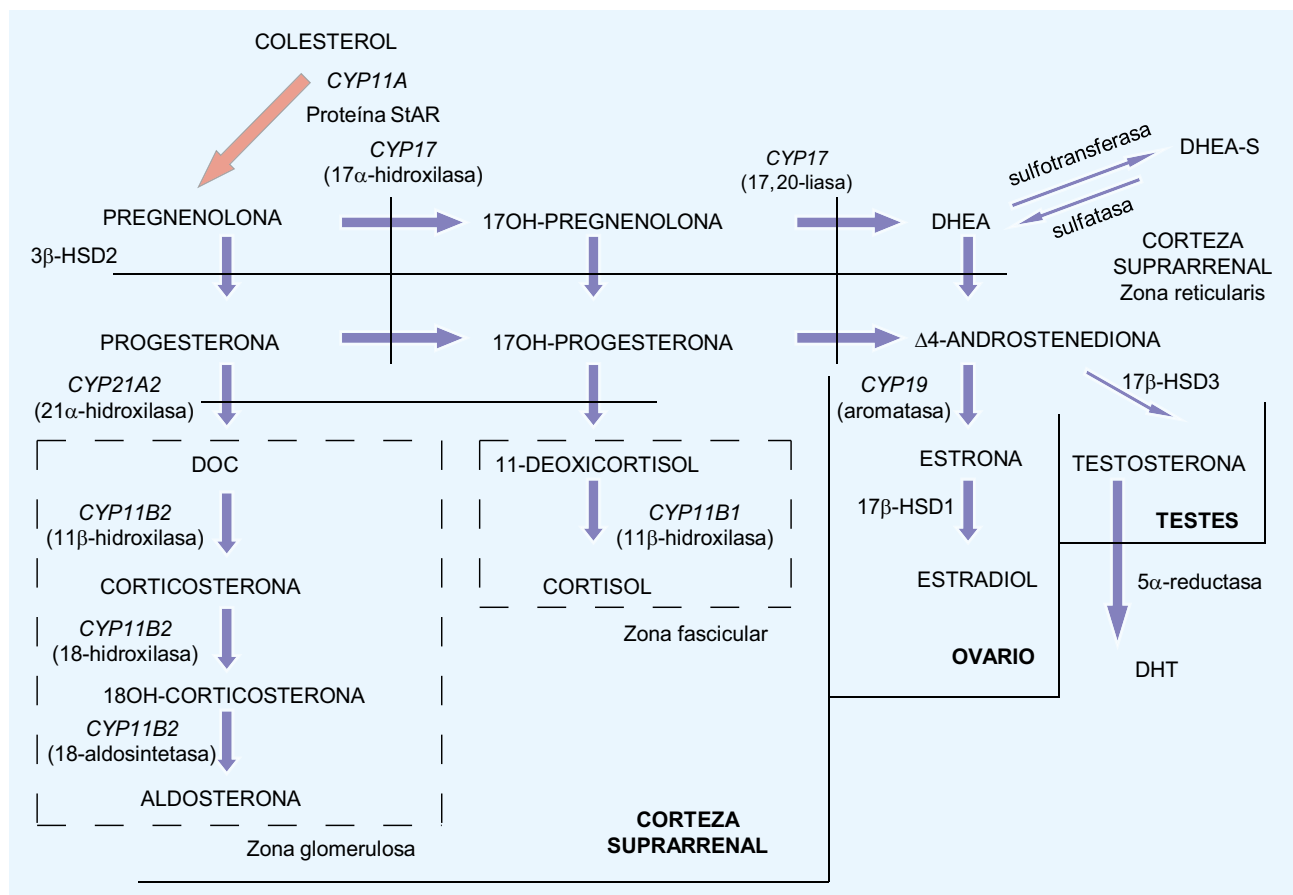


Figura 1. Síntesis de hormonas esteroideas a nivel suprarrenal, ovárico y testicular. Se detallan las enzimas esteroidogénicas y productos intermedios. 3 β -HSD2: 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; 17 β -HSD1: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; 17 β -HSD3: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3; 17OH-pregnenolona: 17-hidroxipregnenolona; 17OH-progesterona: 17-hidroxiprogesterona; 18OH-corticosterona: 18-hidroxicorticosterona; CYP11A: codifica la colesterol desmolasa; CYP11B1: codifica la 11 β -hidroxilasa; CYP11B2: codifica la aldosterona sintetasa; CYP17: codifica la 17 β -hidroxilasa/17,20-desmolasa; CYP19: codifica la aromatasa; CYP21A2: codifica la 21-hidroxilasa; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; DHT: 5 α -dihidrotestosterona; DOC: deoxicorticosterona; StAR: proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis.

Tabla I. Etiología del hiperandrogenismo en las diferentes etapas de la vida

Prenatal	Prepuberal
– Hiperplasia suprarrenal congénita del feto – Aumento de andrógenos de origen materno – Hiperplasia suprarrenal congénita – Tumores suprarrenales y ováricos – Fármacos (andrógenos, progestágenos) – Déficit de P-450 aromatasa	– Pubarquia prematura – Hiperplasia suprarrenal congénita – Tumores secretores de andrógenos – Síndrome de Cushing – Tumores de células germinales – Fármacos: valproico, danazol y oxcarbazepina
Lactantes	Adolescentes
– Hiperplasia suprarrenal congénita – Tumores secretores de andrógenos – Síndrome de Cushing	– Síndrome de ovario poliquístico – Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica – Tumores secretores de andrógenos – Síndrome de Cushing – Hiperprolactinemia – Obesidad y resistencia a la insulina – Tumores de células germinales – Acromegalia – Fármacos: valproico, danazol y oxcarbazepina

tumores, síndrome de Cushing, hipersecreción de hormona de crecimiento, fármacos u otros). En los niños prepuberales, el hiperandrogenismo refleja una producción excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales o las gónadas (Tabla I)⁽²⁾. A continuación, desarrollamos con más detalle la adrenarquia prematura, el SOP y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

Adrenarquia prematura

La adrenarquia es el aumento madurativo de la producción de andrógenos suprarrenales que, normalmente, comienza en la primera infancia.

Es la maduración de la zona reticular de las glándulas suprarrenales y suele comenzar a partir de los 6 años de edad.

Se caracteriza por un aumento de los niveles de DHEAS. La adrenarquia se manifiesta como vello púbico sexual que crece más largo, más oscuro y más rizado (es fotografiable). En las niñas, aparece inicialmente en labios mayores y, en varones, en escroto, suele aparecer antes que en axilas.

La adrenarquia prematura (AP) se define como la presencia de signos de adrenarquia antes de los 8 años en las niñas, y antes de los 9 años en los niños.

Es mucho más frecuente en niñas. La AP es una variante normal del desarrollo. Se diagnostica cuando su aparición es lentamente progresiva, aislada (es decir, sin otra evidencia de pubertad verdadera) y/o por otras manifestacio-

nes clínicas relacionadas con el aumento de andrógenos (p. ej., acné o aumento del olor corporal). A nivel analítico, se objetivan niveles de andrógenos suprarrenales (especialmente DHEAS) elevados para la edad cronológica, pero dentro del rango normal para el estadio de desarrollo puberal. Se asocia con mayor riesgo de obesidad, resistencia a la insulina y, posiblemente, cambios de ánimo y SOP. Entre el 5 % y 10 % de

las adrenarquias de aparición precoz se deben a trastornos virilizantes, siendo en la mayoría de los casos secundarios a una HSC, que se debe sospechar cuando ocurra un avance madurativo óseo marcado. La AP puede presentar también avance en la maduración ósea, pero menos llamativo⁽⁴⁾.

Síndrome de ovario poliquístico

El SOP es un trastorno de presentación heterogénea, cuyas manifestaciones pueden ser diferentes entre pacientes y en una misma paciente a lo largo de la vida. Es uno de los motivos de consulta más frecuentes de las adolescentes en las consultas de endocrinología. Su etiología es multifactorial y se implican factores genéticos y ambientales. La patogenia del síndrome está en discusión, aunque se piensa que es el resultado de un círculo vicioso entre hiperandrogenismo e hiperinsulinismo.

Las manifestaciones clínicas del SOP son: hirsutismo, irregularidades menstruales, acné, alopecia y, durante la etapa reproductiva, infertilidad. La *acantosis nigricans* puede aparecer como un signo de insulinoresistencia, aunque esta no debe ser utilizada para

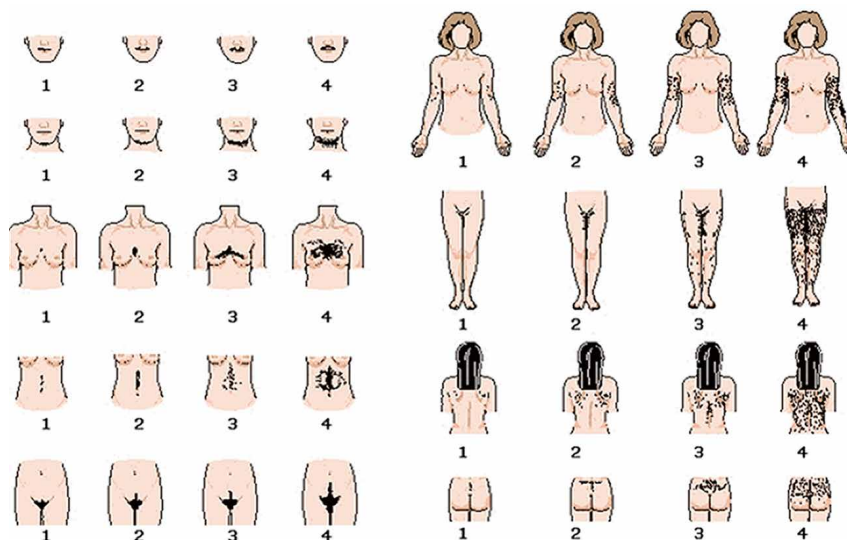


Figura 2. Escala de Ferriman-Gallwey modificada. Nueve regiones corporales (labio superior, mentón, tórax, abdomen superior, abdomen inferior, brazos, muslos, región superior de la espalda y región inferior de la espalda). Una puntuación superior a 8 en población española se considera patológica. Deben ser valoradas según la presencia de vello terminal de acuerdo con: 1 punto (mínima presencia); 2 puntos (superior a lo habitual, pero menor que en varones); 3 puntos (similar a un varón); 4 puntos (superior a lo habitual para un varón). Ausencia de vello terminal, puntúa 0. Para la adecuada valoración debe haber pasado, al menos, 3 meses desde la última depilación con láser o electrolisis, 4 semanas desde el uso de cera y 5 días desde el afeitado. Modificada de: Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update. 2010; 16: 51-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humup/dmp024>.

Tabla II. Diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) en adolescentes

Ciclos menstruales irregulares	
– Normal en el primer año postmenarquia, como parte de la transición puberal – De 1 a <3 años después de la menarquia: <21 o >45 días – 1 año después de la menarquia >90 días para 1 ciclo cualquiera – 3 años después de la menarquia: <21 o >35 días o <8 ciclos por año – Amenorrea primaria a los 15 años o >3 años tras la telarquia	
+	
Hiperandrogenismo bioquímico*	Hiperandrogenismo clínico
Testosterona total y libre	Hirsutismo
	Acné grave y caída del cabello [#]
No está indicada la realización de ecografía ginecológica ni la medición de hormona antimülleriana en adolescentes para el diagnóstico de SOP	

*Si la paciente está tomando la píldora anticonceptiva oral combinada y la evaluación de los andrógenos bioquímicos es imperativa, la píldora debe retirarse durante un mínimo de 3 meses y la anticoncepción debe gestionarse de otro modo durante este tiempo. Los niveles de andrógenos en las adolescentes de 12-15 años suelen alcanzar los valores adultos. [#]El acné y caída de cabello sin hirsutismo son predictores relativamente débiles de hiperandrogenismo.

el diagnóstico del SOP en las adolescentes.

El hirsutismo es el exceso de pelo terminal rígido en zonas dependientes de andrógenos. Refleja la interacción entre el exceso de andrógenos circulantes, la concentración local y la sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos. La valoración clínica se realiza con la escala de Ferriman-Gallwey modificada. Una puntuación, entre 4-6, debe utilizarse para detectar hirsutismo dependiendo de la etnia; en la raza caucásica, considerar punto de corte de 8, aunque en adolescentes no existen datos normalizados (Fig. 2)^(5,6).

Los criterios diagnósticos del SOP en las adolescentes son controvertidos; debe considerarse ante la presencia de ciclos menstruales irregulares junto con hirsutismo clínico o hiperandrogenismo bioquímico basado en la medición de los niveles de testosterona total y libre. (Tabla II). Otras investigaciones y/o características que no forman parte de los criterios para el diagnóstico de SOP en adolescentes son útiles para descartar otras condiciones que causen irregularidades del ciclo menstrual y/o hiperandrogenismo; y/o comorbilidades: hormona beta gonadotropina coriónica humana (si es sexualmente activa), LH, FSH, glucosa, insulina, función tiroidea, prolactina, cortisol, andros-

tenediona, DHEAS y 17-hidroxiprogesterona (17-OHP). Esta última es de gran utilidad para realizar el diagnóstico diferencial con HSC⁽⁵⁾. Si los niveles de andrógenos están muy por encima de los valores de referencia del laboratorio, deben considerarse otras causas de hiperandrogenemia distintas del SOP, como neoplasias ováricas y suprarrenales, HSC, síndrome de Cushing, causas iatrogénicas y síndromes de resistencia grave a la insulina. Sin embargo, algunas neoplasias secretoras de andrógenos solo se asocian a aumentos leves o moderados de los niveles de andrógenos. La historia clínica del momento de aparición y/o la rápida progresión de los síntomas es fundamental para evaluar la presencia de un tumor secretor de andrógenos (v. Algoritmo 1 al final del artículo)⁽⁶⁾.

El tratamiento de las adolescentes con SOP debe contemplar objetivos a corto y largo plazo. Resulta fundamental modificar el estilo de vida de las pacientes, insistiendo en cambios en sus hábitos de alimentación e incremento del ejercicio. El tratamiento farmacológico de elección para el control de los síntomas y signos del SOP son los anticonceptivos orales combinados (ACO), cuando las pacientes presentan irregularidades menstruales y/o hirsutismo, siendo de elección los que contienen etinilestradiol a dosis bajas (20-30 µg).

En los casos más severos, se podría valorar el uso de etinilestradiol 35 µg/ciproterona, el cual tiene mayor efecto antiandrógeno; sin embargo, habría que valorar el caso individual, debido a mayor riesgo de trombosis venosa y mayor riesgo metabólico⁽⁷⁾.

El efecto de los ACO sobre el ciclo menstrual y el acné es evidente en 1-3 meses, sobre el hirsutismo a los 6-9 meses. Para destruir los folículos afectados es necesario utilizar electrolysis o láser. No existen criterios aceptados para el uso de metformina, aunque este fármaco podría ser combinado con ACO para pacientes con SOP e hiperinsulinemia y obesidad, o en monoterapia cuando estén contraindicados los ACO.

Es fundamental motivar a las adolescentes con SOP y reforzar la importancia de la prevención de los factores de riesgo asociados al síndrome metabólico. Se aconseja revisar periódicamente el peso, tensión arterial, niveles de glucosa, lípidos y realizar una sobrecarga oral de glucosa cuando las pacientes presenten obesidad, *acantosis nigricans* e historia familiar de diabetes tipo 2⁽⁸⁾.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Introducción

Es un grupo de defectos genéticos autosómicos recesivos en la síntesis de cortisol. La alteración de la retroalimentación negativa del cortisol al hipotálamo y la hipófisis provocan elevaciones de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). El aumento de ACTH sobreestimula la esteroidogénesis suprarrenal, dando lugar a una acumulación de esteroides por encima del bloqueo enzimático, y cuando se mantiene, la elevación de ACTH promueve el agrandamiento de la glándula suprarrenal (de ahí el término HSC) (Fig. 3). Diversas mutaciones, en uno o más genes que codifican enzimas esenciales para la síntesis de cortisol (Fig. 1), conducen a un espectro de trastornos y determinan la gravedad de la enfermedad. En general, los defectos enzimáticos completos o casi completos dan lugar a una insuficiencia suprarrenal manifiesta, y se conocen como HSC "clásica". En las formas más leves de la enfermedad, también denominadas

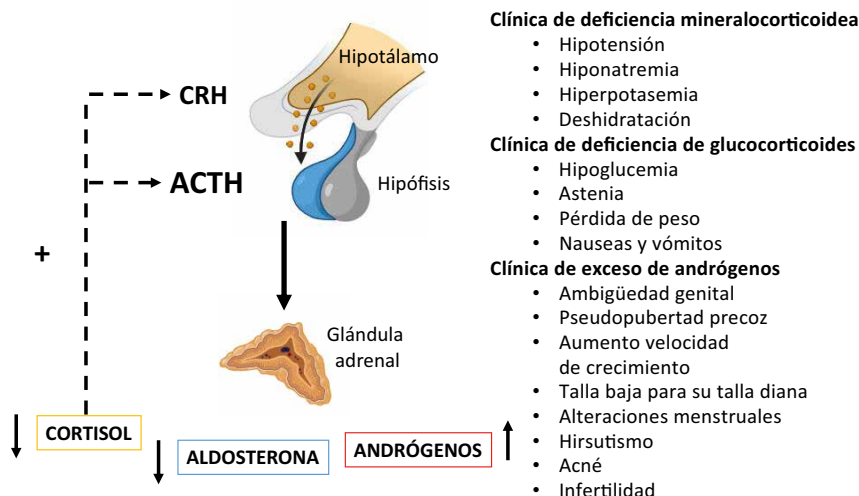


Figura 3. Hiperplasia suprarrenal congénita. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y síntomas principales debidos a una síntesis deficiente de mineralocorticoides y glucocorticoides y al exceso de andrógenos. ACTH: hormona adrenocorticotrópica; CRH: hormona liberadora de corticotropina.

HSC “de inicio tardío” o “no clásica” (HSCNC), los defectos enzimáticos son parciales⁽⁹⁾. Los programas de cribado estiman una incidencia de un caso por cada 14.000-18.000 nacimientos en sus formas graves y es extraordinariamente frecuente en sus formas leves en algunas zonas, 1:200 en el área mediterránea^(10,11).

Fisiopatogenia

La HSC está causada, en el 95 % de los casos, por mutaciones en *CYP21A2*, el gen que codifica la 21-hidroxilasa (21-OH) de esteroides suprarrenales (P450c21). El hecho de que sea la alteración más frecuente se debe a que el gen

CYP21A2 está situado en el brazo largo del cromosoma 6, dentro del locus del antígeno leucocitario humano (HLA) y adyacente a los genes del cuarto componente del complemento, una región en la que se producen frecuentes recombinaciones genéticas. Esta tendencia a la recombinación puede llevar a la formación de copias del gen que no funcionan correctamente. Por este motivo, la mayoría de los enfermos son frecuentemente heterocigotos compuestos⁽⁹⁾.

La 21-OH es esencial para la síntesis de dos hormonas en las glándulas suprarrenales: el cortisol y la aldosterona. Esta enzima convierte progesterona en deoxicorticosterona y 17-hidroxipro-

gesterona en 11-deoxicortisol, lo que culmina en la síntesis de aldosterona y cortisol, respectivamente. La severidad del compromiso de su función es la que determina la clínica, que se manifiesta en grados variables de déficit de cortisol y aldosterona. La producción insuficiente de cortisol provoca una pérdida de la retroalimentación negativa al sistema hipotálamo-hipófisis y una sobreproducción contrarreguladora de ACTH que, a su vez, impulsa una producción excesiva de 17-OHP y andrógenos⁽¹²⁾ (Fig. 3).

La segunda forma más frecuente de HSC, que supone el 3-5 % de las mismas, es debida a mutaciones en el gen *CYP11B1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 8, que codifica para 11β-hidroxilasa. Existen otros déficits mucho menos frecuentes que dan lugar a HSC. En la tabla III representamos las diferentes alteraciones, sus manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas. En este artículo nos centraremos en la deficiencia de 21-hidroxilasa, ya que es la forma más frecuente.

Formas clínicas de la deficiencia 21-hidroxilasa

La deficiencia de 21-OH da lugar a formas clásicas y no clásicas de HSC. La deficiencia clásica de 21-OH se subclasifica en las formas con pérdida salina (más grave) y en las formas virilizantes simples⁽¹³⁾. La relación genotipo/fenotipo es muy intensa, ya que la severidad

Tabla III. Características clínicas de las distintas formas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

Defecto enzimático	21-OH	11-beta	17-alpha	3BHSD	HSC lipoidea
Gen	<i>CYP21A2</i> *	<i>CYP11B1</i>	<i>CYP17</i>	<i>HSD3B2</i>	<i>StAR</i>
Genitales ambiguos	XX virilizada	XX virilizada	XY subvirilizado	XY subvirilizado	XY subvirilizado
Hipertensión	No	Sí	Grave con hipopotasemia	No	No
Mineralocorticoides	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Andrógenos	Alto	Alto	Bajo	Alto/Bajo	Bajo
Precursor de andrógenos elevado	17-OHP	DOC 11-deoxicortisol	DOC Pregnenolona. Progesterona	Pregnenolona 17-OH pregnenolona	Ninguno

11-beta: deficiencia de 11-beta-hidroxilasa; 17-alfa: deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; 21-OH: deficiencia de 21-hidroxilasa; 3BHSD: deficiencia de 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa; DOC: 11-deoxicorticosterona; StAR: proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis. *Síndrome CAH-X por afectación de genes contiguos de *CYP21A2* y *TNXB*, causa una forma HSC pierde sal y fenotipo Ehlers-Danlos. Modificada de: Anisowicz SK, Vogt KS. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Ann.* 2025; 54: e74-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3928/19382359-20241203-02>.

Tabla IV. Actividad residual de las mutaciones puntuales más frecuentes del gen de la 21-hidroxilasa y correlación genotipo-fenotipo

<i>Mutación</i>	<i>Nomenclatura</i>	<i>Localización CYP21A2</i>	<i>Actividad residual (%)^a</i>	<i>Forma clínica^b</i>
Pro30Leu	c.92C>T (p.Pro31Leu)	Exón 1	30-60	NC
Val281Leu	c.844G>T (p.Val282Leu)	Exón 7	20-50	NC
Pro453Ser	c.1360C>T(p.Pro454Ser)	Exón 10	20-50	NC
Ile72Asn	c.518T>A (p.Ile173Asn)	Exón 4	3-7	VS
Arg426His	c.1280G>A (p.Arg427His)	Exón 10	1-5	VS/PS
Arg356Trp	c.1069C>T (p.Arg357Trp)	Exón 8	2	PS/VS
i2 splice	c.293-13 A/C>G	Intrón 2	<2	PS/VS
Gln318X	c.955C>T (p.Gln319X)	Exón 8	0	PS
Cluster ex6	c.[701T>A;713T>A;719T>A] (p.Ile237Asn;Val238Glu;Met240Lys)	Exón 6	0	PS
InsT	c.923dupT (p.Leu308PhefsX6)	Exón 7	0	PS
Delección de 8 pb en el exón	c.323-339del	Exón 3	0	PS

Del: delección; *Ins:* inserción; *NC:* no clásica; *PS:* pérdida salina; *VS:* virilizante simple.

^aActividad in vitro según estudios publicados. Las mutaciones leves, actividad enzimática entre 20-50 %; y en las formas graves, actividad residual <7 %.

^bForma clínica (PS, VS, NC). Mutaciones graves que, en homocigosis o en heterocigosis compuesta, dan lugar a formas clásicas y que, en heterocigosis con mutaciones leves, pueden presentarse en formas no clásicas.

de los signos clínicos depende del grado de déficit enzimático determinado por el tipo de afectación molecular derivada de ambos alelos (Tabla IV)⁽¹⁴⁾.

Forma clásica con pérdida salina

Es la forma más grave de la enfermedad; representa el 65-75 % de los casos de la forma clásica.

Aparece en los casos con mutaciones graves, que dan lugar a la ausencia de cortisol y aldosterona. Las manifestaciones clínicas aparecen en los primeros días-semanas de vida de manera progresiva. Se caracteriza por rechazo de la alimentación, ausencia de ganancia ponderal y vómitos. Cursa con: acidosis metabólica hiponatémica e hipopotasémica, hipoglucemia y actividad de renina plasmática (ARP) elevada.

El exceso de secreción suprarrenal de andrógenos no afecta a la diferenciación de los genitales externos en el varón. Sin embargo, el hiperandrogenismo en las niñas produce una virilización de los genitales externos que lleva a la aparición de genitales ambiguos. Estas niñas pueden ser erróneamente identi-

ficadas como varones con criptorquidia bilateral, siendo la causa más frecuente de alteración de la diferenciación sexual en el recién nacido con cariotipo 46,XX. El grado de virilización de los genitales externos puede evaluarse según el estadije de Prader, en el que 0 indica genitales externos femeninos típicos sin clitoromegalia y 5 denota una virilización completa (Fig. 4)^(12,13).

Forma clásica virilizante simple

Esta forma clínica se presenta en el 25-35 % de los casos de la forma clásica, y se caracteriza por un déficit en la síntesis de cortisol y un exceso en la producción de andrógenos suprarrenales.

A diferencia de la forma pierde sal, la síntesis de aldosterona no está tan gravemente alterada. Aproximadamente,

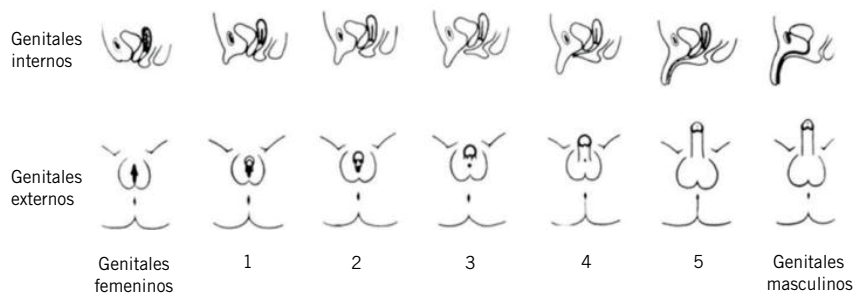


Figura 4: Estadificación de Prader. Estadio 0: genitales externos femeninos normales. Estadio 1: clítoris ligeramente aumentado de tamaño y orificio vaginal normal. Estadio 2: clítoris ligeramente aumentado de tamaño, orificio vaginal reducido con orificio uretral separado y fusión labial posterior. Estadio 3: genitales atípicos con clitoromegalia, con un solo seno urogenital y fusión casi completa de los labios. Estadio 4: genitales atípicos con escroto vacío y clitoromegalia en forma de falo masculino, fusión posterior completa de los labios menores y apertura del seno urogenital cerca de la base del clítoris. Estadio 5: virilización masculina completa, con pene, fusión completa de los pliegues labiales, uretra con un solo orificio en el glande del pene; el escroto está formado normalmente pero vacío.

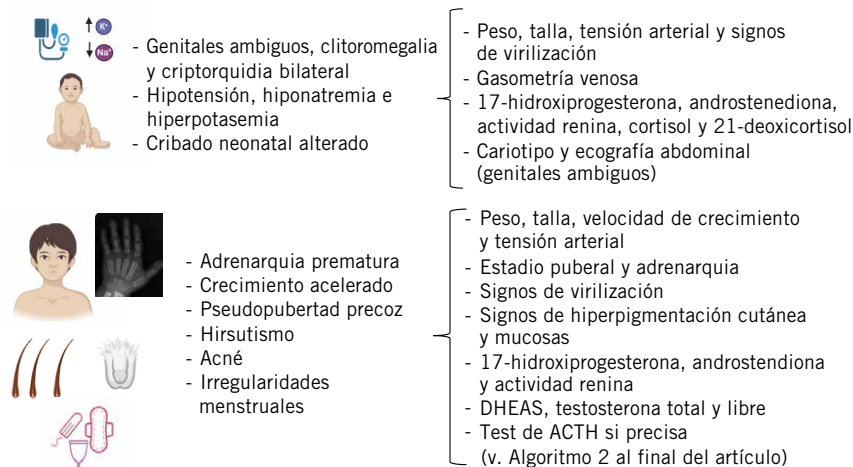


Figura 5. Sospecha y evaluación clínica de hiperplasia suprarrenal congénita.
 ACTH: hormona adrenocorticotrópica; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

un 10 % puede presentar riesgo de pérdida de sal en situaciones de estrés físico importante, como enfermedad intercurrente con fiebre, traumatismos y cirugía. La diferencia entre esta forma clínica y la forma pierde sal no es nítida y existen distintos grados intermedios.

Si no se tratan, los individuos de ambos sexos desarrollarán signos crecientes derivados del exceso androgénico durante la infancia (p. ej.: piel grasa, acné, pubarquia de aparición precoz); las mujeres pueden presentar una hipertrofia progresiva del clitoris y los hombres crecimiento exagerado del pene, conociéndose como pseudopubertad precoz por la presencia de signos de virilización en ausencia de activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG). La aceleración de la velocidad de crecimiento puede no ser detectada inicialmente, ya que no suele aumentar antes de los 1-1,5 años. La aceleración del crecimiento, ya acompañada de avance de la maduración ósea, puede resultar en una talla baja adulta. En ocasiones, si se activa el eje HHG, puede aparecer un cuadro de pubertad precoz central. La pubertad precoz central precedida de una pubertad precoz periférica o pseudopubertad precoz se denomina pubertad precoz mixta, combinada o secundaria^(13,15,16).

Forma no clásica

Esta forma clínica es la más frecuente, y se caracteriza por un exceso en la producción de andrógenos suprarrenales.

Las variantes patogénicas asociadas con la forma no clásica no suelen alterar

la síntesis de cortisol de forma clínicamente relevante, ni de aldosterona.

El espectro de síntomas en el momento del diagnóstico está relacionado con la edad. Los síntomas no son evidentes al nacer, sino que se desarrollan con el tiempo (de ahí que la forma no clásica del déficit de 21-OH sea también denominada forma de aparición tardía). En niños menores de 10 años, la adrenarquia de aparición precoz es lo más frecuente. Las adolescentes y mujeres adultas suelen presentar acné, hirsutismo, clitoromegalia, menstruaciones irregulares o problemas de fertilidad. Los síntomas de la forma no clásica en el momento de la presentación pueden ser indistinguibles de los asociados a la adrenarquia o el SOP. Los varones con la forma no clásica suelen diagnosticarse en menor medida que las mujeres, debido a que los síntomas de exceso de andrógenos no suelen llamar la atención de los padres y/o de los médicos⁽¹³⁾.

Diagnóstico

Cribado neonatal

El principal objetivo de los programas de cribado neonatal es detectar los casos graves y prevenir así las crisis suprarrenales y las muertes en el periodo neonatal, sobre todo en niños varones en los que la deficiencia de 21-OH no es clínicamente visible, ya que los genitales externos no son atípicos. Además de la reducción de la mortalidad, los beneficios secundarios del cribado incluyen la reducción de asignación incorrecta de sexo en las niñas, reducción de problemas

de aprendizaje secundarios a la crisis pierde sal (el cerebro puede sufrir daños ante una situación de hiponatremia grave e hipotensión); y en las formas virilizantes simples, evitar la aparición de síntomas del hiperandrogenismo, asegurando así con el tratamiento, un adecuado crecimiento y desarrollo^(10,13).

La detección precoz de 21-OHD se basa en la medición de 17-OHP sobre la muestra de sangre seca extraída a las 48 horas de vida del recién nacido en España. Los valores de normalidad de la 17-OHP varían para cada laboratorio y se estratifican según sexo, edad gestacional y peso al nacer. Se consideran patológicos valores superiores al percentil 98⁽¹⁷⁾. Niveles elevados de renina son sugestivos de deficiencia mineralocorticoidea.

Estudio ante una sospecha clínica en edades posteriores

Ante la sospecha clínica de HSCNC (Fig. 5), se deben medir los niveles de 17-OHP a primera hora de la mañana, ya que sus concentraciones siguen el ritmo circadiano de la CRH. En las mujeres, las muestras deben tomarse durante la fase folicular del ciclo menstrual, ya que sus concentraciones son ligeramente superiores durante el periodo periovulatorio y la fase lútea. Concentraciones de 17-OHP a primera hora de la mañana, inferiores a 2 ng/mL en niños, podrían excluir la HSC. Sin embargo, un 10 % de pacientes con HSCNC presentan cifras inferiores a 2 ng/mL; por lo que, si la sospecha es alta, se deberá realizar el test de estimulación con ACTH⁽¹⁸⁾ (v. Algoritmo 2 al final del artículo).

El estudio genético no se utiliza como herramienta diagnóstica de primera línea. Se realizará posteriormente al paciente y a los progenitores para consejo genético⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

El tratamiento de las formas clásicas de HSC se basa en el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides. En los niños con HSC no clásica, está indicado el tratamiento con glucocorticoides para el control del exceso de andrógenos, solo cuando muestren signos marcados de virilización, crecimiento acelerado y avance en maduración ósea que comprometa la talla final^(10,13) (Tabla V).

Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides

El objetivo del tratamiento oral sustitutivo con glucocorticoides es imitar el ritmo circadiano de secreción del cortisol y suprimir el exceso de andrógenos. Se utilizan dosis suprafisiológicas para inhibir el eje ACTH-CRH, siendo para ello la dosis mayor que en otras formas de insuficiencia suprarrenal.

La hidrocortisona es el glucocorticoide recomendado en lactantes, niños y adolescentes (hasta alcanzar la talla final), ya que es el que menos efecto deletéreo tiene a nivel del crecimiento. Actualmente, los fármacos disponibles en España son los comprimidos de hidrocortisona de 20 mg o, en su defecto, cápsulas de hidrocortisona o solución de hidrocortisona preparadas en farmacia para proporcionar dosis bajas. Sin embargo, estas preparaciones comportan un riesgo de variabilidad de dosis. Se recomienda tomar la HC previo a las comidas, dado que la ingesta retrasa su pico de absorción. Se prefiere imitar el ritmo circadiano, administrando la dosis de hidrocortisona más alta por la mañana, pero la dosis debe individualizarse. Una vez finalizado el crecimiento, glucocorticoides de acción más prolongada, como la prednisona,

pueden ser utilizados, especialmente si existe mala adherencia.

En Europa está aprobado el uso de Alkindi®, que son cápsulas granuladas de hidrocortisona a dosis bajas. Las cápsulas disponibles son de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg. Su uso está aprobado desde el periodo neonatal hasta los 18 años. Se administra abriendo la cápsula y poniendo el granulado en la lengua del niño o bien en una cuchara. En los últimos años se han realizado ensayos clínicos en pacientes con HSC, utilizando formulaciones de hidrocortisona de liberación modificada, cuyo objetivo es replicar el ritmo circadiano del cortisol y suprimir el pico de ACTH nocturno que conlleva el exceso de andrógenos en HSC⁽¹⁹⁾. La FDA (*Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y Medicamentos) ha aprobado, recientemente, crinecerfont en cápsulas y solución oral para pacientes con HSC clásica mayores de 4 años. Crinecerfont es un antagonista selectivo del receptor del factor liberador de corticotropina de tipo 1 (CRF1R). Esto reduce el exceso de ACTH, lo que permite reducir la dosis de corticoides, un mejor control de la enfermedad y disminuir los efectos adversos secundarios⁽²⁰⁾.

Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides

La fludrocortisona es un mineralocorticoide sintético que se administra durante toda la vida a pacientes con la forma pierde sal para compensar la deficiencia de aldosterona. Sin embargo, los pacientes con la forma virilizante simple pueden beneficiarse del tratamiento con fludrocortisona, ya que permite reducir la dosis de glucocorticoides. Lactantes con déficit clásico de 21-OH necesitan dosis relativamente elevadas de fludrocortisona de 0,1-0,2 mg/día, además de suplementos de cloruro sódico durante el primer año de vida, debido a la resistencia fisiológica a los mineralocorticoides. La suplementación con sodio suele necesitarse hasta que la alimentación complementaria la sustituya^(13,19,21).

Monitorización

Los niños menores de 18 meses deben ser controlados, al menos, cada 3 meses, mientras que los niños mayores deben ser controlados cada 4 a 6 meses o con mayor frecuencia tras un cambio en la dosificación.

- *Ajuste de glucocorticoides:* el intervalo objetivo sugerido para los niveles de 17-OHP es variable, aconsejándose valores entre 4-12 ng/mL (medir a primera hora de la mañana antes de la toma de la medicación) y conseguir niveles de androstenediona en rango normal para la edad. El objetivo no será normalizar los valores de 17-OHP debido al riesgo de sobredosificación de corticoides que puede dar lugar a un síndrome de Cushing iatrogénico. Si hay buen control, buscar siempre la dosis mínima eficaz⁽¹⁵⁾.
- *Ajuste de mineralocorticoides:* este tratamiento requiere un control de electrolitos, ARP y tensión arterial. El objetivo será presentar niveles de renina bajos-normales sin que presenten hipertensión arterial⁽¹⁰⁾.

El ajuste de dosis, además de tener en cuenta los valores del laboratorio, se hará de acuerdo con las necesidades clínicas del paciente. En cada visita hay que: tomar datos antropométricos, velocidad de crecimiento, niveles de energía a lo largo del día, calidad del sueño, valoración puberal, valoración de presencia de adrenarquía y/u olor

Tabla V. Terapia sustitutiva en hiperplasia suprarrenal congénita

Fármaco	Dosis	Pauta
Hidrocortisona	20-30 mg/m ² /día: neonato forma pierde sal [^] 8-12 mg/m ² /día: lactantes 10-15 mg/m ² /día: niños 10-17 mg/m ² /día: adolescentes *6-12 mg/m ² /día: formas no clásicas	3 o 4 veces al día
Fludrocortisona	0,05-0,2 mg**	1 o 2 veces al día
Cloruro sódico C1Na 20 % 1 ml = 3,4 mEq Na	17-34 mEq/día en el primer año (4-8 mEq/kg/día)	Repartido en las tomas

[^]Si inestabilidad, administrar bolo de hidrocortisona 5-10 mg/kg seguido de infusión de 25 mg iv en 24 horas junto con tratamiento de soporte de las alteraciones hidroelectrolíticas; una vez estabilizado, pasar a 20-30 mg/m²/día con posterior descenso progresivo.

*Indicado en los casos con clínica importante de virilización y/o avance madurativo en edad ósea. **En el primer año de vida, dosis de fludrocortisona más altas que en los niños mayores: 0,1-0,2 mg/día. Dosis superiores a 0,1 mg, se recomienda dividir en dos dosis.

$$\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{(\text{peso kg} \times \text{talla cm})}{3.600}}$$

Tabla VI. Tratamiento médico en situaciones de estrés

Situación	Fármaco	Frecuencia	Otras
Procesos infecciosos leves (fiebre >38°)	Duplicar dosis habitual	6 horas	– Hidratación abundante
Procesos infecciosos graves (fiebre >39°)	Triplicar dosis habitual	6 horas	– Asegurar adecuada ingesta de hidratos de carbono simples y complejos
Vómitos* y/o diarrea	Triplicar dosis habitual	6 horas	
Procedimientos mayores quirúrgicos	Bolo 50-100 mg/m ² (máx. 100 mg) previo Seguido de una infusión de hidrocortisona continua de 100 mg/m ² (máx. 200 mg) durante 24 horas o hidrocortisona iv 100 mg/m ² /día (máx. 200 mg) cada 6 horas		– Volver a la dosis habitual a los 1-2 días de la recuperación**
Procedimientos menores quirúrgicos con sedación	Bolo 50 mg/m ² (máx. 100 mg) previo o triplicar primera dosis previo. Posterior, volver a dosis habitual		
Procedimientos menores quirúrgicos sin sedación	Dosis habitual		
Procesos dentales	Dosis habitual (puede ser necesario duplicar la dosis previa al procedimiento en los casos de cirugía dental)		
Otras situaciones de estrés: exámenes, ejercicio de alta intensidad...	Dosis habitual Algunos pacientes precisan una dosis extra (suele ser 2,5 mg) en determinadas situaciones		
Crisis adrenal	Bolo 50-100 mg/m ² (máx. 100 mg) previo Seguido de una infusión de hidrocortisona continua de 100 mg/m ² (máx. 200 mg) durante 24 horas o hidrocortisona iv 100 mg/m ² /día (máx. 200 mg) cada 6 horas. A las 24 horas reducir a la mitad		

*Repetir la dosis oral si se producen vómitos en el plazo de 1 hora de la medicación. Si reaparecen los vómitos, administrar por vía parenteral hidrocortisona (niños 50-100 mg/m²). Preescolares: 25 mg; escolares: 50 mg; adolescentes: 100 mg iv/im.

**El descenso será progresivo a su dosis habitual en las siguientes 24-48 horas.

apocrino. Se recomienda la realización de edad ósea a partir de los 2-3 años de vida de manera anual^(13,15).

Tratamiento de las crisis suprarrenales

Se recomienda la dosificación de estrés para la prevención de crisis suprarrenales en pacientes con HSC clásica. Se han descrito casos de crisis adrenal en pacientes con HSCNC en tratamiento con corticoides, en el contexto de supresión iatrogénica del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal; se podría considerar la dosificación de estrés de estos pacientes. En aquellos pacientes con HSCNC sin tratamiento, considerar tratamiento de estrés en situaciones de enfermedad grave, cuando se hubiera objetivado un cortisol por debajo de 14 a 18 µg/dL en una prueba de ACTH.

La crisis suprarrenal se desencadena con mayor frecuencia por enfermedades infecciosas. Se aconseja aumentar las dosis de hidrocortisona en caso de enfermedades infecciosas

y otras situaciones de estrés en torno a 20-30 mg/m²/día (Tabla VI). El uso de hidrocortisona 100 mg para inyección intramuscular se debe prescribir con instrucciones de uso domiciliario si no se tolera la medicación oral durante episodios de estrés importante (p. ej., enfermedad febril con vómitos), especialmente para pacientes que residen lejos de centros médicos^(15,21).

La dosis de fludrocortisona no se debe duplicar; se dejará la misma dosis durante los procesos intercurrentes. Se suspenderá en los casos en los que se administren altas dosis de hidrocortisona iv (cirugía o crisis adrenal), debido a que la actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona es capaz de sustituir a la de la fludrocortisona⁽¹⁹⁾.

Complicaciones a largo plazo

Las complicaciones debidas al tratamiento crónico con corticoides más destacadas son la afectación de la salud

ósea y las alteraciones metabólicas. Los pacientes con HSC tienen mayor riesgo de presentar síndrome metabólico, obesidad, dislipemia, alteración del metabolismo glucémico, hipertensión y tromboembolismo, entre otros^(10,13,15). Es importante remarcar que la exposición temprana a niveles altos de andrógenos y glucocorticoides, característicos de la HSC, podría influir en el desarrollo y la función cerebral, pudiendo tener un impacto deletéreo sobre la salud mental de los pacientes⁽¹⁹⁾. Al llegar a la etapa adulta, los pacientes con HSC pueden presentar problemas de fertilidad secundarios al exceso de andrógenos.

En los varones con HSC forma clásica, la presencia de restos suprarrenales ectópicos testiculares (TARTs) puede generar una obstrucción mecánica de los túbulos seminíferos con azoospermia y fibrosis peritubular irreversible. Los TARTs son tumores benignos por hiperplasia de células adrenales ectópicas presentes en el testículo, secundarios a la

acción estimulante de la ACTH. Se recomienda la realización de ecografía testicular en varones con HSC forma clásica cada 1-2 años a partir de la adolescencia (el riesgo de presentarlos aumenta a partir de los 10 años), no estando claramente protocolizada la frecuencia de su cribado⁽¹⁰⁾. La optimización del tratamiento médico de la HSC contribuye a su mejora y a favorecer la fertilidad.

Función del pediatra de Atención Primaria

El papel del pediatra de Atención Primaria es fundamental en la detección precoz de los trastornos hiperandrogénicos. El diagnóstico es clínico y basado en el conocimiento de la normalidad del crecimiento y desarrollo puberal de la población pediátrica, conceptos que no son siempre fáciles de interpretar y que están influenciados por factores genéticos y ambientales. Es fundamental su papel en la prevención y tratamiento de la obesidad infantil, ya que esta se asocia a adelantos puberales, a pubarquia prematura y a SOP de presentación en la adolescencia.

El SOP es causa potencial de problemas en las jóvenes, no solo físicos, sino también psicológicos. Por ello, es importante que los médicos presten atención a las quejas de las adolescentes, implicándose así en la sospecha diagnóstica del SOP. Respecto a la HSC, es importante que el médico de Atención Primaria conozca esta enfermedad, conocer la importancia de ajustar la medicación en las situaciones de estrés, evitando así las crisis adrenales, además de las complicaciones a largo plazo que pueden presentar estos pacientes.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Roldán MB, Witchel SF. Hyperandrogenism in children and adolescents. En: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology. Mechanisms, manifestations, and management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; p. 360-75.

2. Roldán Martín MB, Martín Frías M, Alonso Blanco M. Hiperandrogenismo. *Pediatr Integral*. 2015; 7: 498-508. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2015-09/hiperandrogenismo/>.
3. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am*. 2021; 105: 1099-116. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2021.06.008>.
- 4.** Rosenfield RL. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev*. 2021; 42: 783-814. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab009>.
5. Peña AS, Codner E, Witchel S. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12: 1931. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081931>.
6. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108: 2447-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAD463>.
7. Forslund M, Melin J, Alesi S, Piltonen T, Romualdi D, Tay CT, et al. Different kinds of oral contraceptive pills in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2023; 189: S1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/EJENDO/LVAD082>.
8. Roldán Martín MB, Corredor Andrés B. Síndrome de ovario poliquístico en la adolescente. *Pediatr Integral*. 2020; 5: 258-67. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2020-07/sindrome-de-ovario-poliquistico-en-la-adolescente/>.
9. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021; 50: 151-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2020.10.008>.
- 10.** 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/JC.2018-01865>.
11. Ezquieta Zubizaray B, Llorente Martín E. Bases genéticas de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Pediatr Integral*. 2024; 5: 326-37. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2024-07/bases-geneticas-de-la-hiperplasia-suprarrenal-congenita/>.
12. Rodríguez Sánchez A, Sanz Fernández M, Echeverría Fernández M. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *Pediatr Integral*. 2015; 7: 488-97. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2015-09/hiperplasia-suprarrenal-congenita-por-deficit-de-21-hidroxilasa/>.
- 13.** Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2023; 401: 227-44. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01330-7).
14. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JJ, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2017; 87: 116.e1-e10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.ANPEDI.2016.12.002>.
15. van der Grinten HLC, Speiser PW, Faisal Ahmed S, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*. 2021; 43: 91. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAB016>.
16. Uslar T, Olmos R, Martínez-Aguayo A, Baudrand R. Clinical Medicine Clinical Update on Congenital Adrenal Hyperplasia: Recommendations from a Multidisciplinary Adrenal Program. *J Clin Med*. 2023; 12: 3128. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm12093128>.
17. Sanz Fernández M. Experiencia de un centro de referencia: protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2024; 15: 15-21. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.876>.
18. Bello R, Leventhal Y, Lazar L, Shalitin S, Tenenbaum A, Phillip M, et al. Basal 17-hydroxyprogesterone cannot accurately predict nonclassical congenital adrenal hyperplasia in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2017; 106: 155-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/APA.13630>.
- 19.** Nordenström A, Falhammar H, Lajic S. Current and Novel Treatment Strategies in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2023; 96: 560-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000522260>.
20. Sarafoglou K, Kim MS, Lodish M, Felner EI, Martinerie L, Nokoff NJ, et al. Phase 3 Trial of Crinicerfont in Pediatric Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med*. 2024; 391: 493-503. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2404655>.
21. Anisowicz SK, Vogt KS. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Ann*. 2025; 54: e74-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3928/19382359-20241203-02>.

Bibliografía recomendada

- Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2023; 401: 227-44. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01330-7).

Hace una revisión sencilla y clara de la enfermedad.

- 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/JC.2018-01865>.

Última guía de la Sociedad de Endocrinología. De utilidad para el diagnóstico, tratamiento y monitorización de estos pacientes.

- Nordenström A, Falhammar H, Lajic S. Current and Novel Treatment Strategies in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2023; 96: 560-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000522260>.

Repaso claro sobre el tratamiento de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.

- Rosenfield RL. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev.* 2021; 42: 783-814. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab009>.

Revisión detallada sobre la adrenarquia prematura, motivo frecuente de consulta en Atención Primaria.

Caso clínico

Avisan del centro de cribado neonatal por cifras de 17-OH progesterona de 402 nmol/L en un varón de 7 días. Avisamos por teléfono a la familia para que acuda a consulta para evaluar al paciente.

Antecedentes personales: embarazo controlado. Ecografías realizadas y sin sospecha de malformaciones. Diabetes gestacional materna en tratamiento con dieta. Edad gestacional: 42 + 5 semanas. Peso: 3.495 g (p39, -0,28 DE). Longitud: 50 cm (p22, -0,79 DE). Perímetro cefálico: 36 cm (p60, 0,26 DE).

Antecedentes familiares: padres sanos consanguíneos (primos hermanos).

Exploración física: 7 días de vida. Peso: 3,01 kg (p13, -1,13 DE). Pérdida ponderal de 400 g (-14 %) respecto al peso recién nacido. Longitud: 50,6 cm (p45, -0,14 DE). IMC: 11,76 % (p9, -1,4 DE). Perímetro cefálico: 36 cm (p77, 0,75 DE). Tensión arterial: 96/57 (p67). Buen estado general. Normohidratado y normoperfundido. Tinte icterico hasta raíz de miembros. No hiperpigmentación areolar. Testes en bolsas. Pene normal.

Analítica sanguínea: bioquímica: glucosa: 84 mg/dL (50-80); sodio: 130,1 mmol/L (128-147); potasio: 6,8 mmol/L (3,6-6,1); cloro: 91,6 mmol/L (95-116).

Gasometría: pH: 7,40; pCO₂: 37 mmHg; HCO₃: 22,7 mmol/L; exceso bases: -1,5. Hormonas: testosterona: 2,86 ng mL (1,42-9,22); globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG): 76,1 nmol/L (13,5-71,4); testosterona libre calculada: 126,16 pmol/L (250-700); 17 OH progesterona: >20 ng/mL; delta-4-androstenediona: >10 ng/mL; dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS): 98,9 microg/dL (5-400); ACTH: 278,50 pg/mL (7,20-63,30); renina actividad (angiotensina) plasma: >6 ng/mL/h.

Se canaliza vía y, dada la estabilidad hemodinámica, se administra hidrocortisona 23 mg/m²/día iv, dividida en 4 dosis y fludrocortisona 0,05 mg vo al día y aportes de ClNa 20 % 1 ml en las tomas (equivalente a 4 mEq/kg/día).

Permanece ingresado para monitorización y explicación del manejo de la enfermedad.

Al mes, se reduce de manera progresiva la dosis de hidrocortisona a 13 mg/m²/día y se aumenta la fludrocortisona a 0,1 mg/día.

Estudio molecular del gen CYP21A: mutación en homocigosis en el gen que codifica la enzima 21-hidroxilasa: c.290-13A/C>G / c.290-13A/C>G (i2 splice), responsable de hiperplasia suprarrenal congénita con actividad enzimática inferior al 1 %.



Aniversario

Pediatría Integral

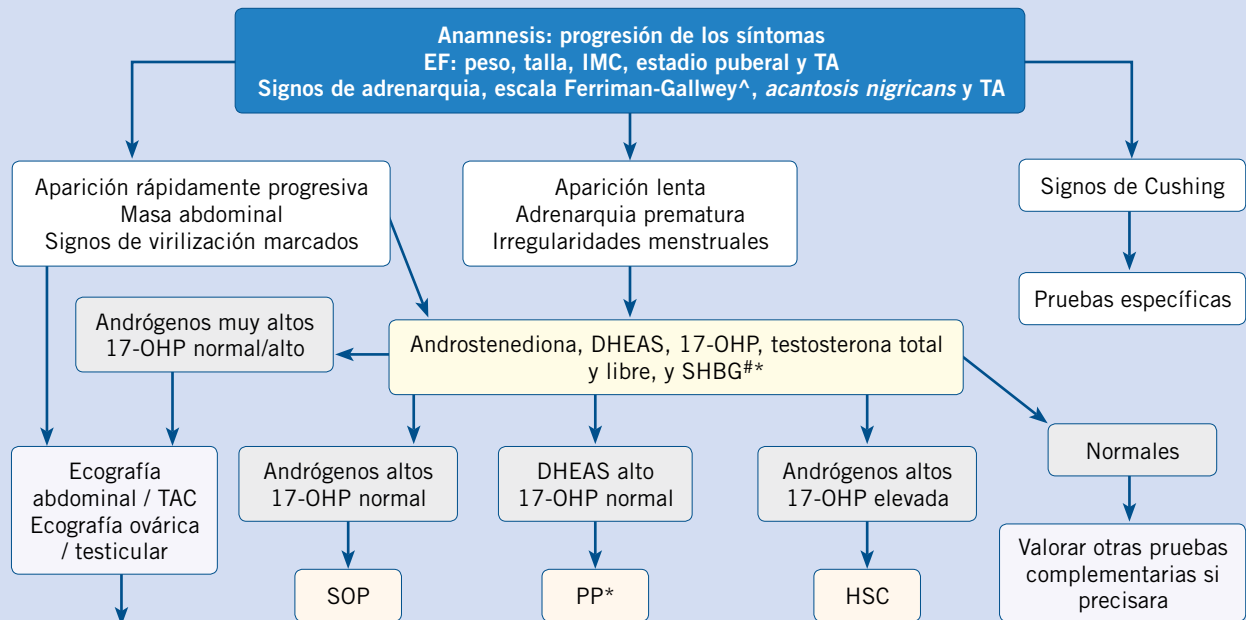


Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

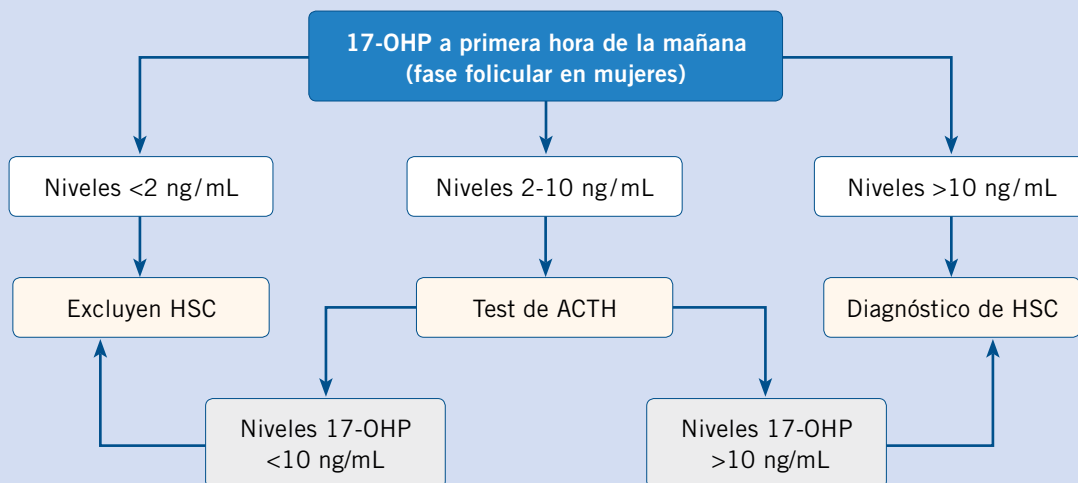
Algoritmo 1. Algoritmo diagnóstico del hiperandrogenismo



17-OHP: 17OH-progesterona; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; EF: exploración física; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; IMC: índice de masa corporal; PP: pubarquia prematura idiopática; SOP: síndrome de ovario poliquístico; TA: tensión arterial. ^Ferriman-Gallwey modificada. #Realizar a primera hora de la mañana y en fase folicular del ciclo.

*Solicitar edad ósea si no ha completado desarrollo puberal. En el paciente con pubarquia prematura, andrógenos normales y edad ósea muy adelantada, plantear test funcionales para descartar HSC.

Algoritmo 2. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita



17-OHP: 17OH-progesterona; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita. Los niveles de 17-OH (17-hidroxiprogesterona) medidos por inmunoensayo.

*Si la sospecha clínica es alta, se deberá plantear test de ACTH.

Modificado de: 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/JC.2018-01865>.



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Hiperandrogenismo e hiperplasia suprarrenal congénita

9. Un lactante varón de 7 días es llevado al Servicio de Urgencias por letargo y rechazo de alimentación. Los resultados del cribado neonatal están pendientes. En la analítica sanguínea destaca acidosis metabólica con hiponatremia e hiperpotasemia. ¿Cuál de las siguientes PRUEBAS adicionales se debe considerar para este paciente?
- Nivel de cortisol sérico en 24 horas.
 - Cariotipo.
 - 17-OH progesterona, androstenediona, actividad de renina, cortisol y hormona adrenocorticotropa (ACTH).
 - Nivel de sodio en orina.
 - Ecografía renal.
10. Se diagnostica de hiperplasia renal congénita clásica a una recién nacida y se inicia tratamiento. Al hablar con los padres sobre las complicaciones a largo plazo a pesar del tratamiento, ¿cuál es una posible COMPLICACIÓN?
- Cardiopatía hipertrofica.
 - Hipertransaminasemia.
 - Cáncer de mama.
 - Disminución de la densidad mineral ósea.
 - Cardiopatía dilatada.
11. Una chica de 14 años acude a su clínica de tarde, con menstruaciones irregulares desde la menarquia a los 11 años. A la exploración, presenta obesidad, *acantosis nigricans*, vello facial y en línea alba. Ante la patología que sospecha, ¿cuál sería la PRUEBA de elección?
- LH, FSH, estradiol, testosterona total y libre.
 - Nivel de 17-OHP, testosterona total y libre, androstenediona, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) en suero por la mañana en la primera fase del ciclo.
 - Nivel de 17-OHP, testosterona total y libre, androstenediona, DHEAS en suero por la mañana justo antes de la siguiente menstruación.
 - Nivel de 17-OHP en suero por la mañana en cualquier momento del ciclo.
 - Ecografía ginecológica.
12. Una niña de 6 años acude a revisión del niño sano. Nació a término, sin complicaciones. El cribado neonatal, realizado en la primera semana de vida, fue normal. No hay antecedentes personales ni familiares de interés. Usted observa que se encuentra en el percentil 90 de estatura a pesar de presentar una talla diana de 150 cm. En la exploración física se observa vello axilar y vello púbico. Se solicitan pruebas complementarias, observando que tiene una edad ósea de 9 años y niveles elevados de 17-OHP. ¿Cuál de las siguientes PRUEBAS confirma la patología que usted sospecha?
- Test de estimulación con hormona adrenocorticotrópica (ACTH).
 - Cariotipo.
 - Resonancia magnética cerebral.
 - Nivel de cortisol sérico aleatorio.
 - Ecografía renal.
13. ¿En cuál de las siguientes situaciones no está indicada la suplementación de corticoides en situaciones de enfermedad grave?
- Hiperplasia suprarrenal clásica forma pierde sal.
 - Hiperplasia suprarrenal no clásica con una respuesta de cortisol en el test de ACTH de 18.
 - Hiperplasia suprarrenal clásica forma virilizante simple.
 - Hiperplasia suprarrenal no clásica con una respuesta de cortisol en el test de ACTH de 12.
 - En todas ellas está indicada la suplementación con corticoides en situaciones de estrés.

Caso clínico

14. Dada la condición que el paciente presenta, ¿cuál de las siguientes alteraciones analíticas es la MÁS IMPORTANTE corregir?
- Los niveles de 17-OH progesterona.
 - Hiponatremia e hiperpotasemia.
 - Alcalosis metabólica.
 - Los niveles de delta-4-androstenediona.
 - Los niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).
15. Cinco meses tras el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), el paciente acude al Centro de Salud por fiebre de 38° y sinto-

matología catarral. No tiene otra sintomatología, adecuada toma de la medicación e ingesta. A la exploración, presenta una exploración por aparatos normal. Le diagnóstica infección respiratoria de vías altas. ¿Cuál será la ACTITUD a seguir?

- a. Pautar antibioterapia, debido a que estos pacientes tienen más riesgo de infecciones bacterianas.
- b. Indicarle a la madre que debe ir a Urgencias para administrar corticoides vía intravenosa por la enfermedad que presenta.
- c. El paciente presenta una infección respiratoria leve; no es preciso tomar ninguna medida adicional.
- d. Indicarle a la madre que debe doblar su dosis habitual de

corticoides, mantener la dosis habitual de fludrocortisona y fomentar la ingesta de hidratos de carbono.

- e. Indicarle a la madre que debe triplicar su dosis habitual de corticoides y doblar la dosis habitual de fludrocortisona y fomentar la ingesta de hidratos de carbono.

16. El paciente acude a la revisión del niño sano de los 12 años. La madre le pregunta si hay que hacerle alguna revisión adicional por su enfermedad. Le CONTESTA a la madre:

- a. No es preciso realizar ninguna prueba complementaria, salvo el seguimiento habitual de control de peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y tensión arterial.

- b. No es preciso realizar ninguna prueba complementaria, salvo el seguimiento habitual de control de peso, talla, IMC, tensión arterial y realización de edad ósea anual.
- c. No es preciso realizar ninguna prueba complementaria, salvo el seguimiento habitual de control de peso, talla, IMC, tensión arterial y valoración puberal.
- d. Es preciso realizar una densitometría ósea a los 12 años por el riesgo de osteoporosis, además de los controles habituales por endocrinología pediátrica.
- e. Dada la edad del paciente, sería recomendable la realización de una ecografía testicular, además del seguimiento habitual de control de peso, talla, IMC y tensión arterial, valoración puberal junto con edad ósea anual.



Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Aspectos endocrinológicos en la anorexia nerviosa

B. Guijo Alonso, M. Güemes Hidalgo

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

La anorexia nerviosa es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por una restricción de la ingesta calórica, una pérdida de peso autoinducida y un miedo intenso a la ganancia ponderal. La edad de inicio de la enfermedad parece estar disminuyendo, lo que pone en riesgo a adolescentes y adultos jóvenes, especialmente del género femenino, aunque la prevalencia en varones es cada vez mayor. El estado de inanición y el estrés crónico, propios de este trastorno, conducen a una desregulación endocrina global con disfunción de los ejes hipotálamo-hipofisarios (hipogonadismo hipogonadotrópico; resistencia a la hormona de crecimiento con el potencial detrimento en la talla final; hipercortisolismo e hipotiroidismo relativo), así como modificaciones en los niveles de adipocinas y hormonas reguladoras del apetito. Estas alteraciones adaptativas en los ejes hormonales son reversibles con la recuperación ponderal. Tanto las deficiencias hormonales como la desnutrición afectan negativamente al metabolismo óseo y conllevan una disminución de la densidad mineral ósea, acompañándose de una microarquitectura ósea deteriorada y un mayor riesgo de fracturas. La restauración del peso corporal, la normalización de la ingesta nutricional y la recuperación de los ciclos menstruales son fundamentales para mejorar la salud ósea, pero la baja densidad ósea y el aumento del riesgo de fracturas pueden seguir siendo una complicación a largo plazo en los individuos que se recuperan de la anorexia nerviosa.

Abstract

Anorexia nervosa is a psychiatric illness characterized by restricted calorie intake, self-induced weight loss, and an intense fear of weight gain. The age of onset of the disease appears to be decreasing, placing adolescents and young adults, especially women, at risk, although the prevalence in males is increasing. The state of starvation and chronic stress characteristic of this disorder lead to global endocrine dysregulation with dysfunction of the hypothalamic-pituitary axes (hypogonadotropic hypogonadism; growth hormone resistance with potential detriment to final height; hypercortisolism and relative hypothyroidism), as well as changes in the concentrations of adipokines and appetite-regulating hormones. These adaptive abnormalities in the hormonal axes are reversible with weight recovery. Both hormonal deficiencies and malnutrition negatively affect bone metabolism and lead to decreased bone mineral density, accompanied by impaired bone microarchitecture and an increased risk of fractures. Restoring body weight, normalizing nutritional intake, and recovering menstrual cycles are essential for improving bone health, but low bone density and increased risk of fractures can remain a long-term complication in individuals recovering from anorexia nervosa.

Palabras clave: Anorexia nerviosa; Adolescente; Alteraciones endocrinológicas; Densidad ósea; Restauración ponderal.

Key words: Anorexia nervosa; Adolescent; Endocrine disorders; Bone density; Weight restoration.

OBJETIVOS

- Comprender las principales manifestaciones endocrinológicas que pueden afectar a los pacientes con anorexia nerviosa.
- Identificar los factores de riesgo individuales que pueden potenciar y perpetuar las alteraciones endocrinológicas.
- Fomentar la restauración ponderal, como parte fundamental de la recuperación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, mejorando así la salud ósea.
- Participar en un enfoque multidisciplinario para el cuidado integral de los pacientes con anorexia nerviosa, acompañándolos en este proceso.

Autora de correspondencia: blanca.guijo@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.63149/j.pediatr.56>

Introducción

La posibilidad de alteraciones endocrinológicas en los pacientes con anorexia nerviosa debe ser considerada y evaluada como parte del proceso de seguimiento.

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno psiquiátrico caracterizado por una restricción de la ingesta calórica, una pérdida de peso autoinducida y mantenida por el paciente y una percepción distorsionada de la imagen corporal, que se acompaña de un miedo intenso a la ganancia ponderal⁽¹⁾.

Aunque la incidencia global de la AN se mantiene estable, en la última década en menores de 15 años ha aumentado notablemente. La edad de inicio de la enfermedad parece estar disminuyendo, lo que pone en riesgo a adolescentes y adultos jóvenes, especialmente del sexo femenino⁽²⁾. Los estudios de prevalencia indican amplias diferencias en función del grupo de edad y el sexo, siendo muy superior en las mujeres jóvenes. La prevalencia según el DSM-5 se estima de 0,8-6,3 % en mujeres y del 0,1-0,3 % en varones, con un pico de incidencia a los 15-19 años de edad⁽³⁾.

El estado de inanición y el estrés crónico de la AN conducen a una desregulación endocrina global que es variable. Entre las alteraciones hormonales adaptativas, se incluye una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, resultando en amenorrea hipotalámica y deficiencia relativa de estrógenos y andrógenos, con aumento de los niveles de cortisol e hipotiroidismo relativo. Además, se observa una resistencia a la hormona de crecimiento (GH), con niveles disminuidos de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). La regulación del apetito y el metabolismo energético también se ven afectados, perpetuando los comportamientos restrictivos alimentarios⁽⁴⁾.

La combinación de deficiencias hormonales y desnutrición afecta negativamente al metabolismo óseo y conlleva

una disminución de la densidad mineral ósea, aumentando el riesgo de osteoporosis y fracturas, lo que incrementa la morbilidad asociada a la AN⁽⁵⁾. Asimismo, las comorbilidades neuropsiquiátricas, como los síntomas depresivos o la ansiedad, están asociadas con los cambios hormonales observados en la enfermedad⁽⁶⁾.

La mayoría de las alteraciones endocrinológicas observadas son epifenómenos, resultado de la adaptación corporal al estado de baja energía y desnutrición. La restauración del peso corporal, la normalización de la ingesta nutricional y las correcciones hormonales son clave en este proceso. Por ello, el tratamiento principal es el del propio trastorno psiquiátrico en sí. Sin embargo, la baja densidad ósea y el aumento del riesgo de fracturas pueden seguir siendo una complicación a largo plazo en los individuos que se recuperan de la enfermedad⁽⁷⁾. La complejidad de la AN y sus manifestaciones requieren una intervención multidisciplinar, abordando el aspecto psicológico, nutricional y médico⁽⁸⁾.

Alteraciones endocrinológicas en la anorexia nerviosa

La figura 1 recoge, de forma esquemática, las principales alteraciones endocrinológicas que acontecen en la AN, tanto del eje hipotálamo-hipofi-

sario como de las hormonas reguladoras del apetito.

El algoritmo, al final del artículo, recoge las pruebas iniciales que habría que considerar en un paciente con AN para detectar la presencia de alteraciones endocrinológicas.

Afectación hipotálamo-hipofisaria

La AN provoca la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, resultando en hipogonadismo hipogonadotrofo, resistencia a GH, hipercortisolismo, hipotiroidismo relativo, así como hiponatremia y disminución de la oxitocina.

Eje gonadotropo (GnRH-LH/FSH)

La amenorrea hipotalámica funcional (AHF) es una de las complicaciones clínicas más frecuentes de la AN. Es el resultado de la baja disponibilidad energética, influenciada por múltiples factores que interactúan, sin causa orgánica^(9,10). Las mujeres con AN frecuentemente presentan patrones de pulsatilidad de hormona luteinizante (LH) que recuerdan a los de las niñas prepuberales, donde los pulsos de LH son de baja amplitud y ocurren principalmente durante el sueño nocturno. La alteración en la secreción de gonadotropinas, se asocia con el descenso de la masa grasa y, por consiguiente, de la leptina. Niveles séricos de leptina normales facilitan la secreción de gonadotropinas y el inicio de la pubertad⁽⁶⁾. La AHF conduce a niveles disminuidos de estrógenos y testosterona. El descenso de la secreción de esteroides gonadales tiene efectos deletéreos en el metabolismo óseo, afectando a ambos géneros, y el hipogonadismo hipogonadotrofo es causa de infertilidad, reversible con la recuperación de la enfermedad⁽⁷⁾.

Diagnóstico

Algunas mujeres presentan periodos menstruales irregulares en lugar de amenorrea completa, lo que refleja el cambio en el estado energético a lo largo del tiempo. En el hipogonadismo hipogonadotrofo se objetiva un retraso en la pubertad (amenorrea primaria, ausencia de caracteres sexuales secundarios) o una pubertad detenida (sin progresión de caracteres sexuales

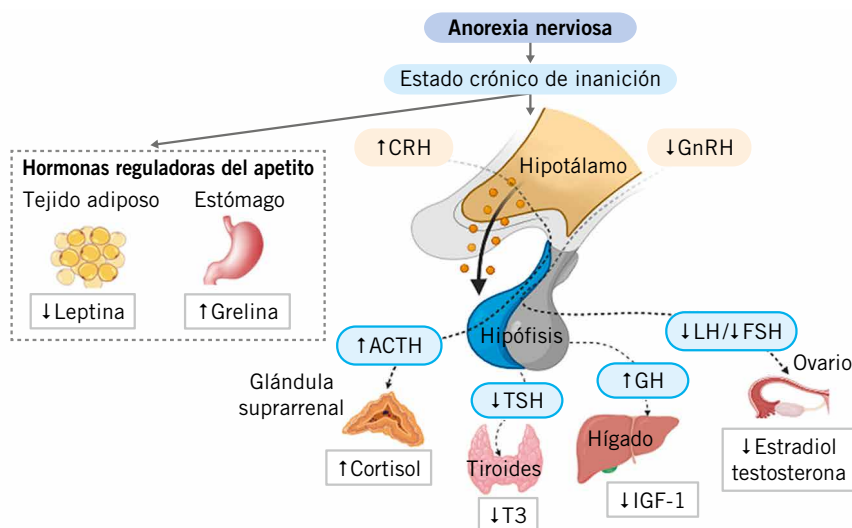


Figura 1. Alteraciones endocrinológicas en la anorexia nerviosa.

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; CRH: hormona liberadora de corticotropina; FSH: hormona folículo estimulante; GH: hormona del crecimiento; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1; LH: hormona luteinizante; TSH: hormona estimulante de la tiroides; T₃: triyodotironina.

secundarios, amenorrea secundaria; es decir, ausencia de ciclos menstruales durante más de 6 meses en una mujer con ciclos previamente bien establecidos y falta de libido en la adolescencia tardía). El patrón bioquímico será compatible con hipogonadismo hipogonadotropo (gonadotropinas y esteroides gonadales bajos).

Tratamiento

La restauración del peso corporal normal y el aumento de la masa grasa se han descrito como los parámetros clínicos más importantes para recuperar la función hipotálamo-hipofisario-gonadal^(6,7,10). Aunque la función reproductiva se recupera en la mayoría de las mujeres, la amenorrea persiste hasta en un 15 %, a pesar de la recuperación ponderal⁽¹¹⁾. La terapia hormonal sustitutiva se describe más adelante en el apartado “Salud ósea”.

Eje somatotropo (GHRH-GH)

La desnutrición crónica conduce a un estado de resistencia adquirida a la GH, con un aumento en la secreción de la misma, pero una disminución de IGF-1. Los niveles bajos de IGF-1 podrían ser una respuesta adaptativa para preservar energía, a través del descenso del gasto energético en el crecimiento⁽⁶⁾. El IGF-1 es, a su vez, un importante factor anabólico óseo; por tanto, la resistencia a GH junto con niveles disminuidos de IGF-1 contribuyen a la alteración del metabolismo óseo⁽⁷⁾. Los niveles de insulina, también disminuidos, característicos de los estados de desnutrición, podrían tener un papel en la resistencia a GH, a través de la disminución de la expresión de los receptores de GH en la superficie hepática⁽¹²⁾. La restricción dietética acompañada de la pérdida ponderal y el ejercicio excesivo conllevan la depleción de los depósitos de glucógeno y la alteración de la gluconeogénesis hepática, resultando en hipoglucemia. En presencia de la misma, que suele ocurrir en los casos graves de AN, los niveles de insulina están apropiadamente descendidos. Además, es preciso tener en cuenta que, de forma cada vez más frecuente, los casos de AN se dan en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 previamente establecida, lo que supone un reto para el manejo de estos pacientes, perjudicando el control glucémico⁽¹³⁾. Las ano-

malías en la secreción de GH y los niveles bajos de IGF-I y de IGFBP-3 contribuyen al escaso crecimiento en pacientes prepúberes, a un menor estirón puberal y a una reducción de su talla adulta⁽¹⁴⁾. Recientemente, se ha descrito también una reducción de la proteasa PAPP-A2 en pacientes con AN, implicada en la escisión de las proteínas transportadoras de IGF (IGFBP-3 e IGFBP-5). Esta disminución limitaría la liberación de IGF-I libre, reduciendo así su biodisponibilidad, lo cual refuerza el estado funcional de resistencia a la GH característico de estos pacientes⁽¹⁵⁾.

Diagnóstico

Disminución de la velocidad de crecimiento para el estadio puberal del paciente. Los niños y adolescentes afectados pueden presentar una talla baja en relación con su edad y sexo. La medición de IGF-1 en sangre estará disminuida, así como la de insulina. En los casos de anorexia nerviosa grave, se pueden objetivar hipoglucemias.

Tratamiento

Los niveles de IGF-1 aumentan con la realimentación, y la ganancia ponderal induce a la normalización de la secreción de GH. Durante la fase de enfermedad activa, la administración de dosis suprafisiológicas de GH recombinante no parece elevar los niveles de IGF-1 y, en cambio, podría suponer un detrimento a través de la reducción de masa grasa secundaria a la lipólisis estimulada por la GH, en un paciente que continúa caquéctico⁽¹⁶⁾. En caso de hipoglucemia mantenida, se debe tratar con aportes de glucosa, puesto que la hipoglucemia grave se ha asociado con muerte súbita, debido al fallo hepático y a la depleción de los depósitos necesarios para mantener la glucemia⁽¹³⁾.

Eje corticotropo (CRH-ACTH)

El eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal se encuentra en un estado de estimulación crónica en, al menos, un tercio de las mujeres con AN. Aunque el grado de hipercortisolismo se relaciona inversamente con el índice de masa corporal (IMC) y la masa grasa, las mediciones de cortisol rara vez exceden el doble del límite superior normal. El aumento de los niveles de cortisol, está influido por el estrés crónico en rela-

ción con la desnutrición y, además, es un mecanismo adaptativo para mantener la euglucemia en un estado de baja disponibilidad energética^(6,7). Asimismo, el incremento de los niveles de grelina en la AN contribuye a la estimulación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH)⁽¹⁷⁾. Esta hormona tiene un papel anorexigénico que agrava la pérdida de peso⁽¹⁸⁾. El hipercortisolismo se asocia con una menor masa magra y densidad mineral ósea, tal y como ocurre en el síndrome de Cushing, a pesar de que en los pacientes con AN no se observan estigmas cushingoides⁽¹⁹⁾.

Diagnóstico

En la práctica clínica no se suele determinar hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ni cortisol de forma rutinaria.

Tratamiento

No se recomienda ningún tratamiento farmacológico en la actualidad para manejar el hipercortisolismo relativo en la AN. Entendiéndose este como parte de los cambios adaptativos que acontecen en la enfermedad, y no como contribuyente al estado cushingoides, en contraposición a la hipercortisolemia patológica⁽⁷⁾. Sin embargo, el hipercortisolismo puede no resolverse completamente a pesar de la recuperación ponderal, por lo que, en estos casos, se recomienda continuar un seguimiento endocrino hasta la restauración del eje⁽⁴⁾.

Eje tirotrópico (TRH-TSH)

La pérdida de peso severa acontecida en la AN se acompaña de alteraciones tiroideas, de modo similar al síndrome del eutiroides enfermo, observado en diferentes enfermedades sistémicas, siendo también el resultado de la adaptación al estado de menor energía y metabolismo. Se caracteriza por una disminución de los niveles totales de triyodotironina (T_3), con niveles normales o en límite bajo de la normalidad de tiroxina libre (T_4L) y de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y aumento de la T_3 reversa (T_3R) debido a la mayor conversión periférica de tiroxina (T_4) en T_3 inactiva. Asimismo, se ha observado que las concentraciones disminuidas de T_3 libre (T_3L) y una menor relación T_3L/T_4L se asocian con mayor severidad de los síntomas depresivos.

Diagnóstico

Análisis en sangre de las hormonas tiroideas (T_3 total y libre, T_4 libre, T_3L / T_4L y TSH).

Tratamiento

No se requiere tratamiento hormonal, dado que los cambios son adaptativos y mejorarán con la restauración ponderal. De hecho, el empleo de hormona tiroidea puede agravar la pérdida de peso y potenciar el abuso de este fármaco⁽⁶⁾. En ocasiones, la normalización de las hormonas tiroideas puede demorarse en el tiempo, a pesar de haber logrado el peso adecuado.

Neurohipófisis (hormona antidiurética, oxitocina) y función renal

- **Hormona antidiurética (ADH):** se encuentra característicamente elevada en algunas patologías psiquiátricas, como la depresión. En la AN, también se observa un discreto incremento, aunque no tan acusado como en otros trastornos. La ADH tiene un papel estimulador sobre la ACTH; sin embargo, no parece ser el principal contribuyente a la hiperactividad de este eje en la AN⁽¹⁸⁾. No obstante, la secreción inapropiada de ADH conduce en algunas pacientes a retención de agua libre por los riñones y niveles disminuidos de natremia, que generalmente no son graves⁽²⁰⁾. Otras causas de hiponatremia en la AN incluyen el consumo excesivo de agua, la hipovolemia en relación con la desnutrición y los vómitos, así como algunos fármacos que conducen al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)⁽²¹⁾.
- Otras alteraciones electrolíticas pueden acontecer: hipokalemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia. Es especialmente importante controlar el síndrome de realimentación, característico de la rehabilitación nutricional rápida, en la que el aumento de los carbohidratos en sangre y, consecuentemente, de la insulina, introduce en el interior de las células los electrolitos (potasio, magnesio y fósforo), con su correspondiente disminución en plasma⁽²²⁾.
- **Oxitocina:** la AN se asocia también con una alteración en la secreción de

oxitocina, que es una hormona con efecto anorexigénico en el hipotálamo. Los niveles posprandiales de oxitocina son mayores en mujeres con AN en comparación con controles con peso normal, lo que indica una respuesta adaptativa a la disminución de las señales de saciedad oxitocinérgicas posprandiales a nivel central. Además, los niveles aumentados de esta hormona se han asociado a una mayor gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión en estas pacientes. Sin embargo, los niveles séricos de oxitocina nocturnos están disminuidos en la AN en comparación con controles con peso normal⁽²³⁾.

Adipoquinas, péptidos y hormonas reguladoras del apetito

El estado de inanición que acompaña a la AN conlleva cambios adaptativos que afectan a la regulación del apetito y el metabolismo. Característicamente, se observan niveles disminuidos de leptina e insulina y, por el contrario, niveles aumentados de grelina y péptido YY (PYY).

- **Leptina:** la leptina es una adipoquina producida principalmente por el tejido adiposo, que regula el apetito y el metabolismo energético, con acción anorexigénica. Se ha demostrado que existe una relación directa entre la concentración sérica de leptina y la cantidad de masa grasa corporal, tanto en niños como en adultos, aunque hay gran heterogeneidad individual para un IMC determinado. Estudios en nuestro hospital describieron cómo los adolescentes con AN presentan niveles plasmáticos de leptina significativamente más bajos en comparación con controles sanos de la misma edad y sexo⁽²⁴⁾. Asimismo, la leptina estimula la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la hipoleptinemia contribuye a la amenorrea hipotalámica en la AN⁽⁶⁾. Los niveles endógenos de leptina aumentan con la realimentación y la ganancia ponderal⁽²⁵⁾.
- **Insulina:** la insulina, de forma similar a la leptina, tiene aparentemente un efecto anorexigénico. Los niveles de insulina en la AN se encuentran

también disminuidos, en respuesta al estado crónico de desnutrición y, especialmente, en caso de hipoglucemia, contribuyendo a mantener los valores normales de glucemia^(12,13).

- **Grelina:** la grelina es una hormona orexigénica secretada por las células oxínticas del estómago y se encuentra elevada en la AN, tanto en ayunas como durante la noche⁽⁷⁾. Además, estimula la secreción de GH y ACTH, lo que también contribuye a mantener la euglucemia⁽¹⁷⁾. Los niveles elevados de grelina son una respuesta adaptativa a la privación nutricional crónica y disminuyen con la ganancia ponderal⁽⁶⁾.
- **Péptido YY (PYY):** el PYY es una hormona orexigénica secretada por las células enteroendocrinas del intestino en respuesta a la ingesta de comida. De forma fisiológica, los niveles de PYY son bajos durante el ayuno, mientras que aumentan rápidamente en el periodo postprandial. Por lo que cabe esperar que, en la AN, los niveles de PYY estuvieran disminuidos. Sin embargo, se han evidenciado niveles elevados, lo que podría potenciar la escasa ingesta de nutrientes, así como la psicopatología de este trastorno alimentario^(6,7).

Diagnóstico

Medición sérica de los péptidos reguladores del apetito (leptina, insulina, grelina y PYY). Aunque estas hormonas generalmente no se evalúan en la práctica clínica, se han propuesto, entre otros, como posibles biomarcadores diagnósticos que permitan identificar los casos de AN⁽²⁶⁾.

Tratamiento

Los péptidos reguladores del apetito alcanzarán, en mayor o menor medida, niveles de normalidad con la realimentación y la ganancia ponderal. Aunque existen algunas peculiaridades como, por ejemplo, la grelina, donde se ha evidenciado que, a pesar de la restauración ponderal, los niveles se mantienen superiores en comparación con controles sanos⁽⁶⁾. Sin embargo, más allá de los valores aislados de estos marcadores, y englobándolos como parte de la amplia patogenia de la enfermedad, se proponen como potenciales dianas terapéuticas de la AN⁽²⁶⁾ que, actualmente,

no dispone de un tratamiento farmacológico aprobado. Este es el caso de la metreleptina, un análogo recombinante humano de la leptina, que podría representar una opción terapéutica futura de la AN, dado el papel de la hipoleptinemia característica en estos pacientes⁽²⁶⁾. No obstante, son necesarios más estudios para avanzar en esta línea.

Salud ósea

La combinación de deficiencias hormonales y desnutrición presentes en la AN se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea, lo que incrementa el riesgo de osteoporosis y fracturas. La mejor estrategia terapéutica para preservar la densidad ósea es la recuperación del peso y de la función gonadal.

Los adolescentes con AN presentan una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), que se acompaña de una microarquitectura ósea deteriorada y un mayor riesgo de fracturas. Tal y como se ha mencionado previamente, la etiología de la disminución de la DMO es multifactorial. Junto al bajo peso, los cambios en los depósitos de masa magra y grasa, las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario y las variaciones en los niveles de adipocinas y péptidos reguladores del apetito afectan negativamente a la salud ósea^(5-8,27).

Las hormonas producidas en la adenohipófisis son importantes determinantes en la DMO, incluyendo la resistencia a GH y la deficiencia relativa de IGF-1, que es uno de los mayores contribuyentes a la pérdida neta de masa ósea⁽²⁷⁾. La hipercortisolemia, característica de este trastorno, tiene múltiples efectos deletéreos sobre el hueso, disminuyendo la formación y aumentando la resorción ósea⁽⁵⁾. Los estrógenos, junto con la testosterona, tienen efectos anabólicos en el hueso e inhibitorios en la resorción ósea; sin embargo, ambos se encuentran disminuidos en la AN. Las pacientes con amenorrea primaria muestran una pérdida de masa ósea más grave que aquellas con amenorrea secundaria^(8,27).

En cuanto a las adipocinas y los péptidos reguladores del apetito, los niveles de leptina característicamente están disminuidos en la AN, lo que se asocia a una menor masa grasa y también densidad ósea. De la misma manera, la insulina, con efecto anabó-

lico óseo, se encuentra disminuida en la AN, lo que se asocia con niveles más bajos de formación ósea y una menor densidad ósea⁽²⁸⁾.

La adolescencia es una época crucial donde suceden cambios en la estructura ósea y se alcanza el pico de masa ósea. Se ha evidenciado que los adolescentes con AN presentan menor pico en comparación con los controles con peso normal, consiguiendo una masa máxima ósea subóptima y una futura salud ósea menor⁽⁵⁾. También se debe tener en cuenta que el ejercicio regular (*weight bearing*) es saludable para el hueso, pero el ejercicio muy intenso, realizado por algunos pacientes con AN, puede ser deletéreo.

En cuanto a la microarquitectura ósea, tanto el hueso trabecular como el cortical se ven afectados, aunque los datos generales sugieren que, en las mujeres, se afecta más el hueso trabecular que el cortical. Esto se ha atribuido a la profunda deficiencia de estrógenos que suele acompañar a este trastorno^(5,27). En contraposición con las mujeres, los hombres con AN tienen una mayor afectación ósea en lugares donde predomina el hueso cortical⁽⁵⁾.

Diagnóstico

Se recomienda la evaluación de la DMO mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) a nivel de L1-L4, tras 6-12 meses de amenorrea. Sin embargo, hay grupos que realizan una DXA basal, incluso en presencia de ciclos menstruales, para evaluar los datos iniciales⁽²⁹⁾. Se debe corregir la DMO para su edad ósea y/o altura. Mientras no acontezca la menstruación, se debe repetir la DXA L1-L4 anualmente. En todos los pacientes con AN, la presencia de una DMO baja (*z-score* inferior a -2) es útil para concienciar de la importancia de la salud ósea, así como para incentivar la ganancia ponderal.

Tratamiento

La tabla I resume las principales terapias estudiadas y su efectividad para el manejo de la DMO disminuida en mujeres adolescentes y jóvenes con AN.

La estrategia más efectiva para mejorar la densidad ósea es la normalización del peso y la restauración de los ciclos menstruales. Para ello, es fundamental seguir las directrices dic-

taminadas por psiquiatría y participar del enfoque multidisciplinar. Es importante optimizar la ingesta de calcio y vitamina D acorde a los requerimientos diarios por edad (p. ej.: en adolescentes que no cumplan, al menos, 2 lácteos al día, suplementar con 1.300 mg de calcio elemental y 600 UI de vitamina D); sin embargo, la suplementación en sí misma no es una terapia efectiva que aumente la densidad ósea⁽⁵⁾.

La terapia farmacológica debe ser considerada en aquellas mujeres con AN, amenorrea y *z-scores* bajos de DMO (≤ -2 o individualizar en casos con *z-score* ≥ -2 , pero amenorrea secundaria de larga evolución) o fracturas óseas, y siempre que las estrategias de ganancia ponderal no hayan sido efectivas. Se suele mantener el tratamiento, al menos, 1 año, repitiendo entonces la DMO. Aunque tras 1 año no suele haber normalizado la DMO, en función de la evolución psiquiátrica y ponderal, se debe individualizar el tratamiento en cada paciente. Los estrógenos orales no han demostrado eficacia en el aumento de la DMO, pero la terapia con parches transdérmicos de 17β -estradiol a dosis de 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ (es una dosis alta, sobre todo si consideramos la tendencia a utilizar, especialmente en adolescentes dosis bajas de estradiol) y progesterona cíclica, sí demostró aumentar la DMO en columna y caderas (Misra 2011). A pesar de ello, en la práctica clínica es habitual emplear etinilestradiol a dosis de 34 $\mu\text{g}/\text{día}$ + progestágeno (parche Evra®). No obstante, esta terapia no es suficiente para normalizar la DMO, probablemente, porque no corrige otras alteraciones hormonales que son importantes en la salud ósea⁽²⁷⁾. Este sería el caso de la deficiencia de IGF-1, característica de la desnutrición presente en la AN, para la que se han explorado opciones terapéuticas, como la administración de IGF-1 recombinante (rhIGF-1). Algunos estudios indican que la terapia con rhIGF-1 puede aumentar la formación ósea y mejorar la DMO, especialmente cuando se combina con otras intervenciones, como la terapia hormonal. Sin embargo, estos autores destacan que la evidencia disponible es limitada y no está exenta de riesgos⁽⁵⁾. En una línea similar, en relación a la hipoleptinemia

Tabla I. Estudios sobre terapias para tratar la densidad mineral ósea (DMO) baja en mujeres adolescentes y jóvenes con anorexia nerviosa

Terapias	Edad (años)	n	Cambios en la DMO	Duración (meses)	Referencia
Restauración de peso y menstruaciones	18-40	75	Aumenta la DMO de cadera (1,8 %) y columna (3,1 %) en comparación con basal	12	Miller 2006
Estrógenos/ progesterona oral	16-42	48	Sin cambios respecto al placebo	19	Klibanski 1995
	12-21	50	Sin cambios respecto al placebo	12	Golden 2002
	18-38	60	Sin cambios respecto al placebo	9	Grispoon 2002
	11-17	112	Sin cambios respecto al placebo	12	Strokosch 2006
Reemplazo transdérmico con estrógenos	12-18	110	Aumento de DMO de columna respecto al placebo (2,6 % vs. 0,3 %). DMO de cadera estable respecto al placebo que disminuye (0,004 % vs. 1,2 %)	18	Misra 2011
IGF1 recombinante	18-38	60	Aumento de DMO de columna respecto al placebo (1,1 % vs. -0,6 %)	9	Grispoon 2002
IGF1 recombinante + ACO	18-38	60	Aumento de DMO de columna respecto al placebo (1,8 % vs. -1 %)	9	Grispoon 2002
Testosterona	19-49	77	Sin cambios respecto al placebo	12	Miller 2011
DHEA	14-28	61	Sin cambios respecto al grupo con ACO. Aumento similar de DMO en cadera (1,7 %), pero sin cambios significativos tras controlar por ganancia ponderal	12	Gordon 2002
DHEA +ACO	13-27	94	Se mantiene DMO de columna y cadera en comparación con grupo control donde disminuyen	18	Divasta 2012
Risedronato	19-49	77	Aumento de DMO de columna (3-4 %) y cadera (2 %) en comparación con placebo	12	Miller 2011
Alendronato	12-21	32	Sin cambios respecto al placebo, aunque ambos grupos ganan peso y aumentan DMO de columna y cadera	12	Golden 2005
Teriparatida	35-58	32	Aumento de DMO respecto al placebo (6 % vs. 0,6 %). Sin cambios en DMO de cadera respecto al placebo	6	Fazeli 2014

Modificada de: referencias^(6,28). ACO: anticonceptivo oral; DHEA: dehidroepiandrosterona; DMO: densidad mineral ósea; rhIGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina 1 recombinante.

presente en la AN, se ha evaluado la administración de leptina subcutánea y, aunque aparentemente mejora la DMO, parece que los efectos no son directamente producidos por la leptina y, además, dado que la pérdida ponderal se potencia con esta terapia, es necesario un control exhaustivo⁽²⁷⁾.

Los medicamentos activadores del hueso, aprobados para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, que incluyen antirresortivos (bifosfonatos) y anabólicos óseos (teriparatida), también han sido estudiados en la AN. Los bifosfonatos no han sido aprobados por la FDA para mujeres en edad fértil, debido al escaso conocimiento de la eficacia a largo plazo. Tampoco la teri-

paratida, análogo de la hormona paratiroidea, ha sido aprobada, por el riesgo de osteosarcoma, especialmente en la población pediátrica, donde las epífisis óseas aún permanecen abiertas^(5,27). Acerca de denosumab (anticuerpo monoclonal empleado en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y otras enfermedades con riesgo de fracturas), no hay datos disponibles en AN⁽⁵⁾.

Metabolismo del colesterol

La hipercolesterolemia está presente de forma frecuente en los pacientes con AN, sin que suponga un mayor riesgo cardiovascular.

La hipercolesterolemia, hallazgo frecuente en las pacientes con AN, es consecuencia de la lipólisis aumentada, la mayor movilización de grasas, así como la disminución del metabolismo hepático de los lípidos, entre otras. Sin embargo, estudios recientes sugieren que estos pacientes no presentan un perfil lipídico aterogénico avanzado y, aunque algunas alteraciones persisten con la recuperación parcial del peso, la mayoría se revierten⁽³⁰⁾.

Diagnóstico

Concentraciones elevadas de colesterol total y de lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad (HDL, LDL y VLDL).

Tratamiento

Habitualmente, no es necesario.

Anorexia nerviosa en varones

La prevalencia de la AN en varones está en aumento. De forma similar a las mujeres, presentan afectación hipotálamo-hipofisaria y de la salud ósea.

Aunque la AN es más comúnmente diagnosticada en mujeres adolescentes, la prevalencia en varones está infraestimada y es cada vez mayor. Ante casos de historia de pérdida de peso, especialmente si coexisten otras comorbilidades psiquiátricas o abuso de sustancias, IMC inferior al correspondiente por edad y sexo, síntomas de hipogonadismo, fragilidad ósea o múltiples endocrinopatías no explicadas por otras causas, se debería sospechar una posible AN⁽³¹⁾.

De forma similar a las mujeres, los varones presentan afectación del eje hipotálamo-hipofisario (hipogonadismo hipogonadotrofo con niveles de testosterona y estradiol disminuidos, hipercortisolismo, síndrome del eutiroideo enfermo). En cuanto a los depósitos de grasa, están disminuidos, así como los valores de leptina. Como peculiaridad, los varones con AN presentan un porcentaje de grasa del tronco y un ratio de grasa de tronco/grasa de extremidades superior en comparación con los varones de peso normal. Este hallazgo es atribuible al hipogonadismo con niveles disminuidos de testosterona.

La salud ósea también se encuentra afectada en los varones; sin embargo, en comparación con mujeres adolescentes con AN, los varones tienen menores *z-scores* de DMO en cadera y cuello femoral, mientras que, en las mujeres, es menor la DMO lumbar. Estas particularidades específicas del sexo sugieren que no todo lo que ocurre en la AN en mujeres es atribuible a varones⁽⁶⁾. Son necesarios más estudios que evidencien las alteraciones características de la AN en varones.

Función del pediatra de Atención Primaria

Papel crucial en la detección temprana de la enfermedad, así como de los aspectos endocrinológicos subyacentes y en la coordinación del seguimiento y rehabilitación del paciente en conjunto con los especialistas.

El papel del pediatra de Atención Primaria es crucial desde la sospecha de la AN, el seguimiento de la enfermedad y las alteraciones endocrinológicas acompañantes, hasta la rehabilitación nutricional, psicológica y médica dentro de un enfoque multidisciplinario. Entre sus funciones principales, destacan las siguientes:

- **Prevención primaria:** educación para la salud en alimentación y ejercicio.
- Conocimiento de la enfermedad. Ante la sospecha de trastorno del comportamiento alimentario, se debe **derivar a psiquiatría infantojuvenil**.
- **Seguimiento** frecuente del paciente, facilitando la detección temprana de las endocrinopatías y otras alteraciones médicas, características de la AN. Evaluar la velocidad de crecimiento, el estadio puberal, los ciclos menstruales y la evolución ponderal.
- Ante cualquier sospecha de alteración endocrina, la **derivación** al pediatra endocrinólogo es fundamental, asegurando una comunicación fluida para un manejo integral del paciente.
- Fomentar la recuperación ponderal y, con ello, la restauración del resto de ejes hipotálamo-hipofisarios, **acompañando** al paciente y su familia durante este proceso.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia Nervosa. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1343-51.
2. 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.
3. Silén Y, Keski-Rahkonen A. Worldwide prevalence of DSM-5 eating disorders among young people. *Curr Opin Psychiatry*. 2022; 35: 362-71.
4. Misra M, Klibanski A. Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85: 147-57.
- 5.** Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. 2014; 221: R163-76.

- 6.** Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13: 174-86.
7. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 581-92.
- 8.* Muñoz Calvo MT, Argente J. Trastornos del comportamiento alimentario. *Protoc diagn ter pediatr*. Trastornos del comportamiento alimentario. En: *Protoc diagn ter pediatr*; 2019. p. 295-306.
9. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019; 42: 263-74.
10. Cacciatore C, Cangiano B, Carbone E, Spagnoli S, Cid Ramirez MP, Polli N, et al. Body weight variation is not an independent factor in the determination of functional hypothalamic amenorrhea in anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest*. 2024; 47: 903-11.
11. Jacoangeli F, Masala S, Staar Mezzasalma F, Fiori R, Martinetti A, Ficoneri C, et al. Amenorrhea after weight recover in anorexia nervosa: role of body composition and endocrine abnormalities. *Eat Weight Disord EWD*. 2006; 11: e20-6.
12. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Waters MJ, Ho KK. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4712-20.
13. Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa - medical complications. *J Eat Disord*. 2015; 3: 11.
14. Muñoz MT, Graell M, Argente J. Anorexia nervosa. En: *Encyclopedia of endocrine diseases*. 2ª ed. Oxford: Academic Press; 2019. p. 205-15.
15. Barrios V, Martín-Rivada Á, Guerra-Cantera S, Campillo-Calatayud A, Camarero RA, Graell M, et al. Reduction in Pappalysin-2 Levels and Lower IGF-I Bioavailability in Female Adolescents With Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109: e920-e931.
16. Fazili PK, Lawson EA, Prabhakaran R, Miller KK, Donoho DA, Clemmons DR, et al. Effects of recombinant human growth hormone in anorexia nervosa: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4889-97.
17. Mozid AM, Tringali G, Forsling ML, Hendricks MS, Ajodha S, Edwards R, et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2003; 35: 455-9.
18. Connan F, Lightman SL, Landau S, Wheeler M, Treasure J, Campbell IC. An investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in anorexia nervosa: the role of CRH and AVP. *J Psychiatr Res*. 2007; 41: 131-43.

19. Misra M, Miller KK, Almazan C, Worley M, Herzog DB, Klibanski A. Hormonal determinants of regional body composition in adolescent girls with anorexia nervosa and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2580-7.
20. Gold PW, Kaye W, Robertson GL, Ebert M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal-fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 1983; 308: 1117-23.
21. Bahia A, Chu ES, Mehler PS. Polydipsia and hyponatremia in a woman with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2011; 44: 186-8.
22. Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56: 1201-10.
23. Lawson EA, Holsen LM, Santin M, DeSanti R, Meenaghan E, Eddy KT, et al. Postprandial oxytocin secretion is associated with severity of anxiety and depressive symptoms in anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74: e451-7.
24. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr*. 1997; 131: 833-8.
25. Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A, et al. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry*. 1997; 2: 330-4.
26. Himmerich H, Treasure J. Anorexia nervosa: diagnostic, therapeutic, and risk biomarkers in clinical practice. *Trends Mol Med*. 2024; 30: 350-60.
27. Chou SH, Mantzoros C. Bone metabolism in anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *Metabolism*. 2018; 80: 91-104.
- 28.* Schorr M, Klibanski A. Anorexia Nervosa and Bone. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018; 3: 74-82.
29. Crone C, Fochtmann LJ, Attia E, Boland R, Escobar J, Fornari V, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Eating Disorders. *Am J Psychiatry*. 2023; 180: 167-71.
30. Hussain AA, Hübel C, Hindborg M, Lindkvist E, Kastrup AM, Yilmaz Z, et al. Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2019; 52: 611-29.
31. Skolnick A, Schulman RC, Galindo RJ, Mechanick JL. The endocrinopathies of male anorexia nervosa: case series. *Clin Case Rep*. 2016; 2: e351-7.
32. Ruiz Lázaro PM. Manejo nutricional de los trastornos del comportamiento alimentario en el niño y adolescente. *Pediatr Integral*. 2025; 3: 181-7. Disponible en: <https://doi.org/10.63149/j.pedint.31>.

Bibliografía recomendada

- Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13: 174-86.
- Revisión muy completa sobre las principales alteraciones endocrinológicas en la anorexia nervosa, que incluye figuras y tablas resumen prácticas y muy visuales.
- Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. 2014; 221: R163-76.
- Revisión centrada en la salud ósea en relación con la anorexia nervosa, que incluye guías generales para el tratamiento de la densidad mineral ósea baja.

Caso clínico

Adolescente mujer de 14 años y 6 meses con anorexia nerviosa, derivada a consulta de endocrinología por amenorrea secundaria.

Antecedentes familiares: no relevantes para el caso, tan solo destacar madre con talla de 167 cm y menarquia a los 13 años, y padre con talla de 182 cm y desarrollo puberal normal.

Antecedentes personales: inicio de conductas alimentarias restrictivas a los 12 años, alcanzando un peso mínimo de 42 kg (IMC: 15,67 kg/m², -1,75 SDS) a la edad de 13 años que precisó ingreso en psiquiatría. Menarquia a los 11 años, con ciclos regulares inicialmente.

Enfermedad actual: amenorrea de 2 años de evolución. Recuperación ponderal lenta y progresiva. Alimentación en adecuadas cantidades, con menú libre y ejercicio físico programado escolar.

Exploración física: peso: 43,9 kg (p19, -0,88 SDS); talla: 163 cm (p81, 0,89 SDS); IMC: 16,52 kg/m² (p7, -1,51 SDS

según Hernández et al.). FC: 72 lpm. Genitales externos femeninos normales, estadio puberal IV de Tanner (S4, P4, Ac). Mamas de consistencia intermedia. Resto de exploración por aparatos sin interés.

Pruebas complementarias: ecografía pélvica: útero postpuberal, con fina línea ecogénica endometrial. Ovarios de tamaño y ecoestructura normales (OD: 5,1 cc; OI: 6,8 cc) con múltiples quistes foliculares de pequeño tamaño. Analítica nutricional y hormonal: glucosa en ayunas: 76 mg/dl (60-100); insulina: *0,8 µU/ml (4-11); sodio: *133 mEq/L (135-145); colesterol total: *260 mg/dl (120-200); TSH: 3,24 µU/l (0,36-5,5); T4L: 0,92 ng/dl (0,65-1,4); T3: *0,53 ng/ml (0,9-2); IGF-1: *99 ng/ml (201 ± 78); IGFBP-3: 2,74 mcg/ml (3,1 ± 0,5); PRL: 17,3 ng/ml (3,5-25); LH: *0,12 UI/L (0,61-56); FSH: *1,84 UI/L (2-22); estradiol: *8,4 pg/ml (10-500); 25 Hidroxi vitamina D: 26,3 ng/ml (20-60). Edad ósea: 14 años y 6 meses, acorde a edad cronológica. Densitometría lumbar (L1-L4): 0,738 g/cm² (-2,1 z-score).



Cuestionario de Acreditación

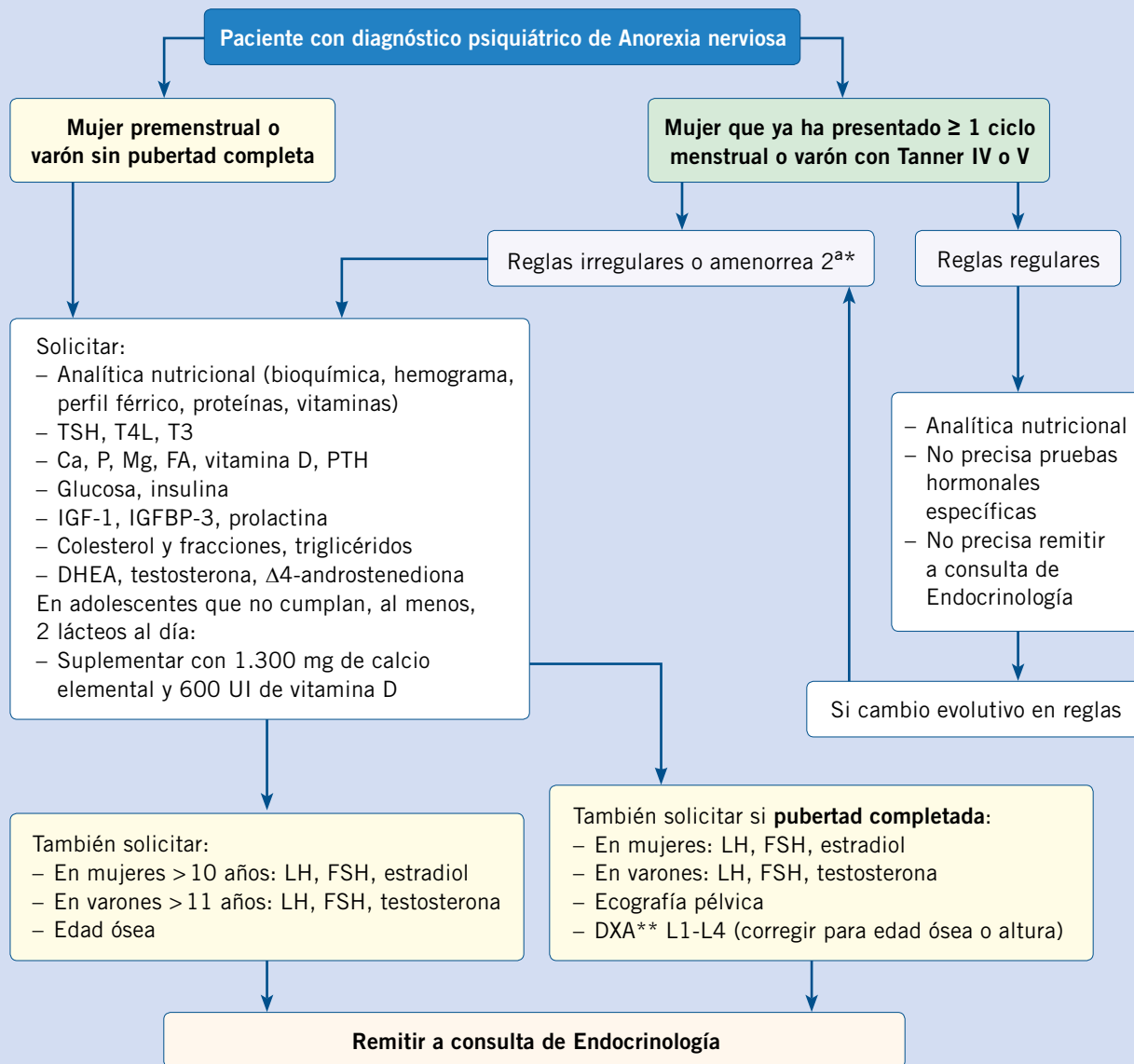
Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatrintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Algoritmo diagnóstico inicial de las alteraciones endocrinológicas en la anorexia nerviosa



*Se suele solicitar el perfil hormonal cuando el paciente lleva al menos 12 meses de evolución del trastorno de la conducta alimentaria.

**DXA se suele realizar tras 6-12 meses de amenorrea.

DHEA: dehidroepiandrosterona; DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; FA: fosfatasa alcalina; FSH: hormona folículo estimulante; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1; IGFBP-3: proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 3; LH: hormona luteinizante; PTH: paratohormona; T3: triyodotironina; T4L: tiroxina libre; TSH: hormona estimulante de la tiroides.



Aniversario

Pediatría Integral



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Aspectos endocrinológicos en la anorexia nerviosa

17. ¿Cuál de los siguientes es **CARACTERÍSTICO** del estado crónico de inanición y desnutrición en la anorexia nerviosa?

- a. Hipotiroidismo.
- b. Amenorrea hipotalámica.
- c. Hipogonadismo hipogonadotropo.
- d. Hiperonatremia.
- e. Todos los anteriores.

18. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **CORRECTA** en relación con la desregulación endocrinológica en la anorexia nerviosa?

- a. Es característico el hipocortisolismo.
- b. El hipercortisolismo es un hallazgo frecuente y siempre hay que tratarlo.
- c. El hipercortisolismo es característico de este trastorno y se acompaña de los estigmas cushingoides típicos.
- d. El hipercortisolismo es característico de este trastorno y tiene múltiples efectos deletéreos sobre el hueso.
- e. Ninguna de las anteriores.

19. Señale la respuesta **INCORRECTA**:

- a. La hipoleptinemia contribuye a la amenorrea hipotalámica en la anorexia nerviosa.
- b. El péptido YY (PYY) es una hormona orexigénica y, por tanto, se encuentra disminuida en la anorexia nerviosa.
- c. La insulina está disminuida en respuesta al estado crónico de desnutrición.
- d. Los niveles aumentados de grelina contribuyen a mantener la euglucemia.

e. Los niveles endógenos de leptina aumentan con la realimentación y la ganancia ponderal.

20. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **CORRECTA** en relación a la anorexia nerviosa en varones?

- a. De forma similar a las mujeres, los varones presentan afectación del eje hipotálamo-hipofisario.
- b. La salud ósea no se encuentra afectada.
- c. La prevalencia está infraestimada y es cada vez mayor.
- d. Los niveles de testosterona se encuentran aumentados.
- e. Son correctas las opciones a y c.

21. Respecto al tratamiento de la densidad mineral ósea disminuida, señale la respuesta **CORRECTA**:

- a. La terapia con anticonceptivos orales aumenta la densidad mineral ósea (DMO) de columna y cadera.
- b. Los bifosfonatos están aprobados en mujeres con anorexia nerviosa para el tratamiento de la DMO disminuida.
- c. Los parches transdérmicos de 17β -estradiol y progesterona han demostrado aumentar la DMO de caderas.
- d. La estrategia más efectiva para mejorar la densidad ósea es la normalización del peso y la restauración de los ciclos menstruales.
- e. Son correctas las opciones c y d.

Caso clínico

22. ¿Qué **ALTERACIONES** endocrinológicas se pueden observar en la paciente del caso clínico?

- a. Hipogonadismo hipergonadotropo.
- b. Hipogonadismo hipogonadotropo.

c. Hipogonadismo hipogonadotropo, resistencia a hormona del crecimiento (GH) con niveles de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) e insulina disminuidos, hiponatremia y niveles disminuidos de triyodotironina (T_3).

- d. Síndrome del eutiroides enfermo.
- e. Amenorrea hipotalámica exclusivamente.

23. A su criterio, ¿hay algún otro parámetro que se encuentre alterado? Señale la respuesta **CORRECTA**:

- a. La ecografía pélvica y la densitometría ósea son normales para la edad y desarrollo de la paciente.
- b. La ecografía pélvica muestra múltiples quistes y ovarios con un volumen disminuido y son la principal causa de la amenorrea de la paciente.
- c. Menor densidad mineral ósea para la edad en relación con hipovitaminosis D.
- d. Mayor densidad mineral ósea.
- e. Menor densidad mineral ósea de etiología multifactorial.

24. ¿Qué estrategia terapéutica es **ADECUADA** en este caso para preservar la densidad mineral ósea?

- a. La restauración ponderal.
- b. La recuperación de la función gonadal.
- c. Es importante optimizar la ingesta de calcio y vitamina D, acorde a los requerimientos diarios.
- d. En aquellas mujeres con *Z-scores* bajos, el reemplazo fisiológico con parches transdérmicos ha demostrado ser efectivo.
- e. Todas las anteriores son verdaderas.

Endocrinological aspects in anorexia nervosa

B. Guijo Alonso, M. Güemes Hidalgo

Endocrinology Department. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Abstract

Anorexia nervosa is a psychiatric illness characterized by restricted calorie intake, self-induced weight loss, and an intense fear of weight gain. The age of onset of the disease appears to be decreasing, placing adolescents and young adults, especially women, at risk, although the prevalence in males is increasing. The state of starvation and chronic stress characteristic of this disorder lead to global endocrine dysregulation with dysfunction of the hypothalamic-pituitary axes (hypogonadotropic hypogonadism; growth hormone resistance with potential detriment to final height; hypercortisolism and relative hypothyroidism), as well as changes in the concentrations of adipokines and appetite-regulating hormones. These adaptive abnormalities in the hormonal axes are reversible with weight recovery. Both hormonal deficiencies and malnutrition negatively affect bone metabolism and lead to decreased bone mineral density, accompanied by impaired bone microarchitecture and an increased risk of fractures. Restoring body weight, normalizing nutritional intake, and recovering menstrual cycles are essential for improving bone health, but low bone density and increased risk of fractures can remain a long-term complication in individuals recovering from anorexia nervosa.

Key words: Anorexia nervosa; Adolescent; Endocrine disorders; Bone density; Weight restoration.

Palabras clave: Anorexia nervosa; Adolescente; Alteraciones endocrinológicas; Densidad ósea; Restauración ponderal.

Resumen

La anorexia nerviosa es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por una restricción de la ingesta calórica, una pérdida de peso autoinducida y un miedo intenso a la ganancia ponderal. La edad de inicio de la enfermedad parece estar disminuyendo, lo que pone en riesgo a adolescentes y adultos jóvenes, especialmente del género femenino, aunque la prevalencia en varones es cada vez mayor. El estado de inanición y el estrés crónico, propios de este trastorno, conducen a una desregulación endocrina global con disfunción de los ejes hipotálamo-hipofisarios (hipogonadismo hipogonadotroico; resistencia a la hormona de crecimiento con el potencial detrimento en la talla final; hipercortisolismo e hipotiroidismo relativo), así como modificaciones en los niveles de adipocinas y hormonas reguladoras del apetito. Estas alteraciones adaptativas en los ejes hormonales son reversibles con la recuperación ponderal. Tanto las deficiencias hormonales como la desnutrición afectan negativamente al metabolismo óseo y conllevan una disminución de la densidad mineral ósea, acompañándose de una microarquitectura ósea deteriorada y un mayor riesgo de fracturas. La restauración del peso corporal, la normalización de la ingesta nutricional y la recuperación de los ciclos menstruales son fundamentales para mejorar la salud ósea, pero la baja densidad ósea y el aumento del riesgo de fracturas pueden seguir siendo una complicación a largo plazo en los individuos que se recuperan de la anorexia nerviosa.

OBJECTIVES

- To understand the main endocrinological manifestations that can affect patients with anorexia nervosa.
- To identify individual risk factors that can enhance and perpetuate endocrinological disorders.
- To promote the restoration of weight, as an essential part of the recovery of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, thus improving bone health.
- To participate in a multidisciplinary approach in the comprehensive care of patients with anorexia nervosa.

Corresponding author: blanca.guijo@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.63149/j.pediatr.57>

Introduction

The possibility of endocrinological abnormalities in patients with anorexia nervosa should be considered and evaluated as part of the follow-up process.

Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder characterized by a restriction of caloric intake, self-induced and maintained weight loss, and a distorted perception of body image, accompanied by an intense fear of weight gain⁽¹⁾.

Although the overall incidence of AN remains stable, it has increased significantly in children under 15 years of age over the past decade. The age of onset of the disease appears to be decreasing, placing adolescents and young adults, especially females, at risk⁽²⁾. Prevalence studies indicate wide differences by age and sex, with the prevalence being much higher in young women. The prevalence according to the DSM-5 is estimated at 0.8–6.3% in women and 0.1–0.3% in men, with a peak incidence at 15–19 years of age⁽³⁾.

The starvation state and chronic stress of AN lead to a variable global endocrine dysregulation. Adaptive hormonal alterations include dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, resulting in hypothalamic amenorrhea and relative estrogen and androgen deficiency, with increased cortisol levels and relative hypothyroidism. Furthermore, growth hormone (GH) resistance is observed, with decreased levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Appetite regulation and energy metabolism are also affected, perpetuating restrictive eating behaviors⁽⁴⁾.

The combination of hormonal deficiencies and malnutrition negatively affects bone metabolism and leads to a decrease in bone mineral density, increasing the risk of osteoporosis and frac-

tures, which increases the morbidity associated with AN⁽⁵⁾. Furthermore, neuropsychiatric comorbidities, such as depressive symptoms or anxiety, are associated with the hormonal changes observed in the disease⁽⁶⁾.

Most of the observed endocrine abnormalities are epiphenomena, resulting from the body's adaptation to the state of low energy and malnutrition. Restoring body weight, normalizing nutritional intake, and correcting hormones are key in this process. Therefore, the primary treatment is of the psychiatric disorder itself. However, low bone density and increased risk of fractures may remain a long-term complication in individuals who recover from the illness⁽⁷⁾. The complexity of AN and its manifestations requires a multidisciplinary intervention, addressing psychological, nutritional, and medical aspects⁽⁸⁾.

Endocrinological disorders in anorexia nervosa

Figure 1 shows, in a schematic way, the main endocrinological alterations that occur in AN, both in the hypothalamic-pituitary axis and in the appetite-regulating hormones.

The algorithm, at the end of the article, lists the initial tests that should be considered in a patient with AN to

detect the presence of endocrinological disorders.

Hypothalamic-pituitary involvement

AN leads to dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis, resulting in hypogonadotropic hypogonadism, GH resistance, hypercortisolism, relative hypothyroidism, as well as hyponatremia and decreased oxytocin.

Gonadotropic axis (GnRH-LH/FSH)

Functional hypothalamic amenorrhea (FHA) is one of the most common clinical complications of AN. It results from low energy availability, influenced by multiple interacting factors, and has no organic cause^(9,10). Women with AN frequently present luteinizing hormone (LH) pulsatility patterns reminiscent of those of prepubertal girls, where LH pulses are of low amplitude and occur mainly during nighttime sleep. The alteration in gonadotropin secretion is associated with a decrease in fat mass and, consequently, in leptin. Normal serum leptin levels facilitate gonadotropin secretion and the onset of puberty⁽⁶⁾. FHA leads to decreased levels of estrogen and testosterone. The decrease in gonadal steroid secretion has deleterious effects on bone metabolism, affecting both genders, and hypogonadotropic hypogonadism causes infertility, reversible with recovery from the disease⁽⁷⁾.

Diagnosis

Some women experience irregular menstrual periods rather than complete amenorrhea, reflecting the change in energy status over time. Hypogonadotropic hypogonadism is characterized by delayed puberty (primary amenorrhea, absence of secondary sexual characteristics) or arrested puberty (no progression of secondary sexual characteristics, secondary amenorrhea; i.e., absence of menstrual cycles for more than 6 months in a woman with previously well-established cycles and lack of libido in late adolescence). The biochemical pattern will be consistent with hypogonadotropic hypogonadism (low gonadotropins and gonadal steroids).

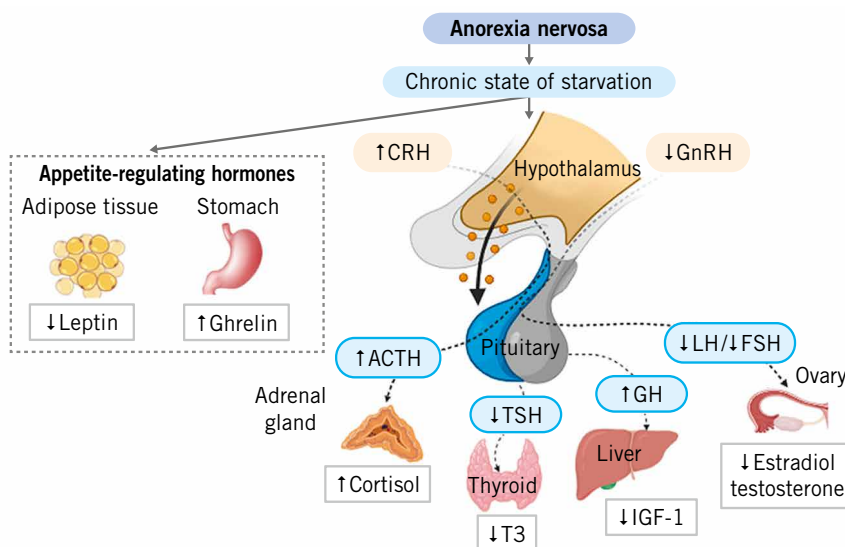


Figure 1. Endocrinological alterations in anorexia nervosa.

ACTH: adrenocorticotrophic hormone; CRH: corticotropin-releasing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; GH: growth hormone; GnRH: gonadotropin-releasing hormone; IGF1: insulin-like growth factor 1; LH: luteinizing hormone; TSH: thyroid-stimulating hormone; T₃: triiodothyronine.

Treatment

Restoration of normal body weight and increased fat mass have been described as the most important clinical parameters for restoring hypothalamic-pituitary-gonadal function^(6,7,10). Although reproductive function recovers in most women, amenorrhea persists in up to 15% of women despite weight regain⁽¹¹⁾. Hormone replacement therapy is described further in the section "Bone health".

Somatotropic axis (GHRH-GH)

Chronic malnutrition leads to a state of acquired GH resistance, with increased GH secretion but decreased IGF-1. Low IGF-1 levels may be an adaptive response to preserve energy by decreasing energy expenditure for growth⁽⁶⁾. IGF-1 is also an important bone anabolic factor; therefore, GH resistance, together with decreased IGF-1 levels, contribute to altered bone metabolism⁽⁷⁾. Decreased insulin levels, characteristic of malnutrition, may play a role in GH resistance through decreased expression of GH receptors on the liver surface⁽¹²⁾. Dietary restriction accompanied by weight loss and excessive exercise, lead to the depletion of glycogen stores and impaired hepatic gluconeogenesis, resulting in hypoglycemia. In the presence of this disorder, which often occurs in severe cases of AN, insulin levels are appropriately decreased. Furthermore, it is important to consider that AN cases are increasingly occurring in patients with previously established type 1 diabetes mellitus, which represents a challenge for the management of these patients, impairing glycemic control⁽¹³⁾. Abnormalities in GH secretion and low levels of IGF-I and IGFBP-3 contribute to poor growth in prepubertal patients, a reduced pubertal growth spurt, and a reduction in their adult height⁽¹⁴⁾. Recently, a reduction in the PAPP-A2 protease, involved in the cleavage of IGF transporter proteins (IGFBP-3 and IGFBP-5), has also been described in patients with AN. This decrease would limit the release of free IGF-I, thus reducing its bioavailability, which reinforces the functional state of GH resistance characteristic of these patients⁽¹⁵⁾.

Diagnosis

Decreased growth velocity for the patient's pubertal stage. Affected children and adolescents may have short stature relative to their age and sex. Blood IGF-1 levels will be decreased, as will insulin levels. In cases of severe anorexia nervosa, hypoglycemia may be observed.

Treatment

IGF-1 levels increase with refeeding, and weight gain induces normalization of GH secretion. During the active disease phase, administration of supraphysiological doses of recombinant GH does not appear to elevate IGF-1 levels and could instead be detrimental through a reduction in fat mass secondary to GH-stimulated lipolysis in a patient who remains cachectic⁽¹⁶⁾. In cases of sustained hypoglycemia, treatment should be with glucose supplements, since severe hypoglycemia has been associated with sudden death due to liver failure and depletion of the stores needed to maintain glycemia⁽¹³⁾.

Corticotropic axis (CRH-ACTH)

The hypothalamic-pituitary-adrenal axis is chronically stimulated in at least one-third of women with AN. Although the degree of hypercortisolism is inversely related to body mass index (BMI) and fat mass, cortisol measurements rarely exceed twice the upper limit of normal. Increased cortisol levels are influenced by chronic stress related to malnutrition and are also an adaptive mechanism to maintain euglycemia in a state of low energy availability^(6,7). Furthermore, increased ghrelin levels in AN contribute to the stimulation of corticotropin-releasing hormone (CRH)⁽¹⁷⁾. This hormone has an anorexigenic role that aggravates weight loss⁽¹⁸⁾. Hypercortisolism is associated with lower lean mass and bone mineral density, as occurs in Cushing's syndrome, although Cushingoid stigmata are not observed in patients with AN⁽¹⁹⁾.

Diagnosis

In clinical practice, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol are not routinely determined.

Treatment

No pharmacological treatment is currently recommended for the management of relative hypercortisolism in AN. This is understood as part of the adaptive changes that occur in the disease, and not as a contributor to the Cushingoid state, as opposed to pathological hypercortisolemia⁽⁷⁾. However, hypercortisolism may not completely resolve despite weight recovery, so in these cases, continued endocrine monitoring is recommended until the axis is restored⁽⁴⁾.

Thyrotropic axis (TRH-TSH)

The severe weight loss that occurs in AN is accompanied by thyroid abnormalities, similar to the euthyroid sick syndrome observed in various systemic diseases. It is also a result of adaptation to a state of lower energy and metabolism. It is characterized by decreased total triiodothyronine (T_3) levels, with normal or borderline-low levels of free thyroxine (FT_4) and thyroid-stimulating hormone (TSH), and increased reverse T_3 (R_3T_3) due to increased peripheral conversion of thyroxine (T_4) to inactive T_3 . Decreased free T_3 (FT_3) concentrations and a lower FT_3/FT_4 ratio have also been observed to be associated with greater severity of depressive symptoms.

Diagnosis

Blood tests for thyroid hormones (total and free T_3 , free T_4 , FT_3/FT_4 , and TSH).

Treatment

Hormonal treatment is not required, as the changes are adaptive and will improve with weight restoration. In fact, the use of thyroid hormone can aggravate weight loss and promote drug abuse⁽⁶⁾. Sometimes, thyroid hormone levels may be delayed in returning to normal, even after achieving a healthy weight.

Posterior pituitary (antidiuretic hormone, oxytocin) and kidney function

- Antidiuretic hormone (ADH): it is characteristically elevated in some psychiatric pathologies, such as depression. In AN, a slight increase is also observed, although not as

pronounced as in other disorders. ADH has a stimulatory role on ACTH; however, it does not appear to be the main contributor to the hyperactivity of this axis in AN⁽¹⁸⁾. However, inappropriate ADH secretion leads in some patients to free water retention by the kidneys and decreased levels of natremia, which are generally not severe⁽²⁰⁾. Other causes of hyponatremia in AN include excessive water consumption, hypovolemia related to malnutrition and vomiting, as well as some drugs that lead to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)⁽²¹⁾.

- Other electrolyte disturbances may occur: hypokalemia, hypomagnesemia, and hypophosphatemia. It is especially important to be vigilant of refeeding syndrome, characteristic of rapid nutritional rehabilitation, in which the increase in carbohydrates in the blood and, consequently, insulin, introduces electrolytes (potassium, magnesium and phosphorus) into the cells, with their corresponding decrease in plasma⁽²²⁾.
- Oxytocin: AN is also associated with altered secretion of oxytocin, a hormone with anorexigenic effects in the hypothalamus. Postprandial oxytocin levels are higher in women with AN compared with normal-weight controls, indicating an adaptive response to decreased central postprandial oxytocinergic satiety signals. Furthermore, increased levels of this hormone have been associated with greater severity of anxiety and depression symptoms in these patients. However, nocturnal serum oxytocin levels are decreased in AN compared with normal-weight controls⁽²³⁾.

Adipokines, peptides and appetite-regulating hormones

The state of starvation that accompanies AN entails adaptive changes that affect appetite regulation and metabolism. Characteristically, decreased levels of leptin and insulin are observed, while, conversely, increased levels of ghrelin and peptide YY (PYY).

- Leptin: leptin is an adipokine mainly produced by the adipose tissue, which regulates appetite and energy metabolism, with anorexigenic action. A direct relationship has been shown between serum leptin concentration and the amount of body fat mass, in both children and adults, although there is great individual heterogeneity for a given BMI. Studies in our hospital described how adolescents with AN present significantly lower plasma leptin levels compared to healthy controls of the same age and sex⁽²⁴⁾. Furthermore, leptin stimulates the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and hypoleptinemia contributes to hypothalamic amenorrhea in AN⁽⁶⁾. Endogenous leptin levels increase with refeeding and weight gain⁽²⁵⁾.
- Insulin: insulin, similar to leptin, has an anorexigenic effect. Insulin levels in AN are also found decreased, in response to the chronic state of malnutrition and, especially, in cases of hypoglycemia, contributing to maintaining normal blood glucose values^(12,13).
- Ghrelin: Ghrelin is an orexigenic hormone secreted by oxyntic cells in the stomach and is elevated in AN, both fasting and at night⁽⁷⁾. In addition, it stimulates the secretion of GH and ACTH, which also contributes to maintaining euglycemia⁽¹⁷⁾. Elevated levels of ghrelin are an adaptive response to chronic nutritional deprivation and decrease with weight gain⁽⁶⁾.
- Peptide YY (PYY): PYY is an orexigenic hormone secreted by enteroendocrine cells of the intestine in response to food intake. Physiologically, PYY levels are low during fasting, whereas they increase rapidly in the postprandial period. Therefore, it is expected that, in AN, PYY levels would be decreased. However, elevated levels have been observed, which could enhance the low nutrient intake, as well as the psychopathology of this eating disorder^(6,7).

Diagnosis

Serum measurement of appetite-regulating peptides (leptin, insulin,

ghrelin, and PYY). Although these hormones are not generally assessed in clinical practice, they have been proposed, among others, as potential diagnostic biomarkers for identifying AN cases⁽²⁶⁾.

Treatment

Appetite-regulating peptides will, to a greater or lesser extent, return to normal levels with refeeding and weight gain. However, there are some peculiarities, such as ghrelin, where it has been shown that, despite weight restoration, levels remain higher compared to healthy controls⁽⁶⁾. However, beyond the isolated values of these markers, and encompassing them as part of the broad pathogenesis of the disease, they are proposed as potential therapeutic targets for AN⁽²⁶⁾, which currently has no approved pharmacological treatment. This is the case of metreleptin, a recombinant human analogue of leptin, which could represent a future therapeutic option for AN, given the role of the characteristic hypoleptinemia in these patients⁽²⁶⁾. However, further studies are needed to advance in this line.

Bone health

The combination of hormonal deficiencies and malnutrition present in AN is associated with decreased bone mineral density, which increases the risk of osteoporosis and fractures. The best therapeutic strategy to preserve bone density is weight restoration and gonadal function.

Adolescents with AN present with decreased bone mineral density (BMD), which is accompanied by impaired bone microarchitecture and an increased risk of fractures. As previously mentioned, the etiology of decreased BMD is multifactorial. Along with low weight, changes in lean mass and fat stores, alterations in the hypothalamic-pituitary axis, and variations in the levels of adipokines and appetite-regulating peptides negatively affect bone health^(5-8,27).

Hormones produced in the anterior pituitary gland are important determinants of BMD, including GH resistance and relative IGF-1 deficiency, which is a major contributor to net

bone loss⁽²⁷⁾. Hypercortisolemia, characteristic of this disorder, has multiple deleterious effects on bone, decreasing formation and increasing bone resorption⁽⁵⁾. Estrogens, along with testosterone, have anabolic effects on bone and inhibitory effects on bone resorption; however, both are decreased in AN. Patients with primary amenorrhea show more severe bone loss than those with secondary amenorrhea^(8,27).

Regarding adipokines and appetite-regulating peptides, leptin levels are characteristically decreased in AN, which is associated with lower fat mass and bone density. Similarly, insulin, which has an anabolic effect on bone, is decreased in AN, which is associated with lower levels of bone formation and lower bone density⁽²⁸⁾.

Adolescence is a crucial period, with changes in bone structure and peak bone mass. It has been shown that adolescents with AN have a lower peak bone mass compared to normal-weight controls, resulting in suboptimal peak bone mass and poorer future bone health⁽⁵⁾. It should also be noted that regular exercise (weight bearing) is healthy for bone, but very intense exercise, as performed by some patients with AN, can be detrimental.

Regarding bone microarchitecture, both trabecular and cortical bone are affected, although general data suggest that, in women, trabecular bone is affected more than cortical bone. This has been attributed to the profound estrogen deficiency that often accompanies this disorder^(5,27). In contrast to women, men with AN have greater bone involvement in areas where cortical bone predominates⁽⁵⁾.

Diagnosis

BMD assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at L1-L4 level is recommended after 6-12 months of amenorrhea. However, some groups perform baseline DXA, even in the presence of menstrual cycles, to assess initial data⁽²⁹⁾. BMD should be corrected for bone age and/or height. Until menses resume, L1-L4 DXA should be repeated annually. In all patients with AN, the presence of low BMD should be used to raise awareness of the importance of bone health, as well as to encourage weight gain.

Treatment

Table I summarizes the main therapies studied and their effectiveness for the management of decreased BMD in adolescent and young women with AN.

The most effective strategy for improving bone density is weight normalization and restoring menstrual cycles. To achieve this, it is paramount to follow psychiatric guidelines and participate in a multidisciplinary approach. It is important to optimize calcium and vitamin D intake according to age-specific daily requirements (e.g., in adolescents who do not meet at least two dairy products per day, supplement with 1,300 mg of elemental calcium and 600 IU of vitamin D); however, supplementation alone is not an effective therapy for increasing bone density⁽⁵⁾.

Drug therapy should be considered in women with AN, amenorrhea, and low BMD z-scores (≤ -2 or individualized in cases with a z-score ≥ -2 but long-standing secondary amenorrhea) or bone fractures, and whenever weight gain strategies have not been effective. Treatment is usually continued for at least 1 year, after which BMD testing is repeated. Although BMD has not usually normalized after 1 year, treatment should be individualized for each patient depending on psychiatric and weight outcomes. Oral estrogens have not been shown to be effective in increasing BMD, but therapy with transdermal 17 β -estradiol patches at a dose of 100 μ g/day (it is a high dose, especially considering the tendency to use low doses of estradiol, especially in adolescents) and cyclic progesterone did show an increase in BMD in the spine and hips (Misra 2011). Despite this, in clinical practice it is common to use transdermal ethinylestradiol at a dose of 34 mg/day + progestogen (Evra[®] patch). However, this therapy is not sufficient to normalize BMD, probably because it does not correct other hormonal abnormalities that are important for bone health⁽²⁷⁾. This would be the case of IGF-1 deficiency, a characteristic of malnutrition present in AN, for which therapeutic options have been explored, such as the administration of recombinant IGF-1 (rhIGF-1). Some studies indicate that rhIGF-1 therapy may increase bone formation and improve

BMD, especially when combined with other interventions such as hormone therapy. However, these authors emphasize that the available evidence is limited and not without risks⁽⁵⁾. Similarly, in relation to the hypoleptinemia present in AN, the administration of subcutaneous leptin has been evaluated and, although it apparently improves BMD, it seems that the effects are not directly produced by leptin and, furthermore, given that weight loss is enhanced with this therapy, exhaustive monitoring is necessary⁽²⁷⁾.

Bone-activating drugs approved for the treatment of postmenopausal osteoporosis, including antiresorptives (bisphosphonates) and bone anabolics (teriparatide), have also been studied in AN. Bisphosphonates have not been approved by the FDA for women of childbearing age due to limited knowledge of their long-term efficacy. Teriparatide, a parathyroid hormone analogue, has also not been approved due to the risk of osteosarcoma, especially in the pediatric population where bone epiphyses remain open^(5,27). No data are available in AN for denosumab (a monoclonal antibody used to treat osteoporosis in postmenopausal women and other conditions with risk of fractures).

Cholesterol metabolism

Hypercholesterolemia is frequently present in patients with AN, but does not pose an increased cardiovascular risk.

Hypercholesterolemia, a common finding in patients with AN, is a consequence of increased lipolysis, increased fat mobilization, and decreased hepatic lipid metabolism, among others. However, recent studies suggest that these patients do not have an advanced atherogenic lipid profile, and although some alterations persist with partial weight recovery, most are reversed⁽³⁰⁾.

Diagnosis

Elevated concentrations of total cholesterol and high, low and very low-density lipoproteins (HDL, LDL and VLDL).

Treatment

It is usually not necessary.

Table I. Studies on therapies to treat low bone mineral density (BMD) in adolescent and young women with anorexia nervosa

Therapies	Age (years)	n	Changes in BMD	Duration (months)	Reference
Weight restoration and menstruation	18-40	75	Increases BMD of the hip (1.8%) and spine (3.1%) compared to baseline	12	Miller 2006
Oral estrogens/ progesterone	16-42	48	No change compared to placebo	19	Klibanski 1995
	12-21	50	No change compared to placebo	12	Golden 2002
	18-38	60	No change compared to placebo	9	Grispoon 2002
	11-17	112	No change compared to placebo	12	Strokosch 2006
Transdermal estrogen replacement	12-18	110	Increase in spine BMD compared to placebo (2.6% vs. 0.3%). Hip BMD remained stable compared to placebo, but decreased (0.004% vs. 1.2%)	18	Misra 2011
Recombinant IGF1	18-38	60	Increase in spine BMD compared to placebo (1.1% vs. -0.6%)	9	Grispoon 2002
Recombinant IGF1 + OCP	18-38	60	Increase in spine BMD compared to placebo (1.8% vs. -1%)	9	Grispoon 2002
Testosterone	19-49	77	No change compared to placebo	12	Miller 2011
DHEA	14-28	61	No changes compared to the OCP group. Similar increase in hip BMD (1.7%), but no significant changes after controlling for weight gain	12	Gordon 2002
DHEA + OCP	13-27	94	BMD of the spine and hip is maintained compared to the control group, where they decrease	18	Divasta 2012
Risedronate	19-49	77	Increased BMD of the spine (3-4%) and hip (2%) compared to placebo	12	Miller 2011
Alendronate	12-21	32	No changes compared to placebo, although both groups gained weight and increased BMD of the spine and hip	12	Golden 2005
Teriparatide	35-58	32	Increase in BMD compared to placebo (6% vs. 0.6%). No change in hip BMD compared to placebo	6	Fazeli 2014

Modified from: references^(6,28). OCP: oral contraceptive; DHEA: dehydroepiandrosterone; BMD: bone mineral density; rhIGF-I: recombinant insulin-like growth factor 1.

Anorexia nervosa in males

The prevalence of AN in males is increasing. Similar to women, they present with hypothalamic-pituitary and bone health problems.

Although AN is most commonly diagnosed in adolescent females, its prevalence in males is underestimated and increasing. AN should be suspected in cases with a history of weight loss, especially if other psychiatric comorbidities or substance abuse are present, a BMI lower than the age- and sex-appropriate level, symptoms of hypogonadism, bone fragility, or mul-

tipale endocrinopathies not otherwise explained.

Similar to females, males present with hypothalamic-pituitary axis involvement (hypogonadotropic hypogonadism with decreased testosterone and estradiol levels, hypercortisolism, and sick euthyroid syndrome). Fat stores are decreased, as are leptin levels. A particularity is that men with AN have a higher percentage of trunk fat and a higher trunk/extremity fat ratio compared to normal-weight men. This finding is attributable to hypogonadism with decreased testosterone levels.

Bone health is also affected in males; however, compared with adolescent

females with AN, males have lower BMD z-scores at the hip and femoral neck, whereas females have lower lumbar BMD. These sex-specific characteristics suggest that not everything that occurs in female AN is attributable to males⁽⁶⁾. Further studies are needed to clarify the characteristic alterations of AN in males.

Role of the Primary Care pediatrician

A crucial role in the early detection of the disease, as well as the underlying endocrinological aspects, and in coordinating patient follow-up and rehabilitation with specialists.

The role of the primary care pediatrician is crucial, from the initial diagnosis of AN, through the monitoring of the disease and associated endocrinological disorders, to nutritional, psychological, and medical rehabilitation within a multidisciplinary approach. Their main functions include:

- Primary prevention: health education on nutrition and exercise.
- Knowledge of the illness. If an eating disorder is suspected, referral to child and adolescent psychiatry should be made.
- Frequent monitoring of the patient, facilitating the early detection of endocrinopathies and other medical disorders, characteristic of AN. Evaluation of growth velocity, pubertal stage, menstrual cycles, and weight development.
- In the event of endocrine disorder suspicion, referral to a pediatric endocrinologist is essential, ensuring proper communication for comprehensive patient management.
- Promoting weight recovery and, with it, the restoration of hypothalamic-pituitary axes, supporting the patient and their family throughout this process.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in the preparation of this manuscript or source of funding.

Bibliography

The asterisks show the authors' opinion of the article's interest.

- Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia Nervosa. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1343-51.
- 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.
- Silén Y, Keski-Rahkonen A. Worldwide prevalence of DSM-5 eating disorders among young people. *Curr Opin Psychiatry*. 2022; 35: 362-71.
- Misra M, Klibanski A. Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85: 147-57.
- ** Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. 2014; 221: R163-76.
- ** Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13: 174-86.
- Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 581-92.
- * Muñoz Calvo MT, Argente J. *Trastornos del comportamiento alimentario. Protocolo diagnóstico pediátrico*. Eating disorders. In: *Protocolo diagnóstico pediátrico*; 2019. p. 295-306.
- Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019; 42: 263-74.
- Cacciatore C, Cangiano B, Carbone E, Spagnoli S, Cid Ramirez MP, Polli N, et al. Body weight variation is not an independent factor in the determination of functional hypothalamic amenorrhea in anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest*. 2024; 47: 903-11.
- Jacoangeli F, Masala S, Staar Mezzasalma F, Fiori R, Martinetti A, Ficoneri C, et al. Amenorrhea after weight recover in anorexia nervosa: role of body composition and endocrine abnormalities. *Eat Weight Disord EWD*. 2006; 11: e20-6.
- Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Waters MJ, Ho KK. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4712-20.
- Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa - medical complications. *J Eat Disord*. 2015; 3: 11.
- Muñoz MT, Graell M, Argente J. Anorexia nervosa. In: *Encyclopedia of endocrine diseases*. 2ª ed. Oxford: Academic Press; 2019. p. 205-15.
- Barrios V, Martín-Rivada Á, Guerra-Cantera S, Campillo-Calatayud A, Camarero RA, Graell M, et al. Reduction in Pappalysin-2 Levels and Lower IGF-I Bioavailability in Female Adolescents With Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109: e920-e931.
- Fazeli PK, Lawson EA, Prabhakaran R, Miller KK, Donoho DA, Clemmons DR, et al. Effects of recombinant human growth hormone in anorexia nervosa: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4889-97.
- Mozid AM, Tringali G, Forsling ML, Hendricks MS, Ajodha S, Edwards R, et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. *Horm Metab Res*. 2003; 35: 455-9.
- Connan F, Lightman SL, Landau S, Wheeler M, Treasure J, Campbell IC. An investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in anorexia nervosa: the role of CRH and AVP. *J Psychiatr Res*. 2007; 41: 131-43.
- Misra M, Miller KK, Almazan C, Worley M, Herzog DB, Klibanski A. Hormonal determinants of regional body composition in adolescent girls with anorexia nervosa and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2580-7.
- Gold PW, Kaye W, Robertson GL, Ebert M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal-fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 1983; 308: 1117-23.
- Bahia A, Chu ES, Mehler PS. Polydipsia and hyponatremia in a woman with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2011; 44: 186-8.
- Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56: 1201-10.
- Lawson EA, Holsen LM, Santin M, DeSanti R, Meenaghan E, Eddy KT, et al. Postprandial oxytocin secretion is associated with severity of anxiety and depressive symptoms in anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74: e451-7.
- Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr*. 1997; 131: 833-8.
- Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A, et al. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry*. 1997; 2: 330-4.
- Himmerich H, Treasure J. Anorexia nervosa: diagnostic, therapeutic, and risk biomarkers in clinical practice. *Trends Mol Med*. 2024; 30: 350-60.
- Chou SH, Mantzoros C. Bone metabolism in anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *Metabolism*. 2018; 80: 91-104.
- * Schorr M, Klibanski A. Anorexia Nervosa and Bone. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018; 3: 74-82.
- Crone C, Fochtmann LJ, Attia E, Boland R, Escobar J, Fornari V, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Eating Disorders. *Am J Psychiatry*. 2023; 180: 167-71.
- Hussain AA, Hübel C, Hindborg M, Lindkvist E, Kastrup AM, Yilmaz Z, et al. Increased lipid and lipoprotein concentrations in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2019; 52: 611-29.
- Skolnick A, Schulman RC, Galindo RJ, Mechanick JL. The endocrinopathies of male anorexia nervosa: case series. *Clin Case Rep*. 2016; 2: e351-7.
- Ruiz Lázaro PM. *Manejo nutricional de los trastornos del comportamiento alimentario en el niño y adolescente*. Nutritional management of eating behavior disorders in children and adolescents *Pediatr Integral*. 2025; XXIX: 181-7. Available at: <https://doi.org/10.63149/j.pedint.31>.

Recommended bibliography

- Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13: 174-86.
- Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. 2014; 221: R16376.

A comprehensive review of the main endocrinological disorders in anorexia nervosa, including practical and highly visual summary figures and tables.

A review focusing on bone health in relation to anorexia nervosa, including general guidelines for the treatment of low bone mineral density.

Clinical case

A 14-year-old female adolescent with anorexia nervosa, referred to the endocrinology clinic for secondary amenorrhea.

Family history: nothing relevant to the case. The mother had a height of 167 cm and menarche at 13 years, and the father had a height of 182 cm and normal pubertal development.

Personal background: onset of restrictive eating behavior at the age of 12 years old, reaching a minimum weight of 42 kg (BMI: 15.67 kg/m², -1.75 SDS) at age 13, which required admission to the psychiatric ward. Menarche took place at 11 years of age, with regular cycles initially.

Current illness: two years of amenorrhea. Slow and progressive weight recovery. Adequate nutrition, not following a specific menu presently, and she has scheduled physical exercise at school.

Physical examination: weight: 43.9 kg (19th centile, -0.88 SDS); Height: 163 cm (81st centile, 0.89 SDS); BMI: 16.52 kg/m² (7th centile, -1.51 SDS according to Hernández et al. Spanish growth chart). HR: 72 bpm. Normal female external genitalia, Tanner pubertal stage IV (B4, P4, A3). Breasts of intermediate consistency. The rest of the examination was unremarkable.

Additional tests: pelvic ultrasound: postpubertal uterus with a thin endometrial echogenic lining. Ovaries of normal size and echostructure (right: 5.1 ml; left: 6.8 ml) with multiple small follicular cysts. Nutritional and hormonal analysis: fasting glucose: 76 mg/dl (60-100); insulin: *0.8 µIU/ml (4-11); sodium: *133 mEq/L (135-145); total cholesterol: *260 mg/dl (120-200); TSH: 3.24 µU/l (0.36-5.5); FT4: 0.92 ng/dl (0.65-1.4); T3: *0.53 ng/ml (0.9-2); IGF-1: *99 ng/ml (201 ± 78); IGFBP-3: 2.74 mcg/ml (3.1 ± 0.5); PRL: 17.3 ng/ml (3.5-25); LH: *0.12 IU/L (0.61-56); FSH: *1.84 IU/L (2-22); estradiol: *8.4 pg/ml (10-500); 25-Hydroxyvitamin D: 26.3 ng/ml (20-60). Bone age: 14 years and 6 months (chronological age 14 years). DEXA scan (L1-L4): 0.738 g/cm² (-2.1 z-score).



Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

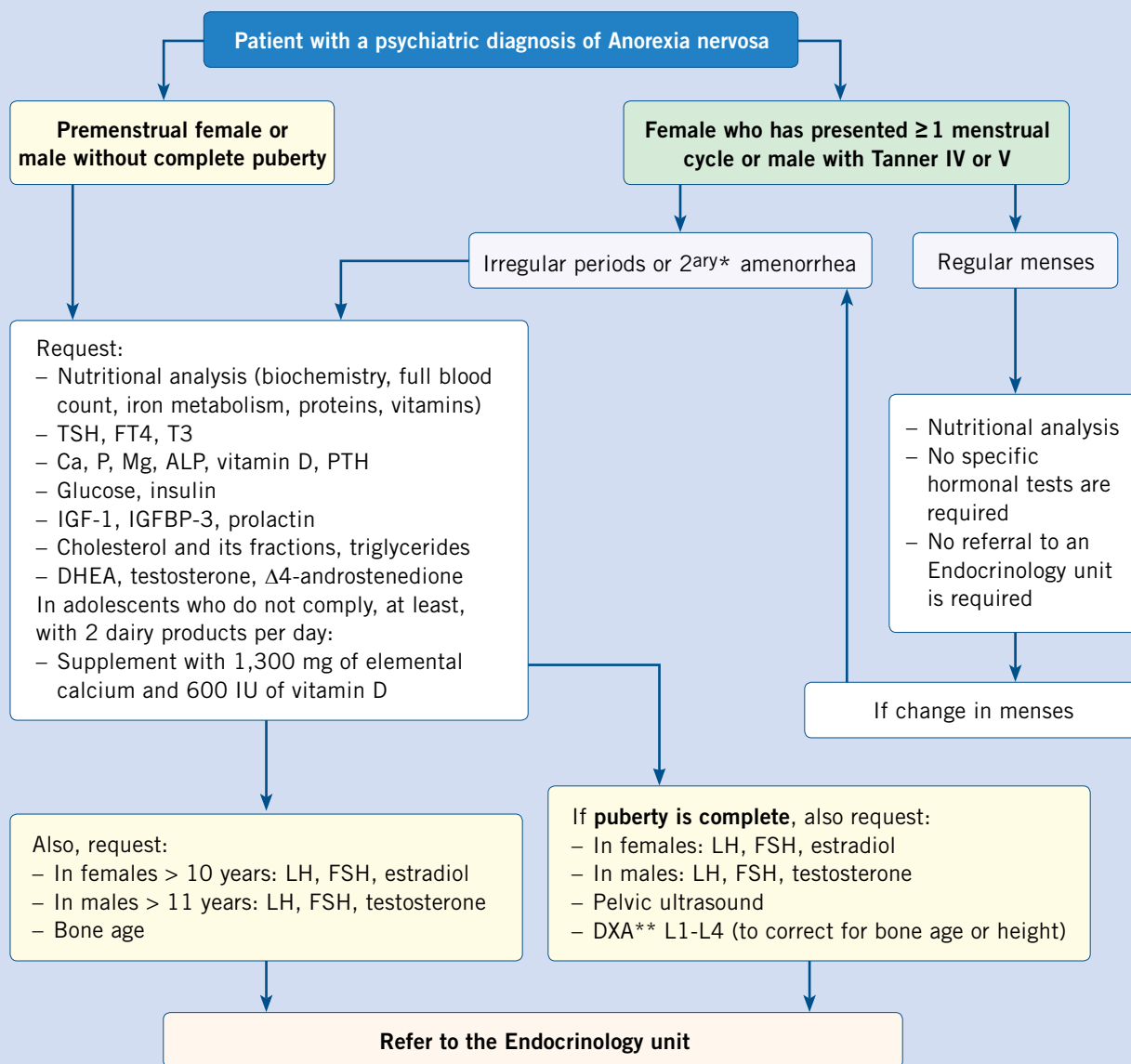
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Accreditation quiz

The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: www.sepeap.org and www.pediatriaintegral.es. To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 70% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.

Initial diagnostic algorithm for endocrinological disorders in anorexia nervosa



*The hormonal profile is usually requested when the patient has had an eating disorder for at least 12 months.

**DXA is usually performed after 6-12 months of amenorrhea.

2^{ary}: secondary; ALP: alkaline phosphatase; DHEA: dehydroepiandrosterone; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry; FSH: follicle-stimulating hormone; FT4: free thyroxine; IGF-1: insulin-like growth factor 1; IGFBP-3: insulin-like growth factor binding protein 3; LH: luteinizing hormone; PTH: parathyroid hormone; T3: triiodothyronine; TSH: thyroid-stimulating hormone.



Aniversario

Pediatría Integral



Accreditation quiz

Subsequently, the following accreditation quiz of *Pediatría Integral* collects questions on this topic, which must be answered online through the website: www.sepeap.org.

In order to obtain certification by the Spanish "formación continuada" national health system for health professionals, 70% of the questions must be answered correctly. The accreditation quizzes of the different numbers of the journal may be submitted during the period indicated in the "on-line" quiz.

Endocrinological aspects in anorexia nervosa

17. Which of the following is **CHARACTERISTIC** of chronic starvation state and malnutrition in anorexia nervosa?

- a. Hypothyroidism.
- b. Hypothalamic amenorrhea.
- c. Hypogonadotropic hypogonadism.
- d. Hyponatremia.
- e. All of the above.

18. Which of the following statements is **CORRECT** regarding the endocrine dysregulation in anorexia nervosa?

- a. Hypocortisolism is characteristic.
- b. Hypercortisolism is a common finding and should always be treated.
- c. Hypercortisolism is characteristic of this disorder and is accompanied by the following: typical cushingoid stigmata.
- d. Hypercortisolism is characteristic of this disorder and has multiple deleterious effects on bone.
- e. None of the above.

19. Please indicate the **INCORRECT** answer:

- a. Hypoleptinemia contributes to hypothalamic amenorrhea in anorexia nervosa.
- b. Peptide YY (PYY) is an orexi-genic hormone and is therefore decreased in anorexia nervosa.
- c. Insulin is decreased in response to chronic malnutrition.

- d. Ghrelin's increased levels contribute to the maintenance of euglycemia.
- e. Endogenous leptin levels increase with refeeding and weight gain.

20. Which of the following statements is **CORRECT** regarding anorexia nervosa in men?

- a. Similar to females, males have hypothalamic-pituitary axis involvement.
- b. Bone health is not affected.
- c. The prevalence is underestimated and increasing.
- d. Testosterone levels are increased.
- e. Answers a and c are correct.

21. Regarding the treatment of decreased bone mineral density, indicate the **CORRECT** answer:

- a. Oral contraceptive therapy increases spine and hip bone mineral density (BMD).
- b. Bisphosphonates are approved in women with anorexia nervosa for the treatment of decreased BMD.
- c. 17 β -estradiol transdermal patches and progesterone have proven to increase hip BMD.
- d. The most effective strategy for improving bone density is normalizing weight and restoring menstrual cycles.
- e. Options c and d are correct.

Clinical case

22. What endocrinological **ABNORMALITIES** can be observed in the patient in the clinical case?

- a. Hypergonadotropic hypogonadism.

- b. Hypogonadotropic hypogonadism.
- c. Hypogonadotropic hypogonadism, growth hormone (GH) resistance with decreased insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin levels, hyponatremia, and decreased triiodothyronine (T₃) levels.
- d. Sick euthyroid syndrome.
- e. Hypothalamic amenorrhea exclusively.

23. In your opinion, are there any other **disrupted parameters**? Indicate the **CORRECT** answer:

- a. Pelvic ultrasound and bone density are normal for age and patient's development.
- b. Pelvic ultrasound shows multiple cysts and ovaries with decreased volume, which are the main cause of the patient's amenorrhea.
- c. Lower bone mineral density for age in association with hypovitaminosis D.
- d. Increased bone mineral density.
- e. Lower bone mineral density of multifactorial etiology.

24. What therapeutic strategy is **APPROPRIATE** in this case to preserve bone mineral density?

- a. Weight restoration.
- b. Recovery of gonadal function.
- c. It is important to optimize the intake of calcium and vitamin D, according to daily requirements.
- d. In those females low with Z-scores, physiological replacement with transdermal patches has been shown to be effective.
- e. All of the above are true.

Raquitismos

J. Cruz Rojo, L. Garzón Lorenzo,
I. Lázaro Rodríguez

Endocrinología y Dismorfología pediátricas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid



Resumen

El raquitismo es una enfermedad ósea caracterizada por defectos en la mineralización del cartílago de crecimiento debidos a alteraciones en los niveles séricos de calcio y fósforo. Su presentación clínica es variable según la edad de inicio y la causa subyacente, pero, típicamente, incluye deformidades en varo de las piernas, talla baja y ensanchamiento de las articulaciones. Puede deberse a deficiencias nutricionales (principalmente de vitamina D o calcio) o a defectos genéticos en genes implicados en el metabolismo y acción de la vitamina D, la producción o degradación del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), el manejo renal del fósforo o la mineralización ósea. Aunque la prevalencia del raquitismo nutricional ha disminuido, sigue habiendo casos, incluso en países desarrollados, especialmente en lactantes prematuros o amamantados con lactancia materna exclusiva o en niños de piel oscura o con escasa exposición solar. El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración física, pruebas bioquímicas y radiografías. La prevención solo es posible en el raquitismo nutricional y requiere suplementación o fortificación alimentaria con vitamina D y calcio, junto a exposición solar moderada. El tratamiento incluye suplementos de vitamina D y/o calcio. Las formas hereditarias pueden requerir metabolitos activos de vitamina D, fósforo oral o terapias dirigidas, como anticuerpos anti-FGF23.

Abstract

Rickets is a bone disease characterized by defects in the mineralization of growth cartilage due to alterations in serum calcium and phosphate levels. Its clinical presentation varies depending on the age of onset and the underlying cause, but typically includes bowing deformities of the legs, short stature, and joint widening. It may result from nutritional deficiencies (mainly of vitamin D or calcium) or from genetic defects in genes involved in vitamin D metabolism and action, fibroblast growth factor 23 (FGF23) production or degradation, renal phosphate handling, or bone mineralization. Although the prevalence of nutritional rickets has decreased, cases continue to occur, even in developed countries, especially in premature or exclusively breastfed infants, or in children with dark skin or limited sun exposure. Diagnosis is based on medical history, physical examination, biochemical tests, and radiographic findings. Prevention is only possible in nutritional rickets and requires vitamin D and calcium supplementation or food fortification, along with moderate sun exposure. Treatment includes vitamin D and/or calcium supplementation. Hereditary forms may require active vitamin D metabolites, oral phosphate, or targeted therapies such as anti-FGF23 antibodies.

Palabras clave: Calcio; Fósforo; Vitamina D; Calcio; Desarrollo óseo.

Key words: Calcium; Phosphorus; Vitamin D; Calcium; Bone development.

OBJETIVOS

- Comprender la fisiopatología del metabolismo fosfocálcico.
- Conocer la sintomatología típica y los hallazgos radiológicos y de laboratorio más frecuentes.
- Conocer los distintos tipos de raquitismo, así como su diagnóstico diferencial.
- Conocer los tratamientos recomendados para cada tipo de raquitismo.
- Dominar las estrategias de prevención del raquitismo carencial.

Introducción

El raquitismo es una enfermedad ósea pediátrica caracterizada por una mineralización defectuosa de la placa de crecimiento, que produce deformidades esqueléticas, retraso en el crecimiento y ensanchamiento metafisario. Osteomalacia es el término análogo en adultos, donde la mineralización deficiente afecta al hueso maduro, resultando en dolor óseo, debilidad muscular y fracturas y pseudofracturas óseas. Ambos trastornos se asocian con niveles disminuidos de calcio y/o fósforo⁽¹⁾. El término raquitismo deriva del griego *ράχις* (rháchis) y hace alusión a las deformidades óseas a nivel de la columna, una de las manifestaciones clínicas características de la enfermedad.

Autor de correspondencia: jaimcruz@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.58>

Homeostasis del calcio y del fósforo

El raquitismo se produce por alteraciones en la acción o metabolismo de la vitamina D, PTH y FGF23, hormonas clave que regulan el calcio y fósforo a través del intestino, el riñón y el hueso (Fig. 1).

Los factores reguladores más importantes de los niveles séricos de calcio y fósforo son la vitamina D, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y la hormona paratiroidea (PTH), mediante sus acciones sobre el intestino, el riñón y el hueso. Por tanto, el desarrollo del raquitismo suele estar relacionado con anomalías en el metabolismo o la acción de estas 3 hormonas.

Vitamina D

La vitamina D es una prohormona inactiva de la que existen 2 formas: el ergocalciferol (D2), producido por hongos y levaduras, y el colecalciferol (D3), producido en la piel humana tras la irradiación con luz UV (290-315 nm) del 7-dehidrocolesterol. La vitamina D se hidroxila en la posición 25 en el hígado, fundamentalmente por la enzima 25-hidroxilasa (codificada por el gen *CYP2R1*). La actividad de esta enzima no está regulada de forma estricta, aunque la dieta rica en grasas disminuye su actividad, siendo este uno de los motivos por los que los pacientes obesos tienen niveles bajos de 25-OH-vitamina D⁽²⁾. Las concentraciones circulantes de 25-OH-vitamina D [también llamada calcidiol o 25(OH)D] dependen principalmente de la ingesta dietética y la síntesis cutánea de vitamina D (muy ligada a la exposición solar).

Posteriormente, la 25(OH)D sufre una hidroxilación en la posición 1 α (principalmente en el riñón) para transformarse en su forma hormonalmente activa, la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D, o calcitriol]. Esta hidroxilación se produce por la enzima 1 α -hidroxilasa, codificada por *CYP27B1*. La hipocalcemia y el aumento de la PTH aumentan la acción de esta enzima, mientras que el FGF23 y los niveles elevados de 1,25(OH)₂D la disminuyen.

La 1,25(OH)₂D ejerce sus acciones tras su interacción con el receptor de vitamina D (VDR), receptores esteroides localizados en el núcleo

celular. La interacción de la hormona 1,25(OH)₂D con el VDR facilita la unión entre el VDR y el receptor X de retinoides (RXR) para formar un heterodímero que se une a secuencias específicas de ADN denominadas elementos de respuesta a la vitamina D (VDREs) en genes diana sensibles a la vitamina D e influye, finalmente, en la tasa de transcripción de dichos genes⁽³⁾.

La inactivación de la 1,25(OH)₂D⁽³⁾ (y de otros metabolitos de la vitamina D) se produce por la hidroxilación en la posición 24 por la 24-hidroxilasa (codificada por *CYP24A1*).

FGF23

El FGF23 es una hormona fosfática secretada principalmente por los osteocitos. Su función principal es reducir la reabsorción tubular de fósforo en los riñones. Esto lo logra al disminuir la expresión de los cotransportadores de fósforo dependientes de sodio, NPT2A (NaPi-IIa) y NPT2C (NaPi-IIc), en la membrana apical de las células del túbulo renal proximal. Estos transpor-

tadores son responsables de reabsorber fósforo (y sodio) desde el filtrado glomerular hacia el interior celular. Como resultado, cuando los niveles de FGF23 se elevan, la reabsorción de fósforo disminuye, lo que conduce a una reducción de su concentración sérica. Para ejercer su acción, el FGF23 se une al receptor *FGFR1* en presencia del coreceptor α -KLOTHO. Como resultado de esta interacción, se fosforila la proteína NHERF1, señal necesaria para la internalización y degradación de NPT2A y NPT2C desde la membrana apical. Además, el FGF23 regula el metabolismo de la vitamina D al inducir la expresión de la 24-hidroxilasa (responsable de la inactivación de la vitamina D) y al suprimir la expresión de *CYP27B1* (1 α -hidroxilasa) disminuyendo, por tanto, los niveles de 1,25(OH)₂D circulante. Como consecuencia, niveles anormalmente elevados de FGF23 conducen a concentraciones circulantes de 1,25(OH)₂D más bajas de lo esperado, incluso en presencia de hipofosfatemia. Esta deficiencia rela-

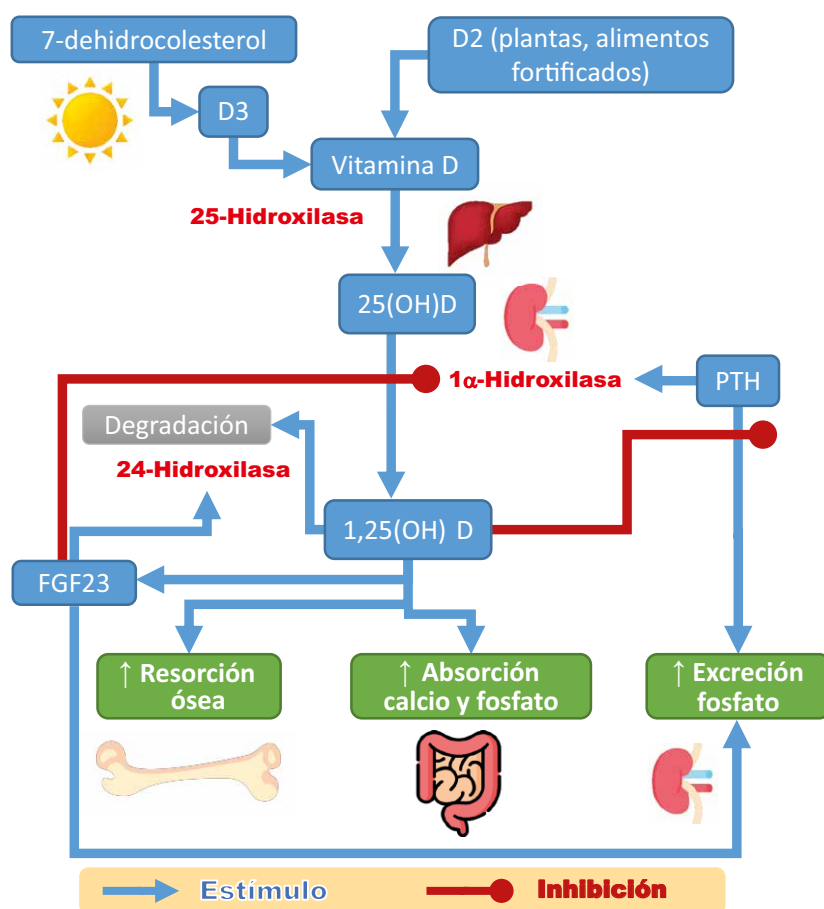


Figura 1. Regulación del metabolismo fosfocálcico.

tiva de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ puede agravar la hipofosfatemia, ya que esta estimula la absorción intestinal de fosfato a través del cotransportador NPT2B (NaPi-IIb), expresado en el intestino y responsable de aproximadamente el 50 % del transporte intestinal de fosfato.

PTH

La secreción de hormona paratiroidea (PTH) está regulada principalmente por la concentración de calcio ionizado en sangre, la cual es detectada por el receptor sensor de calcio (CaSR) presente en las glándulas paratiroides. La hipocalcemia estimula la liberación de PTH, mientras que la hipercalcemia la inhibe. El incremento en la concentración sérica de fosfato también puede inducir la secreción de PTH, pero este efecto es menos potente y está mediado por los niveles de calcio. Además, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ejerce una retroalimentación negativa sobre la síntesis y liberación de PTH. La PTH incrementa la calcemia a nivel renal al aumentar la reabsorción renal de calcio en el túbulo distal. También disminuye la fosfatemia (y aumenta la fosfatúria) al reducir la expresión de los cotransportadores de fosfato dependientes de sodio NPT2A (NaPi-IIa) y NPT2C (NaPi-IIc).

Clasificación de los raquitismos

Se ofrece una división lógica de las numerosas causas del raquitismo en tres categorías principales, basadas en la patogenia, las alteraciones bioquímicas y los métodos de tratamiento. Esta clasificación proporciona un enfoque claro para el diagnóstico y el manejo de esta enfermedad.

Existen 3 mecanismos causales en los raquitismos:

1. **Nutricional:** causado por deficiencias de vitamina D, calcio o, con menor frecuencia, fosfato, debidas a factores nutricionales o ambientales.
2. **Hereditario:** causado por alteraciones genéticas en los genes que codifican para proteínas involucradas en la activación y función de la vitamina D, en la homeostasis del fosfato o en la mineralización ósea.
3. **Secundario a enfermedades sistémicas:** consecuencia de alteraciones adquiridas en el metabolismo de

la vitamina D, como ocurre en las enfermedades hepáticas o renales avanzadas. También puede deberse a trastornos en el manejo renal de minerales, inducidos por el uso de determinados fármacos.

Estos 3 mecanismos se pueden encontrar en los tres grandes grupos de raquitismos (Tabla I):

1. **Calciopénicos:** originados por una deficiencia de calcio, la cual puede ser causada por una absorción insuficiente del calcio en la dieta o por una deficiencia de vitamina D que afecta la absorción de calcio.
2. **Fosfopénicos:** por una deficiencia de fosfato, generalmente causada por una pérdida renal excesiva de fosfato, secundaria a factores genéticos o adquiridos.
3. **Secundarios a inhibición directa de la mineralización:** por una alteración directa del proceso de mineralización en la placa de crecimiento.

Raquitismos calciopénicos

La incapacidad de mantener niveles normales de calcio sérico conlleva un hiperparatiroidismo que causa hipofosfatemia y aumenta la actividad de los osteoclastos, favoreciendo la liberación de calcio óseo. La combinación de hipofosfatemia y el aumento de la actividad osteoclástica da lugar a la desmineralización ósea⁽⁴⁾.

Las principales causas son las siguientes:

- **Deficiencia de vitamina D** (baja ingesta, poca exposición solar o malabsorción intestinal): la absorción intestinal de calcio se ve afectada debido a niveles inadecuados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, consecuencia de una insuficiente cantidad de $25(\text{OH})\text{D}$. Esta forma es, con mucho, la forma más prevalente a nivel mundial^(5,6).
- **Deficiencia de calcio en la dieta:** el bajo contenido de calcio en la dieta o su limitada biodisponibilidad impiden una absorción suficiente para cubrir las necesidades del niño en crecimiento, incluso aunque la absorción intestinal fraccional de calcio esté aumentada por niveles elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A diferencia del cuadro anterior, los valores séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ suelen ser más altos (>25-30 nmol por litro) y los niveles séricos

de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ están aumentados, en comparación con la deficiencia de vitamina D, que se asocia con niveles bajos de $25(\text{OH})\text{D}$ y variables de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

- **Deficiencia de la enzima 25-hidroxilasa (MIM#600081):** mutaciones bialélicas del gen *CYP2R1* causan este cuadro clínico, también conocido como raquitismo vitamina D dependiente tipo 1B. Cursa con niveles muy disminuidos de $25(\text{OH})\text{D}$.
- **Deficiencia de la enzima 1α -hidroxilasa (MIM#264700):** mutaciones bialélicas del gen *CYP27B1* causan este cuadro clínico, también conocido como raquitismo vitamina D dependiente tipo 1. A diferencia del tipo 1B, los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ están normales en este subtipo.
- **Raquitismo hereditario resistente a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$:** causado por la resistencia a la acción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, generalmente debida a mutaciones en el *VDR* (MIM#277440). También se conoce como raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2 o raquitismo resistente al calcitriol. Se caracteriza por presentar hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario, niveles normales de $25(\text{OH})\text{D}$ y concentraciones séricas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ entre 3 y 30 veces superiores a lo normal. Un rasgo distintivo en la mayoría de los pacientes es la presencia de alopecia, que puede manifestarse durante el primer año de vida. La presencia de esta alopecia se suele asociar a un inicio más temprano del raquitismo y una mayor resistencia al tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en comparación con aquellos sin pérdida de cabello. Existen también pacientes con aparente resistencia a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pero sin mutación VDR identificada. Esto puede ocurrir por sobreexpresión de una ribonucleoproteína nuclear que compete con el VDR por la unión al VDRE (raquitismo vitamina D dependiente tipo 2B) o, en el caso del raquitismo vitamina D dependiente tipo 3, por inactivación acelerada de la vitamina D secundaria a mutaciones de ganancia de función del gen *CYP3A4* que codifica para una proteína capaz de hidroxilar en la posición 24 las distintas formas de la vitamina D^(7,6).

Tabla I. Principales tipos de raquitismos

	Nutricional	Hereditaria	Otras causas
Calciopénicos	– Déficit de vitamina D – Déficit de calcio – Déficit de vitamina D y calcio	– Déficit de hidroxilación: • Déficit de 1α-hidroxilasa. Raquitismo vitamina D resistente tipo 1A. AR. (<i>CYP27B1</i>; MIM#264700) • Déficit de 25-hidroxilasa. Raquitismo vitamina D resistente tipo 1B. AR. (<i>CYP2R1</i>; MIM#600081) – Alteraciones en la señalización: • Alteración del receptor de la vitamina D. Raquitismo vitamina D resistente tipo 2A. AR. (<i>VDR</i>; MIM#277440) • Alteración de la señalización postreceptor. Raquitismo vitamina D resistente tipo 2B (hnRNPs; MIM#600785) – Inactivación acelerada de la vitamina D: • Raquitismo vitamina D resistente tipo 3 (<i>CYP3A4</i>; MIM#619073)	– Malabsorción intestinal de vitamina D y calcio (enfermedad intestinal grave) – Enfermedad hepatobiliar grave (déficit 25-hidroxilación) – Enfermedad renal crónica (déficit de 1-hidroxilación) – Aumento del catabolismo de la vitamina D (fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, efavirenz, ritonavir, glucocorticoides) – Disminución de absorción del calcio (antiácidos tipo IBP) – Hipercalciuria
Fosfopénicos	– Déficit de fosfato en la dieta – Alimentación con fórmulas elementales a base de aminoácidos (Neocate) en patología intestinal grave	– Con aumento de FGF23: • Raquitismo hipofosfatémico dominante ligado a X (<i>PHEX</i>; MIM#307800) • Raquitismo hipofosfatémico AD (FGF23; MIM#193100) • Raquitismo hipofosfatémico AR tipo 1 (<i>DMP1</i>; MIM#241520) • Raquitismo hipofosfatémico AR tipo 2 (<i>ENPP1</i>; MIM#613312) • Síndrome de Raine AR (<i>FAM20C</i>; MIM#259775) – Sin aumento de FGF23: • Raquitismo hereditario con hipercalciuria AR (<i>SLC34A1</i>; MIM#612286) • Raquitismo hereditario con hipercalciuria AR (<i>SLC34A3</i>; MIM#241530) • Raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado a X (<i>CLCN5</i>; MIM#300554) • Alteraciones en <i>NHERF1</i> (<i>SLC9A3R1</i>; MIM#612287)	– Con aumento de FGF23: • Tratamiento con carboximaltosa férrica • Raquitismo/osteomalacia inducida por tumor (TIO) • Síndromes con sobreexpresión de FGF23 (<i>nevus</i> sebáceo lineal, neurofibromatosis, displasia osteoglofónica, displasia fibrosa y síndrome de McCune Albright, aumento de α-KLOTHO) – Sin aumento de FGF23: • Malabsorción intestinal de fosfato (enfermedad intestinal grave) • Tratamiento con antiácidos con aluminio • Tubulopatías renales con pérdida de fosfato (exposición a metales pesados, tratamiento con ifosfamida, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal, cistinosis, tirosinemia)
Alteración de la mineralización		Hipofosfatasa (mutaciones en <i>ALPL</i>)	– Intoxicación crónica por aluminio o flúor – Tratamiento con etidronato

AD: herencia autosómica dominante; ALPL: gen que codifica la enzima fosfatasa alcalina no específica de tejido; AR: herencia autosómica recesiva; FGF23: factor de crecimiento de los fibroblastos 23; IBP: inhibidor de la bomba de protones. Modificada de: referencias^(1,16).

- **Aumento de la degradación de la vitamina D:** debido al uso de anti-convulsivantes (fenobarbital, carbamazepina y fenitoína), antimicrobianos (rifampicina) o antiretrovirales (efavirenz, ritonavir).

Raquitismos fosfopénicos

Deficiencia de fósforo en la dieta

Cuadro poco frecuente, salvo en lactantes prematuros alimentados con leche materna sin suplementación. En estos casos, para satisfacer sus requeri-

mientos nutricionales de fosfato, puede ser necesario administrar altos niveles de fosfato, por vía oral o parenteral. Está también bien documentado el riesgo aumentado de raquitismo hipofosfatémico en los lactantes con enfermedades gastrointestinales, alimentados de forma exclusiva con fórmulas elementales a base de aminoácidos. Esto es así, debido a la baja biodisponibilidad intestinal de fósforo, a pesar de que el contenido de fósforo de la fórmula cumple con los estándares⁽⁸⁾. Cabe destacar también

que los antiácidos basados en aluminio se unen al fosfato dietético y, en caso de ingesta prolongada y excesiva, pueden provocar hipofosfatemia sintomática y enfermedad ósea.

Asociados a aumento de FGF23

Por aumento de producción o disminución de su degradación:

- **Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X o XLH (MIM#307800):** causado por mutaciones en el gen *PHEX*, que cursa

con incremento de la transcripción y secreción de FGF23.

- **Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo o ARHR:** causado por mutaciones en *DMP1* (MIM#241520) o *ENPP1* (MIM#613312).
- **Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante o ADHR (MIM#193100):** causado por disminución de la degradación de FGF23 por mutaciones puntuales en un sitio de reconocimiento para proteasas de dicho gen.
- **Raquitismo hipofosfatémico debido a mutaciones en *FAM20C* o síndrome de Raine (MIM#259775):** cursa con disminución de la fosforilación de FGF23, lo que reduce su degradación. Asocia microcefalia, exoftalmos, hipoplasia mediofacial, atresia de coanas, osteoesclerosis, calcificaciones cerebrales, retraso en el desarrollo neurológico y anomalías auditivas.
- **Otras causas asociadas a aumento de FGF23:** aumento de niveles circulantes de α -KLOTHO, activación de la proteína quinasa A en la displasia fibrosa ósea del síndrome de McCune Albright, raquitismo-osteomalacia inducida por tumor (TIO), displasia osteoglofónica (secundaria a variantes en *FGFR1*), síndrome del nevo epidérmico (vía activación somática de *HRAS* o *NRAS*) y el tratamiento con carboximaltosa férrica.

Problemas renales independientes de FGF23

- **Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia (HHRH):** secundario a mutaciones en *SLC34A1* (NaPi-IIa; MIM#612286) y *SLC34A3* (NaPi-IIc; MIM#241530). A diferencia del XLH, los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ están elevados, lo que aumenta la absorción intestinal de calcio y lleva a hipercalcemia compensatoria, con PTH y FGF23 normales o bajos, y el tratamiento con fosfato oral mejora los síntomas óseos y el crecimiento.
- **Mutaciones en *NHERF1* (MIM#612287):** cursa con hiperfosfatemia, hipofosfatemia, nefrolitiasis y osteomalacia con niveles circulantes normales de PTH.

- **Otras:** síndrome de Fanconi, cistinosis, acidosis tubular renal distal, tirosinemia, tratamiento con ifosfamida, intoxicación por metales pesados, tratamiento con antiácidos con aluminio y síndrome oculocerebrorenal (enfermedad de Dent).

Inhibición directa de la mineralización

Se puede ver en la hipofosfatasa hereditaria (MIM#241510), en el tratamiento con etidronato (bifosfonato de primera generación) y en el exceso de fluoruro y de aluminio.

Clínica

La presentación clínica del raquitismo es heterogénea, incluye manifestaciones esqueléticas y no esqueléticas que dependen de la edad de aparición.

Manifestaciones musculoesqueléticas

La mayoría de los niños que presentan raquitismo en la primera infancia desarrollan deformidades progresivas en varo de las piernas (genu varo) (Fig. 2), a menudo asociadas con una marcha en vaivén. En los niños que desarrollan raquitismo durante el primer año de vida, la deambulación independiente se



Figura 2. En la fotografía se observan las alteraciones radiológicas de las fisis y metafisis y el arqueamiento en genu varo en una niña de 7 años con raquitismo hipofosfatémico.

suele retrasar más allá de los 18 meses. Otros signos clínicos en lactantes con raquitismo incluyen: craneotabes (reblandecimiento de los huesos del cráneo), ensanchamiento de las muñecas, prominencia frontal, cierre tardío de la fontanela anterior y craneosinostosis (cierre prematuro de las suturas craneales). Cuando el raquitismo aparece en niños mayores de 3 años, es común observar genu varo o una combinación de genu varo y genu valgo. Los niños mayores de 3 años pueden quejarse de dolor óseo y fatiga. Las fracturas pueden ser un signo de presentación en niños con raquitismo nutricional, pero solo en presencia de signos radiológicos claros de raquitismo. La talla baja y la disminución de la velocidad de crecimiento pueden aparecer como consecuencia de las deformidades progresivas en las piernas. Las deformidades torácicas incluyen el rosario costal raquítico (por expansión de las uniones costocondrales) y el surco de Harrison (surco en la parte inferior del tórax por tracción del diafragma).

Manifestaciones extraesqueléticas

Los lactantes con raquitismo asociado a deficiencia de vitamina D pueden desarrollar convulsiones, debido a hipocalcemia y miocardiopatía. Debido a que el fosfato es esencial para la mineralización adecuada de la matriz dentaria, es también frecuente la erupción dental tardía con hipoplasia del esmalte, susceptibilidad a caries y abscesos dentales, secundarios a la hipofosfatemia durante el desarrollo dental⁽⁹⁾. Esto es especialmente relevante en el raquitismo hipofosfatémico ligado al X (XLH), donde los abscesos dentales asociados a defectos en la mineralización de la dentina pueden aparecer antes de la clínica ósea. En el caso de XLH, puede aparecer en la edad adulta entesopatía (anomalías de mineralización en los sitios de inserción de tendones y ligamentos), osteofitos y degeneración articular de tipo artrósico.

El déficit de vitamina D (con o sin raquitismo) se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones respiratorias en la infancia.^(10,11) Esta asociación es la que explica que se recomiende la suplementación empírica de vitamina D en niños y adolescentes para prevenir raquitismo y para reducir el riesgo de infecciones respiratorias⁽¹²⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de raquitismo se puede establecer en la mayoría de los casos mediante una buena anamnesis, exploración física y determinaciones de laboratorio y radiológicas sencillas. En la sospecha de enfermedades de etiología genética, se requiere la realización de secuenciación de los genes implicados en el metabolismo fosfocálcico.

Historia clínica

Debe ir dirigida a evaluar los potenciales factores de riesgo de los distintos tipos de raquitismo carencial que vienen resumidos en la tabla II⁽⁵⁾. Se debe investigar el retraso en la adquisición de la marcha, el enlentecimiento en la velocidad de crecimiento, los antecedentes personales de fracturas y la presencia de dolores óseos y fatiga muscular. En los casos en los que se sospeche raquitismo hipofosfatémico, es importante recoger los antecedentes odontológicos (caries, abscesos dentales espontáneos, pérdida prematura de dientes y periodontitis).

Exploración física

Se deben buscar arqueamientos de los miembros inferiores (genu varo en los menores de 3 años y genu valgo en los mayores), la marcha en vaivén, el rosario costal, el surco de Harrison, el ensanchamiento metafisario en las muñecas, la prominencia frontal, el craneotabes, el cierre tardío de la fontanela y la presencia de esmalte dental frágil. También se debe reflejar si existe alopecia y buscar lesiones cutáneas típicas del

síndrome de McCune-Albright, nevos melanocíticos y lesiones óseas sugerentes de displasias fibrosas que pueden estar asociadas a formas raras de raquitismo.

Pruebas complementarias

Los hallazgos radiológicos pueden incluir⁽⁶⁾:

- Desflecamiento (*fraying*), aplanamiento (*cupping*) y ensanchamiento irregular de las metafisis (Fig. 2).
- Ensanchamiento e irregularidad de la placa de crecimiento (fisis).
- Osteopenia y desmineralización ósea.
- Prominencia de las uniones costocondrales (rosario raquítrico).
- Fracturas en huesos largos, costillas anteriores y anterolaterales. Las fracturas metafisarias que se producen en el raquitismo se observan cerca de la diáfisis y ocurren en el contexto de cambios raquítricos metafisarios.
- Pseudofracturas o zonas de Looser: líneas radiolúcidas transversales, bilaterales y simétricas, en zonas de estrés óseo (costillas, escápula, fémur, pelvis). Representan osteoide no mineralizado y se ven tanto en el raquitismo como en la osteomalacia.

Se puede graduar la gravedad de estos hallazgos radiológicos usando *scores*, como el *Radiographic Rickets Severity Score* (RSS)⁽¹³⁾, el *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C)⁽¹⁴⁾ y el *Thacher Rickets Severity Score*⁽¹⁵⁾. Todos ellos han sido validados, en el contexto de raquitismo hipofosfatémico

ligado al cromosoma X (XLH) y en el raquitismo nutricional.

Hay que distinguir estos hallazgos radiológicos de los siguientes:

- **Lesiones metafisarias clásicas (LMC):** las LMC tienen una alta especificidad para el diagnóstico de abuso infantil. A diferencia del raquitismo, las LMC presentan patrones de fractura en esquina (*corner fracture*) o en asa de cubo (*bucket-handle fracture*) y tienen mineralización ósea y fisis normales. Además, suelen presentar neoformación de hueso subperióstico. Las LMC ocurren predominantemente en niños menores de 6 meses, edad en la que es raro observar signos radiológicos de raquitismo.
- **Desmineralización por desuso:** en niños con discapacidad grave que limita la deambulación, las fracturas suelen ser diafisarias, a diferencia de las LMC y las típicas del raquitismo.

En cuanto a los hallazgos en pruebas de laboratorio, vienen resumidos en la tabla III.

Tratamiento

El tratamiento del raquitismo debe ir enfocado a la etiopatogenia del mismo. La duración e intensidad del tratamiento deben variar según la causa y la gravedad.

Raquitismo nutricional por déficit de vitamina D

Se trata con suplementos de vitamina D2 (ergocalciferol) o D3 (colecalciferol), administrados diariamente (de elección) o en forma de bolos cada 20 días (3-4 dosis). En caso de mala adherencia al tratamiento, se puede plantear la administración en forma de dosis única intramuscular (terapia de choque o *“stoss”*), si bien esta forma de administración está asociada a riesgo de hipercalcemia. El tratamiento diario con vitamina D se debe continuar durante 3-4 meses, pero puede prolongarse si no se han normalizado en ese tiempo las lesiones radiológicas o los parámetros bioquímicos. La dosificación recomendada se puede consultar en la tabla IV^(6,16). El uso de metabolitos ya hidroxilados de la vitamina D en el tratamiento del raquitismo nutricional por déficit de vitamina D estaría indicado en:

- Las fases iniciales de los casos con hipercalcemia sintomática (tetania,

Tabla II. Deficiencia de vitamina D vs. deficiencia de calcio

Vitamina D	Calcio
Mayor riesgo: 3-18 meses	Más riesgo a partir del año de vida
Lactancia materna exclusiva sin suplementación de vitamina D	Pobreza y malnutrición
Piel oscura	Ingesta de calcio < 300 mg/día
Poca exposición al sol	Dieta rica en fitatos y oxalatos (cereales y legumbres)
Latitudes altas	Dieta pobre en lácteos
Bajo consumo de pescado azul, huevos, lácteos fortificados, etc.	
Madre con déficit de vitamina D	
Prematuridad y bajo peso al nacer	
Vestimenta que deja poca piel al aire	

Tabla III. Alteraciones analíticas presentes en los distintos tipos de raquitismo

Condición clínica	Ca sangre	P sangre	PTH sangre	25(OH)D sangre	1,25(OH) ₂ D sangre	FAlc sangre	FGF23 sangre	P orina	Ca orina
Raquitismos calciopénicos									
Déficit de calcio	= o ↓	↓	↑	=	↑	↑	?	Variable	↓
Déficit de vitamina D									
– Leve	= o ↓	= o ↓	↑	↓	=	↑	=	Variable	↓
– Moderado	= o ↓	↓	↑↑	↓↓	↑	↑↑	= o ↓	Variable	↓
– Grave	↓↓	↓↓	↑↑↑	↓↓↓	Variable	↑↑↑	↓	Variable	↓↓
Déficit de 25-hidroxilasa	= o ↓	↓	↑	↓	↑	↑	?	Variable	↓
Déficit de 1α-hidroxilasa	↓	↓	↑	=	↑	↑	?	Variable	↓
Raquitismo resistente a 1,25(OH) ₂ D	↓	↓	↑	=	↑	↑	?	Variable	↓
Raquitismos fosfopénicos									
Déficit de fosfato	= o ↑	↓	=	=	↑ o =	↑	↓ o =	↓	?
XLH	=	↓	=	=	↑ o =	↑	↑	↓	↓ o =
ADHR y ARHR	=	↓	=	=	↑	↑	↑	↓	?
HHRH	=	↓	=	=	↑	↑	↓ o =	↑	↑
Defectos en la mineralización									
Hipofosfatasa	= o ↑	= o ↑	=	=	= o ↑	↓↓	=	↓	↑

1,25(OH)₂D: 1,25-dihidroxivitamina D; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; ADHR: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; FAlc: fosfatasa alcalina; ARHR: raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo; Ca: calcio; FGF23: factor de crecimiento de fibroblastos 23; HHRH: raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia; NA: no aplicable; P: fosfato; PTH: hormona paratiroidea; XLH: hipofosfatemia ligada al cromosoma X; ↑: niveles aumentados; ↓: niveles disminuidos; =: niveles normales; ?: desconocido. Modificada de: referencias^(1,19).

convulsiones, miocardiopatía dilatada), por tener una velocidad de acción más rápida y una vida media más corta que D2 o D3 (calcitriol 50-100 ng/kg/día VO en 3 dosis, hasta calcemia > 9 mg/dl o α-calcidiol: 0,05-0,1 µg/kg/día en < 20 kg, o 1 µg/día en > 20 kg en 1 dosis/diaria)⁽¹⁶⁾. En estos casos se debe administrar también gluconato cálcico intravenoso al 10 % (2 ml/kg IV) hasta la normalización de los niveles séricos de calcio.

- En los casos de hepatopatía grave, se recomienda tratar con 25-OH-vitamina D y, en los casos de nefropatía grave, con 1,25(OH)₂D o α-calcidiol. Las diferencias farmacocinéticas de todas las presentaciones de la vitamina D se pueden consultar en la tabla V.

En caso de hipocalcemia crónica, elevación de PTH y/o desminerali-

zación importante, se debe asociar al tratamiento vitamínico un suplemento de calcio de 40-80 mg/kg de calcio elemento y día, fraccionado en 3-4 tomas los primeros 7-14 días o hasta la desaparición de la hipocalcemia y la normalización de la fosfatasa alcalina. Una vez concluida esta, se debe

garantizar la ingesta de 500 mg/día de calcio elemento, a través de la dieta o de suplementos (el calcio elemento supone el 40 % de la dosis de carbonato cálcico). Los suplementos de calcio son importantes para evitar la hipocalcemia mientras se normalizan los niveles de PTH (síndrome del “hueso hambriento”), par-

Tabla IV. Tratamiento del raquitismo nutricional por déficit de vitamina D

Edad	Dosis diaria (UI): 12 semanas	Terapia de choque	Mantenimiento (UI/día)
< 1 m	1.000	-	400
1-3 m	1.000-2.000	-	400
3-12 m	1.000-2.000	50.000	400
1-12 a	3.000-6.000	150.000	600
> 12 a	6.000	300.000	600

Modificada de: referencias^(6,17).

Tabla V. Farmacopea de metabolitos de la vitamina D

Nombre	Sinónimo	Nombre comercial	Inicio de acción	Vida media	Posología habitual
Vitamina D2	Ergocalciferol	Vitalipid® (IV), suplementos nutricionales	Lento	2-3 semanas	Diaria - Quincenal - Mensual
Vitamina D3	Colecalciferol	Múltiples marcas			
25(OH)D	Calcidiol o calcifediol	Hidroferol®	Lento	10-14 días	
1α(OH)D	α-calcidiol	Etalpa®	Intermedio	3-5 días	1-2 veces/día
1,25(OH) ₂ D	Calcitriol	Rocaltrol®	Rápido	4 horas	1-3 veces/día

ticularmente en los pacientes tratados con terapia “stoss”. La evolución de los parámetros bioquímicos esperable es la siguiente:

- Normalización de las concentraciones séricas de calcio y fosfato en unos 7-21 días; y normalización de la PTH sérica al restaurarse la normocalcemia.
- Normalización de los niveles de 25-OH-vitamina D en 4-6 semanas.
- La concentración de 1,25(OH)₂D puede permanecer elevada hasta por 10 semanas.
- La fosfatasa alcalina disminuye progresivamente, pero puede permanecer elevada durante 3-6 meses. La actividad de la fosfatasa alcalina se asocia con la recuperación de las lesiones óseas raquílicas, por lo que se considera un marcador bioquímico confiable y económico para monitorizar la efectividad del tratamiento en la práctica clínica.

Una vez resuelto el raquitismo nutricional, se debe continuar la suplementación con vitamina D con, al menos, 400 UI/día antes de los 12 meses de edad y 600 UI/día de vitamina D después.

Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH) y otras formas FGF23-dependientes

Para contrarrestar la fosfaturia y la inhibición de la α-hidroxilasa, se requiere tratamiento con sales de fosfato oral (20-60 mg/kg/día de fósforo elemental, divididos en 3-5 dosis) y calcitriol (20-30 ng/kg/día) o α-calcidiol, con monitorización estrecha de efectos adversos (hipercalcemia, nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo). Desde 2018, está aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) y la EMEA

(Agencia Europea de Medicamentos) en niños mayores de 1 año y adolescentes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X con esqueleto en crecimiento, el uso de burosumab (anticuerpo monoclonal humano anti-FGF23). Para recibirlo, deben haber recibido tratamiento con fosfato oral y vitamina D durante los 12 meses previos y presentar evidencia radiográfica de enfermedad ósea y puntuación total del *Radiographic Rickets Severity Score* (RSS) ≥ 2. La dosis inicial es de 0,8 mg/kg cada dos semanas por vía subcutánea. El tratamiento con burosumab ha demostrado mejorar la concentración sérica de fosfato y los valores de TmP/GFR, y se ha asociado con una curación de los signos radiográficos de raquitismo, mejoras en el dolor osteoarticular y muscular, en la función física y en el crecimiento longitudinal⁽¹⁷⁾.

Prevención

La prevención de los raquitismos nutricionales se puede conseguir con diferentes estrategias, que han demostrado ser eficaces. El papel del pediatra de Atención Primaria en la prevención es crucial.

La prevención del raquitismo es especialmente importante en el primer año de vida, dada la mayor tasa de crecimiento en este periodo. Una ingesta adecuada de calcio de, al menos, 500 mg diarios en niños de 1 a 3 años es necesaria para prevenir el raquitismo nutricional por deficiencia de calcio. Para asegurar un estado adecuado de vitamina D, se usan tres estrategias:

1. Suplementación con vitamina D. Las principales guías de práctica clínica recomiendan suplementar con 400 UI/día de vitamina D a los niños menores de un año que reciban lac-

tancia materna o que no alcancen la ingesta diaria recomendada a través de la fórmula infantil adaptada. En los mayores de 1 año, la suplementación debe ser individualizada.

2. Fortificación de alimentos.
3. Exposición solar. No es posible ofrecer una recomendación simple y uniforme sobre la exposición solar para prevenir el raquitismo en niños de diferentes edades, ubicaciones geográficas y tipos de piel^(6,18,20).

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria desempeña un papel fundamental en la prevención, detección y abordaje inicial del raquitismo. Es responsable de ofrecer recomendaciones dietéticas que garanticen una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, así como de pautar la suplementación profiláctica o terapéutica cuando sea necesario. Además, debe estar capacitado para identificar los signos y síntomas clínicos sugestivos de raquitismo, interpretar adecuadamente los hallazgos bioquímicos y radiológicos compatibles con esta enfermedad y reconocer cuándo es necesario sospechar una causa genética subyacente, lo que justificaría la derivación a atención especializada. Su intervención precoz es clave para prevenir secuelas óseas y mejorar el pronóstico del niño.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.** Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17101.
2. Roizen JD, Long C, Casella A, O'Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2019; 34: 1068-73.
3. Dowd DR, MacDonald PN. Vitamin D receptor. En: Lennarz WJ Lane MD, eds. *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition*. Academic Press. 2013. p. 540-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00396-0>.
4. Corsello A, Spolidoro GCI, Milani GP, Agostoni C. Vitamin D in pediatric age: Current evidence, recommendations, and misunderstandings. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1107855.
5. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health*. 2017; 37: 84-98.
- 6.** Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 394-415.
7. Sarathi V, Dhananjaya MS, Karlekar M, Lila AR. Vitamin D deficiency or resistance and hypophosphatemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024; 38: 101876. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101876>.
8. González Ballesteros LF, Ma NS, Gordon RJ, Ward L, Backeljauw P, Wasserman H, et al. Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children. *Bone*. 2017; 97: 287-92.
9. Foster BL, Nociti FH Jr, Somerman MJ. The rachitic tooth. *Endocr Rev*. 2014; 35: 1-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1009>.
10. Clerico JW, Thams L, Stounbjerg NG, Hauger H, Damsgaard CT, Mølgaard C. Effects of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infections in 6-8-year-old children: a randomized clinical trial. *Eur J Nutr*. 2025; 64: 170.
11. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017; 356: i6583.
12. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109: 1907-47. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025; 110: e916.
13. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone*. 2019; 122: 76-81.
14. Lim R, Shailam R, Hulett R, Skrinar A, Nixon A, Williams A, et al. Validation of the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) score to assess healing of rickets in pediatric X-linked hypophosphatemia (XLH). *Bone*. 2021; 148: 115964.
15. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000; 46: 132-9.
- 16.** Tello M, Rodríguez A, Calderón V. Raquitismo. Déficit de vitamina D. En: González Casado I, Guerrero-Fernández J, eds. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica, V.1.1 + Guía rápida V.1*. Ergon. 2020.
17. Baroncelli GI, Comberiati P, Aversa T, Baronio F, Cassio A, Chiarito M, et al. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1383681.
18. de la Calle Cabrera T. Raquitismo carencial. Raquitismos resistentes. *Pediatr Integral*. 2015; 7: 477-87. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-09/raquitismo-carencial-raquitismos-resistentes/>.
19. Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P. F. & Kappy, M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122, 398-417 (2008).
20. González Jiménez D, Rodríguez Delgado J, Campoy C, Galera Martínez R, Gil-Campos M, Redecillas Ferreiro S, et al; en representación del Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la AEP. Vitamin D supplementation in the healthy pediatric population. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2025; 102: 503874.

Bibliografía recomendada

- Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17101.

Revisión integral de los distintos tipos de raquitismos: clínica, epidemiología, diagnóstico diferencial y tratamiento.

- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 394-415.

Revisión con un enfoque de medicina basada en la evidencia de las recomendaciones actuales sobre la prevención y manejo del raquitismo nutricional.

- Tello M, Rodríguez A, Calderón V. Raquitismo. Déficit de vitamina D. En: González Casado I, Guerrero-Fernández J, eds. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica, V.1.1 + Guía rápida V.1*. Ergon. 2020.

Artículo con enfoque muy práctico y actual de la orientación diagnóstica y terapéutica de los distintos tipos de raquitismo en la edad pediátrica.

Caso clínico

Lactante de 1 mes de vida que acude a Urgencias con un cuadro de movimientos tónico-clónicos de hemicuerpo izquierdo de 1 minuto de duración. Presenta síntomas catarrales leves y está afebril. Recibe alimentación con lactancia materna exclusiva sin suplementación con vitamina D.

Antecedentes personales: embarazo controlado sin alteraciones. Parto normal. Apgar 9/10; REA I; recién nacido a término de peso adecuado a su edad gestacional (39 sem; 2,850 kg). Sano hasta el momento. Desarrollo psicomotor normal.

Antecedentes familiares: padres originarios de Malí sanos, madre de religión musulmana. Hermana de 2 años sana.

Exploración física: peso: 4,150 kg; T. art.: 115/59; SatO₂: 100 %; regular estado general. Bien hidratado, nutrido y perfundido. Auscultación cardiopulmonar: normal. Abdomen normal. Genitales externos masculinos normales (G1-P1-A1). Neurológico: somnoliento aunque reactivo; hipertonía de 4 extremidades; reflejos osteotendinosos exaltados; pupilas normales.

Pruebas complementarias: hemograma: normal; bioquímica: GOT, GPT, GGT, creatinina, urea, sodio, potasio, albúmina y proteínas totales normales; gasometría: normal (pH: 7,33; pCO₂: 48 mmHg; Bic: 26,3 mEq/l); punción lumbar: normal; TAC craneal: normal. **Ca²⁺ 0,53 mmol/L**; Ca (total): 6,1 mg/dl; P: 4,4 mg/dl; F. alcalina: 1.020 UI/L.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Raquitismos

25. ¿Cuál de los siguientes hallazgos radiológicos es MÁS CARACTERÍSTICO del raquitismo y no suele observarse en casos de abuso infantil?

- a. Fractura en esquina ("corner fracture").
- b. Neoformación ósea subperióstica.
- c. Desflecamiento metafisario ("fraying").
- d. Fractura en asa de cubo ("bucket-handle fracture").
- e. Fisis normal.

26. ¿Qué hormona, junto con la vitamina D y la PTH, es una de las reguladoras de los niveles de calcio y fosfato en el organismo? Señale la respuesta CORRECTA:

- a. Insulina.
- b. Cortisol.
- c. FGF23.
- d. Tiroxina.
- e. Adrenalina.

27. ¿Qué deformidad esquelética es TÍPICA en niños menores de 3 años con raquitismo?

- a. Genu valgo.
- b. Escoliosis.
- c. Genu varo.

- d. Cifosis.
- e. Pie zambo.

28. ¿Qué enzima convierte la 25-OH-vitamina D en su forma activa [1,25(OH)₂D]? Señale la respuesta CORRECTA:

- a. 25-hidroxilasa.
- b. 24-hidroxilasa.
- c. Aromatasa.
- d. 1α-hidroxilasa.
- e. Catecol-O-metiltransferasa.

29. ¿Qué TIPO de raquitismo está asociado a mutaciones en el gen *PHEX*?

- a. Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X.
- b. Raquitismo por déficit de calcio.
- c. Raquitismo resistente a la vitamina D tipo 2.
- d. Raquitismo inducido por tumor.
- e. Raquitismo por deficiencia de 25-hidroxilasa.

Caso clínico

30. ¿Qué datos de la anamnesis le ayudan a orientar el cuadro hacia un raquitismo carencial, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Padres de origen africano, con piel oscura.
- b. Madre musulmana practicante.
- c. Lactancia materna exclusiva.

- d. Ausencia de suplementación con vitamina D.
- e. Todas las opciones anteriores son ciertas.

31. De las siguientes, ¿cuál sería la o las medidas más importantes para tomar inicialmente? Señale la respuesta CORRECTA:

- a. Administración de colecalciferol (D3) en gotas, pues en el cuadro parece un raquitismo carencial de vitamina D.
- b. Administración de colecalciferol (D3) intravenosa, pues en el cuadro parece un raquitismo carencial de vitamina D.
- c. Administración de gluconato cálcico al 10 % para normalizar los niveles de calcio.
- d. Administración de calcitriol [1,25(OH)₂D] cada 8 horas.
- e. c y d son ciertas.

32. Además de la hipocalcemia, ¿qué otros hallazgos analíticos esperaría? Señale la respuesta CORRECTA:

- a. Niveles normales de PTH.
- b. Niveles altos de PTH, muy bajos de 25(OH)D y altos de 1,25(OH)₂D.
- c. Niveles altos de PTH, muy bajos de 1,25(OH)₂D y normales de 25(OH)D.
- d. Entesitis.
- e. Osteoesclerosis craneal.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Secuelas endocrinológicas del cáncer

M. Güemes Hidalgo, B. Guijo Alonso

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

Los avances en el tratamiento del cáncer infantil han incrementado la supervivencia global al 75-80 %, llevando a un aumento en los efectos tardíos, como las endocrinopatías. Entre el 40 % y el 60 % de los supervivientes de cáncer infantil desarrollarán, al menos, una alteración endocrina. Estas secuelas son más frecuentes en supervivientes de tumores del sistema nervioso central, leucemias y linfomas. La radioterapia, especialmente la craneal, y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) son los tratamientos con mayor riesgo de causar secuelas endocrinas. La radioterapia craneal puede dañar el eje hipotálamo-hipofisario, resultando en deficiencias hormonales, como el déficit de la hormona de crecimiento. El TPH, por otro lado, puede causar hipogonadismo, talla baja y obesidad. La quimioterapia también contribuye, con agentes alquilantes, causando disfunción gonadal a largo plazo. Las guías internacionales recomiendan un seguimiento endocrinológico de por vida para los supervivientes de cáncer infantil. Se debe realizar un cribado regular para detectar deficiencias hormonales, disfunción tiroidea, problemas de crecimiento, obesidad y sus comorbilidades, así como alteración en la salud ósea. El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de las endocrinopatías son cruciales para mejorar la calidad de vida de estos pacientes a largo plazo.

Abstract

Advances in childhood cancer treatment have increased overall survival to 75-80 %, leading to a rise in late effects, such as endocrinopathies. Between 40 % and 60 % of childhood cancer survivors will develop at least one endocrine disorder. These sequelae are more common in survivors of central nervous system tumors, leukemias, and lymphomas. Radiotherapy, especially cranial irradiation, and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are the treatments with the highest risk of causing endocrine sequelae. Cranial irradiation can damage the hypothalamic-pituitary axis, resulting in hormone deficiencies such as growth hormone deficiency. HSCT, on the other hand, can cause hypogonadism, short stature, and obesity. Chemotherapy also contributes, with alkylating agents, causing long-term gonadal dysfunction. International guidelines recommend lifelong endocrine follow-up for childhood cancer survivors. Regular screening should be performed to detect hormone deficiencies, thyroid dysfunction, growth impairment, obesity and its comorbidities, as well as bone health disturbance. Early diagnosis and timely treatment of endocrinopathies are crucial to improve the long-term quality of life for these patients.

Palabras clave: Neoplasias; Radioterapia; Trasplante de células madre hematopoyéticas; Trastornos endocrinos; Efectos tardíos.

Key words: Neoplasms; Radiotherapy; Hematopoietic stem cell transplantation; Endocrine disorders; Late effects.

OBJETIVOS

- Comprender el amplio espectro de secuelas endocrinas que pueden afectar a los supervivientes de cáncer infantil (SCI).
- Identificar los factores de riesgo individuales y terapéuticos asociados a las secuelas endocrinas.
- Familiarizarse con las recomendaciones de seguimiento –de por vida– y manejo de las secuelas endocrinas (guías internacionales).
- Participar en un enfoque multidisciplinario para el cuidado integral de los SCI, mejorando así su salud y calidad de vida a largo plazo.

Autora de correspondencia: maria.guemes@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.63149/j.pediatr.59>

Introducción

Se debe realizar un seguimiento endocrinológico de por vida a los supervivientes de cáncer infantil (SCI).

Los avances en el tratamiento del cáncer infantil han mejorado significativamente la supervivencia en las últimas décadas, resultando en una creciente población de supervivientes a largo plazo. Aproximadamente, 1 de cada 530 adultos jóvenes será un SCI⁽¹⁾. Si bien esto representa un logro notable para la oncología pediátrica, estos supervivientes se enfrentan a un riesgo elevado de desarrollar efectos tardíos como consecuencia de los tratamientos recibidos⁽²⁻⁴⁾. Las endocrinopatías se encuentran entre las secuelas más frecuentes, afectando entre el 40 % y el 60 % de los supervivientes^(2,4).

La radioterapia, especialmente la craneal, y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) son dos de los tratamientos oncológicos que conllevan un mayor riesgo de secuelas endocrinas^(2,3,5,6). Más recientemente, los inhibidores selectivos de la quinasa activada por mitógenos y moduladores del sistema inmunitario, algunos de los cuales prescritos en regímenes de mantenimiento, también han sido asociados con disfunción endocrina⁽⁷⁾. Las consecuencias a largo plazo del uso de estas nuevas terapias, así como de *Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell* (en pacientes receptores de múltiples ciclos de quimioterapia o TPH), aún no se han esclarecido por completo⁽⁷⁾.

Es crucial destacar que la aparición de las secuelas endocrinas puede ser insidiosa y manifestarse tempranamente –incluso previo al diagnóstico oncológico– o años después de la finalización del tratamiento oncológico^(8,9). Por esta razón, las guías internacionales recomiendan un seguimiento endocrinológico de por vida para los SCI. De entre ellas, el “*Childhood Oncology Group*” (COG) actualiza en su guía clínica (COG-LTF U *Guidelines*; última versión disponible: 6.0 publicada en octubre 2023) los posibles efectos secundarios a largo plazo en los SCI, incluyendo los endocrinos (disponible en: <https://www.survivorshipguidelines.org>). La detección precoz de estas alteraciones permite una intervención oportuna, lo cual mejora significativamente la calidad de vida de los supervivientes y reduce la morbilidad asociada^(8,9). El establecimiento de unidades multidisciplinarias para el seguimiento de los SCI determina un cuidado óptimo de los mismos.

Secuelas endocrinológicas en los SCI

El riesgo de disfunción endocrina está asociado a la localización del tumor y a los distintos tratamientos administrados. El Algoritmo al final del artículo recoge los riesgos endocrinos asociados a los tratamientos empleados en oncología infantil. A continuación, se exponen, brevemente, **las dos terapias con mayor incidencia de afectación endocrina: la radiación craneal y el trasplante.**

La radioterapia craneal (RTC)

La radioterapia craneal (RTC) constituye el principal factor de riesgo para las alteraciones tardías del eje hipotálamo-hipofisario.

Los pacientes con mayor probabilidad de presentar disfunción del eje hipotálamo-hipofisario son aquellos tratados con RTC o sometidos a cirugía en la región hipotálamo-hipofisaria. En cambio, no se ha establecido con claridad si la quimioterapia contribuye a la disfunción hipofisaria⁽¹⁰⁾. Tras la RTC⁽¹¹⁾, una, varias o todas las hormonas de la hipófisis anterior pueden verse afectadas, mientras que el compromiso de la hipófisis posterior es menos frecuente.

La RTC, si bien es una herramienta fundamental en el tratamiento de tumores cerebrales, puede tener efectos a largo plazo, debido a la radiosensibilidad de los tejidos en desarrollo. Los efectos de la RTC son variables y dependen de diversos factores, como:

- Dosis de radiación: a mayor dosis, mayor riesgo de efectos adversos⁽¹²⁾. Dosis bajas de radiación craneal (≥ 18 –30 Gy) están relacionadas con déficit aislado de hormona del crecimiento (GH) o pubertad precoz, mientras que dosis ≥ 30 Gy pueden causar, además, déficits combinados de otras hormonas hipofisarias, como hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH).
- Edad del paciente: en niños más pequeños (prepuberales), el eje somatotropo es más vulnerable, mientras que el eje gonadal y corticotropo se ven más afectados si la RTC se administra durante la adolescencia o la edad adulta.
- Campo de irradiación: la extensión del área irradiada determina las estructuras afectadas.
- Tiempo transcurrido desde el tratamiento: algunas secuelas pueden aparecer años después de la RTC⁽¹²⁾.

La **protonterapia** es una alternativa reciente a los métodos convencionales de irradiación basados en fotones (rayos X). Su principal ventaja radica en su irradiación con protones más dirigida al tumor, minimizando el daño a los tejidos circundantes⁽¹³⁾. Un estudio multicéntrico encontró una asociación significativa entre el uso de protonterapia y

una menor incidencia de hipotiroidismo y deficiencia gonadal en pacientes con meduloblastoma de riesgo estándar⁽¹⁴⁾. A pesar de los resultados prometedores, se necesitan más estudios a largo plazo para confirmar la eficacia de la protonterapia en la reducción de las secuelas endocrinas y evaluar su impacto en otros aspectos de la salud de los SCI.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Tanto las series internacionales como la española, de nuestro grupo, señalan que en torno al 60 % de los niños supervivientes de un TPH desarrollarán endocrinopatías^(6,15). El acondicionamiento de la médula ósea precisa quimioterapia a altas dosis o irradiación corporal total (ICT) o irradiación linfática total, seguido de agentes inmunosupresores, generalmente corticoides a altas dosis, lo que aumenta el riesgo de patología endocrina entre dos y tres veces, en comparación con la población general. Los pacientes que se someten a un TPH presentan con alta frecuencia hipogonadismo (64 %), talla baja (52 %) y obesidad (20 %), seguido de otras alteraciones⁽⁶⁾. La leucemia linfoblástica, el sexo femenino, la mayor edad al trasplante, el tipo alogénico, la radioterapia, los agentes alquilantes y la enfermedad injerto contra huésped son factores de riesgo para el desarrollo de endocrinopatías⁽⁶⁾.

Gran parte de los trastornos endocrinológicos pueden categorizarse según la ubicación de la alteración: en el eje hipotálamo-hipofisario o en las glándulas endocrinas periféricas. Las tabla I y II recogen las complicaciones endocrinas, los factores de riesgo de las mismas (individuales y asociados al tratamiento) y las recomendaciones de su cribado.

Afectación hipotálamo-hipofisaria

Por su vulnerabilidad a la radioterapia, la secuencia temporal de aparición de endocrinopatías es: eje somatotropo (GH), seguido por el eje gonadotropo (LH/FSH) y, en menor medida, los ejes corticotropo (ACTH) y tiroideo (TSH).

Eje somatotropo (GHRH-GH)

La deficiencia de hormona de crecimiento (GH) es una secuela común en SCI, especialmente en aquellos que

Tabla I. Endocrinopatías centrales, factores de riesgo (individuales y del tratamiento), así como pruebas de detección

Complicación central	Factores de riesgo	Cribaje y su periodicidad, así como test diagnósticos*
Deficiencia de GH	– ≥ 18 Gy RTC – ICT – Edad temprana – Tumor cerca de área HH	– Talla, peso, IMC <i>cada 6 meses hasta talla final, después anual</i> – Edad ósea – IGF-1 anual (controversia) – En caso de sospecha: 1 test de estímulo de GH
Pubertad precoz	– ≥ 18 Gy RTC – Sexo femenino – Edad temprana – Tumor intracraneal	– Estadio puberal de Tanner <i>cada 6-12 meses hasta madurez sexual. Velocidad de crecimiento</i> – LH, FSH, estradiol o testosterona – Edad ósea – Ecografía pélvica (chicas) – En caso de sospecha: test de estímulo con GnRH
Deficiencia de LH/FSH	– ≥ 30 Gy RTC – Tumor cerca de área HH	– Estadio puberal de Tanner <i>cada 6-12 meses hasta madurez sexual</i> – LH, FSH, estradiol o testosterona – Edad ósea – En caso de sospecha: test de estímulo con GnRH
Deficiencia de TSH	– ≥ 30 Gy RTC – ICT – Tumor/cirugía cerca de área HH – Bexaroteno, inhibidores del punto de control inmunitario y mitotano	– T4L, TSH <i>anual (más frecuente en periodos de rápido crecimiento), con el tiempo determinar regularmente</i>
Deficiencia de ACTH	– ≥ 30 Gy RTC – Tumor cerca de área HH – Otros déficits HH	– Cortisol (0800 h) <i>anual</i> – En caso de sospecha: test de ACTH
Hiperprolactinemia	– ≥ 40 Gy RTC – Tumor cerca de área HH	– Historia menstrual <i>anual</i> – Si clínica compatible: prolactina
Diabetes insípida	– Tumor o cirugía cerca de área HH – Histiocitosis – Germinoma – Craneofaringioma	– Preguntar por clínica <i>anualmente</i> – Si clínica compatible: pareado de sangre y orina (osmolaridad, sodio) – Prueba de privación hídrica

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; FSH: hormona folículo estimulante; GH: hormona del crecimiento; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; Gy: Gray; HH: hipotálamo-hipofisaria; ICT: irradiación corporal total; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1; LH: hormona luteinizante; RTC: radioterapia craneal; T4L: levotiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides. Modificada de: referencias^(7,21,22).

*Las recomendaciones de periodicidad de cribaje varían entre las distintas guías internacionales; se señala en cursiva las indicadas en la guía COG versión 6.0 octubre 2023.

han recibido RTC. Numerosos estudios internacionales, así como el español de nuestro grupo, muestran cifras de deficiencia de GH en tumores del sistema nervioso central tras RTC en torno al 70 % de los casos^(5,10,12). Esta deficiencia puede manifestarse desde los 12 meses posteriores al tratamiento y se observa con dosis de radiación superiores a 18 Gy.

Diagnóstico

El déficit de GH se manifiesta principalmente por una disminución en la velocidad de crecimiento para el estadio puberal del paciente. Los niños afectados pueden presentar una talla baja en relación con su edad y sexo. En aquellos que han recibido radioterapia espinal, la columna vertebral puede verse más afec-

tada que las extremidades, resultando en un tronco corto y una desproporción corporal.

Si bien la medición de los marcadores IGF1 factor de crecimiento similar a la insulina 1 y IGFBP-3 como proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina puede ser útil, no son siempre fiables en pacientes con antecedentes de RTC o daño hipotálamo-hipofisario por la expansión tumoral. En estos casos, pueden tener niveles normales a pesar de la deficiencia de GH. Si se considera necesario realizar una prueba de estimulación de GH para confirmar el diagnóstico, puede ser suficiente un único test patológico para el diagnóstico (*GH Research Society 2000*)⁽¹⁶⁾ en aquellos

con antecedentes de RTC o tumor del sistema nervioso central.

Tratamiento

El tratamiento del déficit de GH consiste en la administración de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH). Diversos estudios en pacientes SCI con déficit de GH han demostrado que el tratamiento con rhGH mejora la talla final, así como otros efectos metabólicos y la calidad de vida. Las guías recomiendan iniciarlo un año tras la remisión de la enfermedad y no parece existir riesgo de recurrencia tumoral asociado al uso de rhGH, aunque algunos estudios sugieren un aumento en el riesgo de segundas neoplasias, particularmente meningiomas y

Tabla II. Endocrinopatías periféricas, factores de riesgo (individuales y del tratamiento), así como pruebas de detección

Complicación periférica	Factores de riesgo	Cribaje y su periodicidad, así como test diagnósticos*
Hipotiroidismo primario	– ICT, irradiación cervical y espinal (dosis ≥ 10 Gy) – ^{131}I-MIBG para neuroblastoma – Cirugía sobre el tiroides – Inhibidores del punto de control inmunitario, interferón-α, interleucina-2 e inhibidores de la tirosina quinasa – Antecedentes familiares de hipotiroidismo	– T4L y TSH <i>anual</i> (considerar más frecuente en periodo de rápido crecimiento) – Examen físico cervical <i>anual</i>
Hipertiroidismo primario	– Dosis de irradiación cervical ≥ 35 Gy – Inhibidores del punto de control inmunitario, interferón-α, interleucina-2 e inhibidores de la tirosina quinasa – TPH (transferencia de autoinmunidad del donante)	– T4L, T3T y TSH <i>anual</i> – En pacientes tiorotóxicos: anticuerpos del receptor de TSH
Nódulos/neoplasia de tiroides	– Irradiación cervical (dosis ≥ 20 Gy) o espinal – RTC – ICT – ^{131}I-MIBG – Edad < 10 a la exposición – Sexo femenino	– Examen físico cervical <i>anual</i> – Ecografía si se palpa nódulo – Biopsia por aspiración si hay indicación
Hiperparatiroidismo	– Cualquier irradiación sobre paratiroides – Inhibidores de la tirosina quinasa	– Determinación regular de niveles de calcio – Determinar PTH si calcio alterado
Talla baja adulta o crecimiento lineal deteriorado	– Irradiación sobre área HH, espinal e ICT – Corticoides – Inhibidores de la tirosina quinasa – Ácido retinoico – Edad temprana durante tratamiento del cáncer – Pubertad precoz – Enfermedad de base (neurofibromatosis tipo 1, anemia de Fanconi...)	– Talla, peso, IMC <i>cada 6 meses</i> hasta talla final, después <i>anual</i>
Hipogonadismo primario	– Agentes alquilantes – Metales pesados – Irradiación pélvica (daño a células: Leydig ≥ 20 Gy, Sertoli $\geq 0,15$ Gy, ovario ≥ 20 Gy) – ICT – Gonadectomía	– Estadio puberal de Tanner <i>cada 6-12 meses</i> – LH, FSH, estradiol o testosterona – +/- AMH, inhibina B
Disminución de la densidad mineral ósea	– Corticoides – Metotrexato – Irradiación ósea – TPH – Deficiencia de GH, TSH o LH/FSH – Nutrición/estilos de vida	– DXA (z-score según talla-edad), basal y 2-5 años tras tratamiento, posteriormente según z-score – Concentración de vitamina D – Esteroides sexuales
Metabólico (obesidad, sobrepeso, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus)	– RTC ≥ 20 Gy área HH – Tumor/cirugía cerca de área HH, especialmente craneofaringioma – Radioterapia abdominal – ICT – Edad temprana (< 6 años)	– Talla, peso, IMC y tensión arterial <i>anual</i> – Insulina, glucosa y lípidos en ayunas, y HbA1c cada 1-2 años – Si precisa: prueba de tolerancia oral a la glucosa

AMH: hormona antimülleriana; DXA: absorciometría de energía dual de rayos X; FSH: hormona folículo estimulante; GH: hormona del crecimiento; Gy: Gray; HH: hipotálamo-hipofisaria; ICT: irradiación corporal total; IGFBP-3: proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina; ^{131}I -MIBG: terapia con metayodo benzil guanidina marcada con ^{131}I ; LH: hormona luteinizante; RTC: radioterapia craneal; T3T: T3 total; T4L: levotiroxina; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Modificada de: referencias^(7,21-23).

*Las recomendaciones de periodicidad de cribaje varían entre las distintas guías internacionales; se señala en cursiva las indicadas en la guía COG versión 6.0 octubre 2023.

gliomas, riesgo más relacionado con la RTC en sí que con el tratamiento con rhGH⁽¹⁷⁾.

Eje gonadotropo (GnRH-LH/FSH)

La RTC es el factor de riesgo principal, así un 35 % de los expuestos tendrán disfunción del eje gonadotropo a nivel hipotálamo-hipofisario⁽¹⁸⁾.

Esta disfunción puede manifestarse como **hipogonadismo hipogonadotropo** (dosis superiores a 30 Gy se asocian a un mayor riesgo de daño al hipotálamo y la hipófisis, afectando la producción de GnRH, LH y FSH) o, paradójicamente, como **pubertad precoz**, esta última especialmente a dosis superiores a 18 Gy (por interrupción de las influencias inhibitorias corticales sobre las neuronas productoras de GnRH en el hipotálamo).

El tiempo medio de aparición del déficit de LH/FSH tras la RTC es de 36 meses, pero puede manifestarse incluso años después. El eje gonadal se ve más afectado si la RTC se administra durante la adolescencia o la edad adulta.

Si bien la quimioterapia no se ha asociado directamente con daño estructural a nivel hipotálamo-hipofisario, algunos estudios sugieren que podría potenciar los efectos de la radioterapia sobre la función hipofisaria. La probabilidad de afectación del eje gonadotropo es mayor si se ha realizado una intervención quirúrgica en la región hipotálamo-hipofisaria o si el propio tumor afecta a esta área.

Diagnóstico

Se podrá realizar en los periodos esperables de activación de este eje (minipubertad, pubertad y edad adulta)⁽⁵⁾. En el hipogonadismo hipogonadotropo se objetiva un retraso en la pubertad o una pubertad detenida (amenorrea secundaria, falta de libido en adolescencia tardía). En la pubertad precoz se evidenciarán caracteres sexuales secundarios antes de la edad considerada normal. Puesto que las gonadotropinas y esteroides sexuales basales pueden no ser informativos, se debe realizar test de estímulo de LH-FSH.

Tratamiento

Inducción puberal progresiva con hormonas sexuales o gonadotropinas, esta última terapia solo para casos de hipogonadismo hipogonadotropo. Fre-

nación puberal con análogos de GnRH para casos de pubertad precoz.

Hiperprolactinemia

La RTC, especialmente a dosis altas (>40 Gy), puede dañar las neuronas productoras de dopamina en el hipotálamo, lo que resulta en hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia se produce, bien por tumores hipofisarios (prolactinoma) o por cirugía en la región hipotálamo-hipofisaria. La hiperprolactinemia, a su vez, también contribuye al hipogonadismo⁽⁷⁾.

Diagnóstico

Galactorrea, alteraciones menstruales, infertilidad, disminución de la libido, disfunción eréctil y osteoporosis. En analíticas seriadas se evidenciarán niveles elevados de prolactina.

Tratamiento

Los agonistas de la dopamina (cabergolina, bromocriptina) son el tratamiento de primera línea, seguidos de los análogos de somatostatina y de cirugía, en caso de no respuesta a fármacos.

Eje corticotropo (CRH-ACTH)

La insuficiencia adrenal central o déficit de ACTH tras la RTC es menos frecuente (entre el 8 % y el 32 % según los estudios)^(19,5) y más tardío (hasta 10-15 años después) que otras alteraciones endocrinas, siendo su riesgo mayor en pacientes que recibieron dosis de radiación superiores a 30 Gy⁽⁷⁾. La probabilidad de afectación aumenta si existen otros déficits hormonales hipotálamicos-hipofisarios⁽⁹⁾.

La edad en el momento del tratamiento también influye en la susceptibilidad del eje corticotropo a la radiación: a menor edad, mayor riesgo de daño.

El uso de terapias dirigidas, como los inhibidores de la tirosina quinasa, también se ha asociado a alteraciones del eje corticotropo, en ocasiones subclínicas, por lo que se recomienda su control sistemático⁽⁸⁾. El ipilimumab, un inmunomodulador, puede causar hipofisitis autoinmune que cursa con panhipopituitarismo, incluyendo déficit de ACTH⁽⁸⁾.

Diagnóstico

Los síntomas del déficit de ACTH pueden ser inespecíficos e incluir fatiga,

pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal e hipoglucemia, o en casos severos, manifestarse con una crisis adrenal ante situación de estrés.

La determinación de cortisol basal a las 8 a.m. es una prueba de cribado útil. Un valor inferior a 10 mcg/dl sugiere un posible déficit de ACTH. Sin embargo, niveles normales de cortisol basal no excluyen completamente la deficiencia. Para confirmar el diagnóstico, se requieren pruebas de estimulación del eje corticotropo, como el test de hipoglucemia insulínica, el test de estimulación con ACTH o el test de estimulación con CRH⁽⁷⁾.

Tratamiento

Consiste en la reposición de glucocorticoides con hidrocortisona, a dosis de 8-10 mg/m²/día. Se debe recalcar a los pacientes y sus familias la relevancia de doblar/triplicar la dosis de hidrocortisona durante periodos de estrés o enfermedad.

Eje tirotrópico (TRH-TSH)

Tradicionalmente, considerado el déficit hipofisario menos frecuente; posiblemente, hayan sido subestimados aquellos casos de levotiroxina (T4L) normal; por lo que, según la metodología diagnóstica, su prevalencia oscilaría entre 6-36 %^(20,21). Se diagnostica sobre todo tras dosis >30 Gy de RTC.

Diagnóstico

Datos clínicos de hipotiroidismo. En la analítica, T4L baja o en rango bajo de la normalidad con TSH baja o inapropiadamente normal. El test de estímulo con TRH no está habitualmente disponible en nuestro medio.

Tratamiento

Dosis sustitutiva de levotiroxina vía oral.

Diabetes insípida central (DIC)

La DIC es una secuela endocrina poco frecuente en SCI, con una incidencia en tumores del sistema nervioso central entre 10,5-29 %^(19,5). La DIC se caracteriza por un déficit en la secreción de la hormona antidiurética, producida por las neuronas del hipotálamo y almacenada en la neurohipófisis.

La causa principal de la DIC en SCI no suele ser la radioterapia (solo,

en raras ocasiones, a dosis muy altas (superiores a 45 Gy) o la quimioterapia en sí, sino más bien la presencia de un tumor cerebral que afecta la región hipotálamo-hipofisaria (craneofaringioma, germinoma o histiocitosis), o bien el trauma quirúrgico asociado a la extirpación de dichos tumores⁽²²⁾.

Diagnóstico

Presencia de poliuria, nicturia/enuresis, polidipsia, incluso deshidratación. En la analítica: hipernatremia hiperosmolar con orina diluida hipoosmolar⁽⁴⁾. En la unidad de Endocrinología se considerará si precisa realizar de forma controlada la prueba de privación hídrica.

Tratamiento

Reposición con análogo de hormona antidiurética, la desmopresina, por vía intranasal, oral o subcutánea. Monitorización de las entradas y salidas de líquidos.

Afectación de glándula tiroidea

Hipotiroidismo

Constituye la alteración glandular más frecuente, estimada en un 24 % de los SCI⁽²³⁾. La radioterapia que incluye cuello, cabeza, columna cervical, área supraclavicular, tórax o mediastino puede dañar las células foliculares tiroideas, siendo el mayor factor de riesgo, sobre todo con dosis superiores a 10 Gy⁽²⁴⁾. También agentes utilizados en el tratamiento de ciertos cánceres pueden causar hipotiroidismo primario, como la ciclofosfamida, el yodo radioactivo (I-131) y los inhibidores de la tirosina quinasa⁽²³⁾.

Hipertiroidismo

Aunque menos común que el hipotiroidismo, la radiación de la glándula tiroidea también puede causar hipertiroidismo por liberación de hormonas tiroideas preformadas por el daño a las células foliculares o por aparición de nódulos tiroideos autónomos⁽²³⁾.

Nódulos tiroideos

Su riesgo de aparición está aumentado por exposición a la radioterapia, especialmente la dirigida a cabeza, cuello o parte superior del cuerpo. El riesgo es mayor con dosis superiores a 25 Gy.

Estos nódulos pueden ser benignos o malignos.

Cáncer de tiroides

La radiación también aumenta el riesgo de cáncer de tiroides, especialmente la variante papilar. El riesgo es mayor con dosis de radiación entre 20 y 29 Gy, y disminuye con dosis superiores a 30 Gy, por lisis celular⁽²²⁾.

Tienen mayor riesgo de desarrollar secuelas tiroideas:

- Cuanto menor es la edad de los niños al recibir el tratamiento⁽²²⁾.
- Pertenecer al sexo femenino confiere un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo y cáncer de tiroides.
- Los sometidos a TPH: debido a la quimioterapia intensiva y la ICT empleadas en el acondicionamiento del trasplante.
- La exposición a metayodobencilguanidina (MIBG): radiofármaco utilizado en el diagnóstico y tratamiento de algunos tipos de cáncer, como el neuroblastoma.
- A mayor tiempo de seguimiento.

Seguimiento

En los SCI que han recibido radioterapia sobre el tiroides deben medirse regularmente TSH y T4L (T3T si hay sospecha de hipertiroidismo). También se explorará el tiroides por palpación para detectar la presencia de nódulos. La ecografía tiroidea puede utilizarse para evaluar las características de los nódulos tiroideos (sugere de benignidad o malignidad) +/- toma de muestra del mismo con punción aspiración con aguja fina.

Tratamiento

El hipotiroidismo se trata con levotiroxina sintética. El hipertiroidismo con fármacos antitiroideos, yodo radioactivo o cirugía. Los nódulos tiroideos malignos se tratan con cirugía, yodo radioactivo u otras terapias.

Disfunción gonadal

La disfunción gonadal es una complicación frecuente, particularmente en aquellos expuestos a radioterapia y/o quimioterapia, o combinación de ambos, sobre el área gonadal⁽²²⁾. La **gonadectomía** uni- o bilateral supo-

drá una insuficiencia parcial o total de hormonas gonadales.

La **radiación** dirigida a la pelvis, abdomen, columna lumbosacra, testículos u ovarios puede dañar directamente las gónadas, afectando tanto en los hombres a las células germinales (Sertoli) como a las células de Leydig (productoras de testosterona) y a los ovarios en las mujeres. El riesgo de disfunción gonadal es dosis-dependiente, siendo mayor con dosis superiores a 50 Gy. El daño a la gónada femenina es mayor que a la masculina. Las células de Sertoli se pueden ver afectadas por dosis más bajas de radiación que las células de Leydig. La alteración de la espermatogénesis se ha descrito a partir de 0,1 Gy, mientras que las células de Leydig suelen presentar afectación a partir de dosis >20 Gy⁽²⁵⁾.

Los **agentes alquilantes** son los quimioterápicos más gonadotóxicos, ya que inducen daño tanto a los testículos (células de Sertoli) como a los ovarios. Estos fármacos dañan las células germinales, lo que puede llevar a la disminución de la producción de espermatozoides en los hombres y óvulos en las mujeres. Algunos ejemplos de agentes alquilantes con alto poder gonadotóxico son: la ciclofosfamida (a dosis $\geq 7,5$ g/m²), ifosfamida (≥ 60 mg/m²), busulfán (≥ 600 mg/m²) y el protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) administrado durante 3 o más ciclos. La combinación de radioterapia y quimioterapia tiene un efecto aditivo sobre el riesgo de disfunción gonadal⁽²⁶⁾.

Otro factor de riesgo es la edad en el momento del tratamiento⁽²²⁾: aunque el tejido testicular es vulnerable en todas las etapas del desarrollo, la exposición a tratamientos gonadotóxicos en el periodo prepuberal no protege contra el daño testicular. Parece que, en mujeres tratadas con citotóxicos a más edad, aumenta el riesgo de daño ovárico.

Se ha descrito que hasta un 17 % de varones con azoospermia pueden recuperar la espermatogénesis con el tiempo⁽²⁶⁾, mientras que en mujeres no se observa recuperación de la función gonadal.

Diagnóstico

En los varones, el daño de las células de Sertoli puede conllevar la disminución del tamaño testicular y afectar a la producción de espermatozoides y,

por tanto, a su fertilidad. El daño a las células de Leydig puede provocar un déficit de testosterona, manifestándose como retraso o detención puberal, disminución de la libido y disfunción eréctil.

En las mujeres, el daño a los ovarios puede afectar la producción de estrógenos y, consecuentemente, retrasar o detener el desarrollo puberal, incluso agotar prematuramente la reserva de óvulos en los ovarios, llevando al fallo ovárico precoz. Esto se manifiesta con pubertad retrasada o detenida, amenorrea, disminución de la libido, sequedad vaginal e infertilidad.

Seguimiento

- Examen regular del desarrollo puberal en los SCI que han recibido tratamientos gonadotóxicos. Esto incluye la evaluación del estadio de Tanner, la medición del volumen testicular en los niños y la ecografía pélvica en las niñas en caso de pubertad retrasada o sospecha de pubertad detenida o insuficiencia ovárica.
- Determinación de hormonas gonadales: LH, FSH, estradiol en mujeres y testosterona en hombres, así como la progesterona en fase lútea en mujeres puberales.
- Evaluación de la fertilidad: en los pacientes que han alcanzado la madurez sexual, se puede realizar un seminograma en hombres y pruebas de reserva ovárica en mujeres.
- Tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos o testosterona en los pacientes con hipogonadismo para completar el desarrollo sexual, mejorar los síntomas y prevenir las complicaciones a largo plazo.
- Consideración de la criopreservación de gametos o tejido gonadal para conservar la fertilidad.

Impacto sobre el crecimiento lineal

Los SCI por efecto de factores tanto endocrinológicos como no endocrinológicos, pueden resultar en una talla final inferior a la esperada.

Los factores endocrinológicos que afectan el crecimiento son el déficit de GH, la pubertad precoz y el hipotiroidismo no tratados.

Factores no endocrinológicos que afectan el crecimiento⁽⁹⁾:

- La **radiación** a las placas epifisarias limita el crecimiento óseo, especialmente si se administra en edades tempranas. La radioterapia al neuroeje, como en casos de meduloblastoma o ependimoma, causa una disminución del crecimiento vertebral, resultando en un tronco corto en comparación con las extremidades, lo que resulta en una desproporción corporal, más evidente durante la pubertad (menor estirón puberal). Los pacientes que reciben radioterapia corporal total, como en el caso del trasplante de médula ósea, pueden experimentar daño generalizado en los cartílagos de crecimiento.
- Algunos **quimioterápicos**, como el metotrexato a altas dosis, dañan la placa de crecimiento, afectando al crecimiento longitudinal de los huesos. Otros agentes quimioterápicos pueden afectar a la producción hepática de IGF-1 o impedir su acción sobre la placa de crecimiento⁽²⁷⁾. Asimismo, la quimioterapia amplifica el daño hipotálamo-hipofisario causado por la radiación.
- La **malnutrición** durante el tratamiento oncológico, ya sea por la enfermedad en sí o por los efectos secundarios del tratamiento.
- La **recidiva** del tumor puede afectar el crecimiento, tanto por la enfermedad en sí como por la necesidad de tratamientos adicionales.
- El uso prolongado de **corticoides** puede suprimir el crecimiento.

Seguimiento y tratamiento

Es fundamental realizar un seguimiento regular del crecimiento en todos los pacientes oncológicos, incluso en aquellos que no han recibido tratamientos que afectan directamente al crecimiento, empleando las gráficas de crecimiento de referencia. Valorar la proporcionalidad (la talla sentada en relación a la talla de pie), si ha habido irradiación sobre la columna. Se debe evaluar la edad ósea si el crecimiento es demasiado rápido o lento. Si se observa una disminución en la velocidad de crecimiento, se deben realizar pruebas adicionales, como medición de IGF-1, IGFBP-3, TSH, T4L y considerar pruebas de estímulo de GH.

El tratamiento oportuno de las causas endocrinas y no endocrinas de la alteración del crecimiento puede mejorar la talla final y la calidad de vida de los pacientes.

Metabolismo fosfocálcico y salud ósea

La prevalencia de densidad mineral ósea (DMO) baja se ha descrito entre un 9-18 % en cohortes de SCI⁽²⁾. Los factores de riesgo implicados en la disminución de la DMO son: la radiación (daña directamente los osteoblastos); algunos quimioterápicos, como el metotrexato a altas dosis; el TPH (frecuentemente combina quimioterapia de alta intensidad, radioterapia y corticoides); el déficit de GH; el hipogonadismo (importancia de las hormonas sexuales para la salud ósea); la malnutrición durante el tratamiento oncológico (puede contribuir a la deficiencia de vitamina D y calcio); la falta de actividad física –especialmente ejercicios con soporte de peso, habitual en el contexto de tratamiento oncológico–; así como tumores que infiltren tejidos óseos⁽²⁷⁾.

La disminución de la DMO aumenta el riesgo de fracturas, especialmente en la columna vertebral, cadera y huesos largos. La osteoporosis es una consecuencia a largo plazo en algunos pacientes. La radioterapia espinal puede afectar el crecimiento vertebral, llevando a deformidades como la escoliosis.

Seguimiento y manejo

Se recomienda realizar una densitometría ósea (DXA) en pacientes que han recibido TPH, radioterapia o quimioterapia con metotrexato a altas dosis. La frecuencia de las evaluaciones de la DMO dependerá del riesgo individual del paciente y de los resultados de las pruebas previas. Es importante asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D a través de la dieta o con suplementos. Fomentar la actividad física, especialmente ejercicios con soporte de peso, ayuda a fortalecer los huesos y prevenir la pérdida ósea. Es importante desalentar el consumo de tabaco y alcohol, ya que estos hábitos afectan negativamente a la salud ósea. En pacientes con hipogonadismo o déficit de GH, el tratamiento hormonal sustitutivo puede mejorar la DMO.

y prevenir las complicaciones a largo plazo. En casos de osteoporosis o fracturas de repetición, los bifosfonatos son una buena alternativa para fortalecer los huesos y reducir el riesgo de fracturas.

Obesidad, alteración hidrocarbonada y síndrome metabólico

Estas alteraciones contribuyen a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y sus secuelas micro/macrovasculares, algunos tipos de cáncer, problemas articulares y psicológicos.

La prevalencia de obesidad se estimaba menor en SCI respecto a la población general, pero un meta-análisis mostró que en niños supervivientes de LLA era sustancialmente alta, oscilando entre un 29-69 %⁽²⁸⁾. En los estudios de nuestro grupo sobre supervivientes de tumores cerebrales y TPH, las tasas de obesidad fueron de 28,9 %⁽⁵⁾ y 20 %⁽⁶⁾, respectivamente, en concordancia con la tendencia de la población general. También se ha descrito un mayor riesgo metabólico con un 26 % de casos con resistencia a la insulina y un 23 % con dislipemia⁽²⁹⁾.

Se identifican como factores de riesgo de obesidad dosis superiores a 20 Gy de RTC, especialmente en el sexo femenino y en pacientes irradiados antes de los 4 años⁽⁸⁾ (desequilibrio hipotalámico en la regulación del apetito y del gasto energético). El tratamiento con corticoides puede aumentar el apetito y promover la acumulación de grasa. El TPH se asocia con un mayor riesgo de obesidad, en parte, debido al uso de corticoides y a las alteraciones metabólicas inducidas por el tratamiento. La GH tiene un papel importante en el metabolismo de la glucosa y la composición corporal, por lo que su déficit se relaciona con obesidad y alteración hidrocarbonada.

La obesidad contribuye a la alteración hidrocarbonada al promover la resistencia a la insulina. Adicionalmente, la radioterapia abdominal y la ICT pueden dañar el páncreas y afectar a la producción de insulina. El TPH aumenta el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 debido a la toxicidad del tratamiento sobre las células beta del páncreas y al uso de corticoides.

Seguimiento y tratamiento

Vigilancia regular del peso, talla, presión arterial, glucemia en ayunas y perfil lipídico⁽³⁰⁾. Promoción de un estilo de vida saludable: alimentación variada y en adecuadas cantidades, actividad física diaria, así como evitar el tabaco y otros tóxicos. Tratamiento de las endocrinopatías subyacentes, como el déficit de GH, hipotiroidismo, etc. Abordaje farmacológico: en los casos de diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemia. Actualmente, se está evaluando el uso de análogos de incretina (GLP-1) en supervivientes de tumores del sistema nervioso central con obesidad hipotálamica.

Función del pediatra de Atención Primaria

Papel crucial en la detección temprana de las secuelas endocrinas y en la coordinación del cuidado con los especialistas.

El pediatra de Atención Primaria es un **enlace clave entre el paciente, la familia y los especialistas** dentro de un enfoque multidisciplinario. En su seguimiento continuo y a largo plazo, cabe destacar cuatro funciones principales:

- Estar al tanto de los tratamientos oncológicos recibidos por el paciente, como la RTC o el TPH, y **conocer los riesgos** endocrinos asociados.
- El seguimiento del crecimiento, peso, desarrollo puberal y la aparición de signos de disfunción endocrina es crucial para una **detección e intervención temprana**.
- Ante cualquier anomalía o sospecha de secuela endocrina, la **derivación** al endocrinólogo pediatra es fundamental, asegurando una comunicación fluida para un manejo integral del paciente.
- **Promoción de la salud**: fomentar un estilo de vida saludable, incluyendo alimentación equilibrada, actividad física regular y evitar el tabaco y alcohol, para prevenir complicaciones adicionales.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Ward E, Desantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64: 83-103. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21219>.
2. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013; 309: 2371-81.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277-300.
4. De Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, Holmqvist AS, Bonnesen TG, Asdahl PH, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in adult life after childhood cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *Lancet.* 2014; 383: 1981-9.
- 5.* Güemes Hidalgo M, Muñoz Calvo MT, Fuente Blanco L, Villalba Castaño C, Martos Moreno G.A, Argente J. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del sistema nervioso central tras cinco años de seguimiento. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80: 357-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.039>.
- 6.* Güemes M, Martín-Rivada Á, Bascuas Arribas M, Andrés-Esteban EM, Molina Angulo B, Pozo Román J, et al. Endocrine Sequelae in 157 Pediatric Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *J Endocr Soc.* 2022; 26: bvac183. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jendo/bvac183>.
- 7.** Barnes N, Chemitilly W. Endocrinopathies in survivors of childhood neoplasia. *Frontiers in Pediatrics.* 2014; 23: 101. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00101>.
8. Casano-Sancho P, Izurieta-Pacheco AC. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *Cancers.* 2022; 14: 2630. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers14112630>.
9. Mora Palma C, Itza Martín N, González Casado I. Secuelas endocrinas del cáncer. *Pediatr Integral.* 2020; 5: 276-83. Disponible en: <https://www.pediatrintegral.es/publicacion-2020-07/secuelas-endocrinologicas-del-cancer/>.
10. Spoudeas HA, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CG. Evolution of growth hormone neurosecretory disturbance after cranial irradiation for childhood brain tumours: A prospective study. *J Endocrinology.* 1996; 150: 329-42.
11. Clement SC, Schouten-van Meeteren AY, Boot AM, Claahsen-van der Grinten HL, Granzen B, Sen Han K, et al. Prevalence

- and risk factors of early endocrine disorders in childhood brain tumor survivors: a nationwide, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 4362-70.
12. Shalet SM, Beardwell CG, Aarons BM, Pearson D, Jones PH. Growth impairment in children treated for brain tumours. *Arch Dis Child*. 1978; 53: 491-7.
 13. Yuan TZ, Zhan ZJ, Qian CN. New frontiers in proton therapy: applications in cancers. *Cancer Communications*. 2019; 39: 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0407-3>.
 14. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Patterson B, Weyman EA, Thornton LT, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2016; 18: 881-7.
 15. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, Yaniv I, Lebenthal Y, Phillip M, et al. Endocrine and metabolic disturbances in survivors of hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2018; 89: 108-21.
 16. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3990-3.
 17. Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, Neglia J, Yasui Y, Mertens A, et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 2030-7.
 18. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84: 372-9.
 19. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, Cohen I, Yaniv I, Phillip M. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76: 113-22.
 20. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006; 107: 1303-12.
 - 21.** Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, Trotman GE, et al. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endoc*. 2016; 12: 319-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.45>.
 - 22.** Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocrine Reviews*. 2019; 40: 711-67.
 - 23.* Waguespack SG. Thyroid Sequelae of Pediatric Cancer Therapy. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91: 104-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000495040>.
 24. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Eric J, Yasui Y, Whitton JA, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 432-7.
 25. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, Metzger ML, Lockart B, Hijiya N, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 20: 3408-16.
 26. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep*. 2002; 4: 443-52.
 27. Nivot S, Benelli C, Clot JP, Saucet C, Adan L, Souberbielle JC, et al. Nonparallel changes of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and GH-binding protein, after craniospinal irradiation and chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78: 597-601.
 28. Rosen GP, Nguyen HT, Shaibi GQ. Metabolic syndrome in pediatric cancer survivors: a mechanistic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 1922-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.24703>.
 29. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4639-45.
 30. van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32: 171-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mpb.0b013e3181d419c3>.

Caso clínico

Varón de 15 años con antecedente oncológico que consulta por no progresión puberal y talla baja.

Antecedentes familiares: no relevantes para el caso, solo destacar madre con talla 175 cm y menarquia a los 11 años, y padre con talla 190 cm y desarrollo puberal normal.

Antecedentes personales: destacar que fue diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda tipo B a los 10 años, tratada con quimioterapia: prednisona, doxorubicina, metotrexato, vincristina, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina y asparaginasa. Recaída medular a los 13 años, recibiendo entonces trasplante de progenitores hematopoyéticos tipo alogénico y acondicionado con fludarabina (análogo de purina), busulfán (alquilante) y tiotepa (alquilante). Ha recibido corticoide a dosis alta hasta su retirada durante 1 año por enfermedad injerto contra huésped.

Enfermedad actual: cree que inició aumento de tamaño genital hacia los 12 años, pero refiere sin progresión posterior de los caracteres sexuales ni estirón de talla evidente. Refiere importante aumento de peso a raíz de iniciar los corticoides.

Exploración física: edad cronológica: 15 años. Peso: 70 kg (p90, 1,32 DE); talla: 155 cm (p10, -1,33 DE); IMC: 29,14 kg/m² (p>99, 2,97 DE); tensión arterial: p65.

Adiposidad de predominio central, con estrías rojizas en abdomen y brazos. Genitales externos masculinos normales, estadio puberal de Tanner III, G3 (por pene, con testes 3 cc), P3, A3. No se palpa bocio. Resto de exploración por aparatos sin interés.

Pruebas complementarias: edad ósea (Greulich & Pyle): 14 años. Hemograma y bioquímica general anodinas, salvo glucosa en ayunas: *110 mg/dl (<100 mg/dl); insulina: *36 mg/dl (<18); colesterol total: *250 mg/dl (<200); C-HDL: *33 mg/dL (35-65); C-LDL: *140 mg/dL (60-130); triglicéridos: *150 mg/dL (35-135). TSH: 3,5 µU/L (0,64-6,2); T4L: 1,2 ng/dl (0,89-1,76); IGF-1: 190 ng/ml (174 ± 67); IGFBP-3: 3,1 mcg/ml (2,9 ± 0,7); PRL: 4,7 ng/ml (2,76-16,1); LH: *65 UI/L (0,2-2,1); FSH: *80 UI/L (0,3-3,0); testosterona total: *0,1 ng/ml (0,68 ± 0,02). Densitometría lumbar z-score (=SDS) para edad-talla: -2,1.

Bibliografía recomendada

- Children's Oncology Group (COG). Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 6.0 - October 2023. Disponible en: https://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2023/COG_LTFU_Guidelines_Comprehensive_v6.pdf.

Excelente guía de la red colaborativa americano-canadiense, donde esquemáticamente expone las posibles secuelas asociadas a los tratamientos empleados en Oncología infantil, su cribaje y tratamiento. En su página web <https://www.survivorshipguidelines.org> ofrece material informativo para padres y pacientes.

- Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, Trotman GE, et al. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endoc.* 2016; 12: 319-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.45>.

Revisión muy completa sobre los efectos endocrinos del cáncer infantil, incluyendo tablas esquemáticas muy útiles.

- Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;

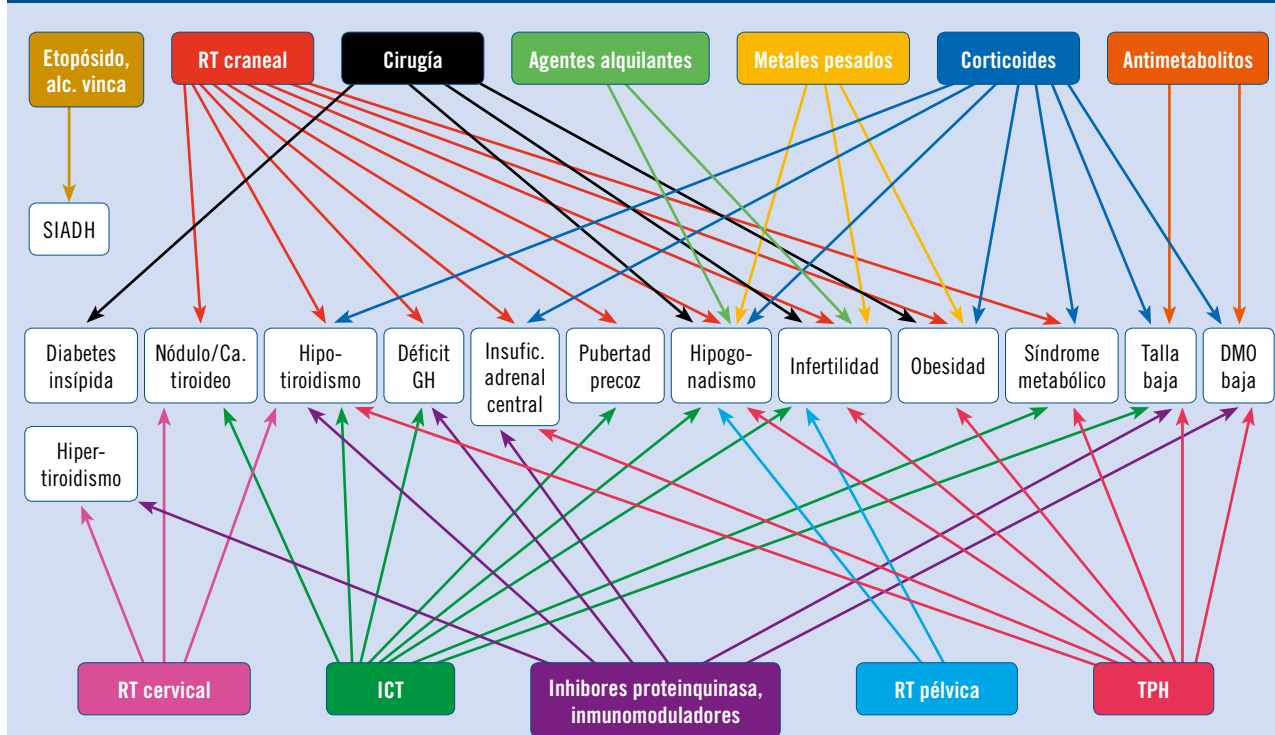
103: 2761-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01175>.

Guía de práctica clínica del manejo endocrino de secuelas hipotálamo-hipofisarias y alteraciones del crecimiento en SCI.

- Van Iersel L, Mulder RL, Denzer C, Cohen LE, Spoudeas HA, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Other Endocrine Surveillance Among Childhood Cancer Survivors. *Endocrine Reviews.* 2022; 43: 794-823. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab040>.

Recomendaciones internacionales basadas en la evidencia para la vigilancia de los trastornos endocrinos en los SCI.

Algoritmo. Riesgos endocrinos más frecuentemente asociados a tratamientos empleados en oncología infantil



DMO: densidad mineral ósea; GH: hormona del crecimiento; ICT: irradiación corporal total; RT: radioterapia; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Agentes alquilantes: ciclofosfamida, busulfán, ifosfamida...; alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina, vinorelbina; anticuerpos monoclonales: ipilimumab, pembrolizumab, tremelimumab; antimetabolitos: metotrexato, 6-mercaptopurina, citarabina...; inhibidores de la tirosina quinasa: imatinib, dasatinib, nilotinib; metales pesados: carboplatino, cisplatino...



Aniversario

Pediatría Integral



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Secuelas endocrinológicas del cáncer

33. ¿Cuál es la complicación, a largo plazo, MÁS FRECUENTE en supervivientes de neoplasias que han recibido radioterapia en el área hipotálamo-hipofisaria?
- Hipertiroidismo.
 - Déficit de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).
 - Déficit de hormona del crecimiento (GH).
 - Pubertad precoz.
 - Diabetes insípida nefrogénica.
34. ¿Cuál de los siguientes agentes terapéuticos empleados en el tratamiento del cáncer infantil tiene RIESGO DE GONADOTOXICIDAD?
- Agentes alquilantes empleados en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.
 - Radioterapia cervical.
 - Antimetabolitos.
 - Nefrectomía en tumor de Wilms.
 - Etopósido.
35. Respecto a la afectación de la talla final en supervivientes de cáncer infantil, señale la respuesta CORRECTA:
- Siempre se debe a déficit de hormona del crecimiento (GH).
 - La radiación espinal puede limitar el estirón puberal.
 - La malnutrición durante el tratamiento oncológico influye negativamente.
 - Los corticoides a dosis altas y tiempo prolongado pueden afectar el crecimiento.
36. En los supervivientes de cáncer infantil es CORRECTO que:
- No existen guías sobre su monitorización a largo plazo.
 - Está recomendado el seguimiento de por vida.
 - No es habitual que desarrollen secuelas por los tratamientos recibidos.
 - Las secuelas endocrinas son excepcionales.
 - No suelen precisar un seguimiento en unidades multidisciplinarias.
37. Identifique la respuesta INCORRECTA:
- Es crucial promover un estilo de vida saludable para evitar la obesidad y sus comorbilidades en estos pacientes.
 - La diabetes insípida central se asocia más frecuentemente a la localización o cirugía hipotálamo-hipofisaria que a radiación craneal.
 - Las guías internacionales proponen, para pacientes que han recibido radiación cervical, cribaje mediante exploración física cervical anual.
 - Ante la sospecha de déficit de hormona del crecimiento (GH), los pacientes con antecedente de tumor en sistema nervioso central precisan 2 test de estímulo de GH.
 - Por la radiación craneal, puede aparecer hiperprolactinemia y pubertad precoz.
- e. Las respuestas b, c y d son correctas.

Caso clínico

38. ¿Cuál es su interpretación sobre la SECUELA en el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal?
- Hipogonadismo hipogonadotropo.
 - Hipogonadismo hipergonadotropo.
 - El eje sexual no se puede valorar por la edad del paciente.
 - Infertilidad confirmada.
 - Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.
39. Ante su sospecha, indique CÓMO PROCEDER a continuación:
- Las basales de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y testosterona son insuficientes, por lo que se solicita un test LHRH.
 - Se debe iniciar ya inducción puberal con testosterona en pauta ascendente.
 - Al tener todavía unos testículos de pequeño volumen, se puede esperar para la inducción puberal.
 - Los testículos son pequeños por afectación de las células de Leydig.
 - En este momento, la prioridad es valorar la afectación de las células de Sertoli.
40. Señale la secuela que NO PRESENTA este paciente, relacionada con el uso de corticoides:
- Densidad mineral ósea baja.
 - Obesidad.
 - Alteración hidrocarbonada.
 - Hipotiroidismo.
 - Dislipidemia.



Gráficas de crecimiento en España. Cuál y cómo utilizarlas

J.I. Labarta Aizpún*, A. de Arriba Muñoz**

*Jefe de Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología. Profesor Titular de Pediatría.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Facultativo Especialista. Unidad de Endocrinología. Profesor Asociado de Pediatría.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza



Resumen

El crecimiento es un proceso dinámico de regulación multifactorial y está considerado como un indicador del estado de salud infantil. La mejora en las condiciones de vida nutricionales y socioeconómicas ha determinado una aceleración secular del crecimiento con un incremento de la talla a lo largo del último siglo. La talla y la velocidad de crecimiento son los parámetros más importantes en la valoración del crecimiento, pero no los únicos, ya que también debe valorarse el estado nutricional y el grado de maduración biológica. La evaluación del crecimiento exige la medición de unos parámetros auxológicos y la comparación de los mismos con estándares de referencia adecuados, que deben ser estándares poblacionales y actualizados, ya que existen diferencias entre los estudios españoles y los realizados a nivel internacional y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En España, ha habido una fuerte tradición de realización de estudios de crecimiento, tanto transversales como longitudinales. Los estudios integrados de crecimiento realizados en España en 2008 y 2010 han puesto de manifiesto una aceleración secular de la talla y del índice de masa corporal (IMC) y la no existencia de diferencias entre las distintas regiones. Por ello, en la actualidad, estos estándares se consideran los más adecuados para la valoración del crecimiento, tanto prenatal como postnatal. La valoración del crecimiento durante la pubertad, en especial en casos de trastornos del crecimiento, debe ser realizada con estándares longitudinales que permitan considerar el diferente ritmo de maduración puberal según la edad de inicio de la pubertad. La aceleración secular del IMC exige la necesidad de reconsiderar los puntos de corte para definir sobrepeso y obesidad. Se considera aconsejable realizar estudios de crecimiento cada 20 años.

Abstract

Growth is a dynamic process involving multiple factors and is considered an indicator of children's health. Improvements in nutritional and socioeconomic conditions have led to a secular acceleration in growth, with an increase in height over the last century. Height and growth velocity are the most important parameters in assessing growth, but they are not the only ones, as nutritional status and biological maturity must also be assessed. Growth assessment requires the measurement of auxological parameters and their comparison with appropriate reference standards, which must be population-based and up-to-date, as there are differences between Spanish studies and those carried out internationally and by the multicentric World Health Organization (WHO) study. In Spain, there has been a strong tradition of conducting both cross-sectional and longitudinal growth studies. Integrated growth studies conducted in Spain in 2008 and 2010 have revealed a secular acceleration in height and body mass index (BMI) and no differences in terms of height between regions. Therefore, these studies are currently considered the most appropriate for assessing growth, both prenatal and postnatal. The assessment of growth during puberty, especially in cases of growth disorders, should be carried out using longitudinal studies in order to consider the distinct tempo of pubertal maturation according to age of pubertal onset. The secular acceleration of BMI requires a reconsideration of the cut-off points for defining overweight and obesity. It is advisable to carry out growth studies every 20 years.

Palabras clave: Crecimiento; Auxología; Estándares de crecimiento; Aceleración secular; Desarrollo puberal.

Key words: Growth; Auxology; Growth standards; Secular trend; Pubertal maturation.

OBJETIVOS

- Conocer y saber interpretar los parámetros clínicos necesarios para realizar una correcta evaluación del crecimiento.
- Conocer los diferentes tipos de estudios que se realizan para elaborar estándares de referencia.
- Conocer los diferentes estudios de crecimiento realizados en España, el valor que aporta cada uno de ellos y su comparación con otros estudios internacionales.
- Conocer y saber aplicar los estándares que actualmente se recomiendan en España para realizar una correcta valoración clínica del crecimiento.

Introducción

El crecimiento humano es un proceso dinámico de regulación multifactorial. El crecimiento es un indicador del estado de salud infantil, siendo la talla y el índice de masa corporal (IMC) indicadores del estado de bienestar de una población. La mejora en las condiciones de vida nutricionales y socioeconómicas ha determinado una aceleración secular del crecimiento en los países desarrollados con incremento de la talla y del IMC.

El crecimiento humano es un proceso dinámico, continuo pero no lineal, que está sometido a una regulación multifactorial y supone la expresión fenotípica de un potencial genético modulado por la interacción de factores exógenos, dependientes del entorno del individuo (nutrición, influencia psicosocial, afectividad), y endógenos, propios de cada sujeto (hormonales, metabólicos), que abarcan tanto el crecimiento prenatal como postnatal hasta llegar a la talla adulta. Los múltiples factores implicados en este proceso hacen que su valoración constituya un indicador sensible, aunque no específico, del estado de salud y bienestar de cada sujeto y de la comunidad a la que pertenece. Entre los indicadores del estado de bienestar de una población se encuentran la talla, el índice de masa corporal (IMC), la esperanza de vida y la prevalencia de enfermedades crónicas. La evolución de los mismos refleja el progreso humano en los últimos siglos y, para algunos autores, este proceso de mejora no habría concluido. El crecimiento es, pues, un indicador del estado de salud de un niño/a^(1,2).

La valoración del crecimiento consiste en el estudio de los cambios que

se producen a lo largo del tiempo en el tamaño, forma y composición del organismo. Es un proceso complejo en su conjunto y, por ello, se seleccionan una serie de parámetros clínicos, accesibles a la exploración, que son informativos de los cambios somáticos que se producen. La exploración del mismo en un sujeto se debe comparar con unos estándares de referencia. Mientras que las gráficas de crecimiento describen cómo es el crecimiento, los estándares de crecimiento describen cómo deberían crecer los niños/as^(3,4).

El crecimiento infantil y la talla adulta han variado a lo largo de la historia en función de las características genéticas y ambientales en las diferentes poblaciones, en lo que se ha denominado aceleración o tendencia secular del crecimiento. La mejora en las condiciones de vida, la desaparición de muchas enfermedades infecciosas, gracias en gran parte a los programas de vacunación, y la mayor disponibilidad de nutrientes han comportado una aceleración secular del crecimiento en los países desarrollados, junto con un aumento del sobrepeso y la obesidad. Las condiciones nutricionales, psicosociales o socioeconómicas desfavorables condicionan una peor talla adulta y un desarrollo puberal más tardío; por el contrario, unas condiciones favorables asocian tallas más altas y desarrollo puberal más temprano⁽³⁾. En España, la talla media de los reclutas pasó de 163,4 cm en el año 1910 a 166,3 cm en 1960, a 174,6 cm en 1990 y a 177,3 cm en el 2008^(5,6). Estos datos muestran que la talla adulta de los varones ha aumentado alrededor de 14 cm en el último siglo. Si estos datos son extrapolables o no a la población femenina, no se puede afirmar, pero es muy probable que así haya ocurrido. Igualmente, en España, a principios del siglo XX, había diferencias en la talla adulta en función de la región, que podían llegar a ser de hasta 5 cm y, en la actualidad, no hay diferencias⁽²⁾.

Auxología

La auxología es la disciplina que estudia el crecimiento y desarrollo humanos. La antropometría conlleva la medición de unos parámetros clínicos y su comparación con estándares de referencia adecuados. La talla es un dato estático y la velocidad de crecimiento, reflejo de la evolución de la talla a lo largo del tiempo, se considera el mejor parámetro de control de salud de un niño/a.

La interpretación de la velocidad de crecimiento como normal o patológica puede ser difícil dadas las variaciones normales de la misma, especialmente en la primera infancia y antes de iniciar la pubertad. El perímetro cefálico es un parámetro de crecimiento importante en la primera infancia. En ocasiones, puede ser necesaria la medición de los segmentos corporales, que varían en función de la edad, estadio puberal y etnia. La valoración del crecimiento se debe completar con la evaluación del estado nutricional, siendo el índice de masa corporal (IMC) el parámetro clínico más utilizado, que exige una correcta interpretación y la estimación de la maduración biológica a través de la edad ósea y el desarrollo puberal.

La valoración del crecimiento y desarrollo del niño es fundamental en la práctica diaria del pediatra. La auxología es la ciencia que estudia el crecimiento y desarrollo humanos y la antropometría hace referencia a las diferentes técnicas biométricas aplicadas al estudio y valoración del crecimiento e incluye el estudio comparativo de las medidas del cuerpo humano^(3,7).

Valoración del crecimiento

Los indicadores de crecimiento son aquellos que valoran preferentemente el aumento de tamaño del organismo en su conjunto o de determinados segmentos u órganos. Los más importantes en la práctica clínica son la medición de la talla, el peso, el perímetro cefálico (PC) y aquellos parámetros que valoran los segmentos corporales, como son talla sentada (TS), braza, segmento inferior, segmento superior o la relación entre ellos. La utilización de los parámetros antropométricos conlleva la realización de una medición rigurosa de los mismos con una metodología adecuada y la comparación de los datos recogidos con unos estándares de referencia adecuados para la población estudiada, considerando edad, sexo, etnia y país de origen. Con ello se podrá saber si el niño/a se encuentra o no dentro de los límites de la normalidad, y ello se expresa en forma de percentiles o desviación estándar (DE) de la media (*Z-score*). Según las propiedades de la distribución normal, entre ± 1 DE de distancia de la media se encuentra aproximadamente el 68 % de la población, entre ± 2 DE el 95 % y entre ± 3 DE el 99,7 % de la población. Como idea general, cuanto más alejada esté una medición de la media poblacional,

mayor probabilidad hay de encontrar una causa patológica.

La **talla** y sus incrementos en el tiempo, la **velocidad de crecimiento** (VC), son los parámetros antropométricos más importantes en la valoración clínica del crecimiento. La talla es un dato estático puntual y la VC, reflejo de la evolución de la talla a lo largo del tiempo, es considerado como el mejor parámetro de control de salud del niño. Los niños/as, desde el nacimiento hasta la edad de 2 años, deben medirse en decúbito supino (longitud) y, a partir de entonces, en bipedestación (talla). La diferencia media entre ambas mediciones en un niño de más de 20 meses puede ser de 1-2 cm, a favor de la talla en decúbito. Es importante conocer la evolución de la talla a lo largo del tiempo, es decir, la reconstrucción de la gráfica de la talla para la edad cronológica, y establecer el patrón de crecimiento. La velocidad de crecimiento es el parámetro antropométrico más difícil de interpretar y el intervalo de observación ideal es de un año y nunca inferior a 6 meses, ya que el error se incrementaría como resultado de las grandes fluctuaciones que, en periodos más cortos de tiempo, puede experimentar el ritmo de crecimiento. La interpretación de la VC como normal o patológica puede ser difícil, dadas las variaciones normales de la VC, que dependen de la naturaleza cíclica del crecimiento, del potencial genético de crecimiento y del tempo madurativo. Los niños/as con talla baja constitucional o tempo madurativo lento tienden a crecer durante la prepubertad por debajo de la media, al contrario de lo que ocurre en niños/as con talla alta constitucional o tempo madurativo rápido. Igualmente, hay que considerar que, en los primeros años de la vida, se produce el fenómeno de canalización del crecimiento, proceso por el cual el niño/a adquiere su carril genético hacia los 2-3 años. Este fenómeno explicaría la existencia de variaciones normales de la VC en la primera infancia, mediante aceleraciones o deceleraciones del crecimiento a partir del segundo semestre, que dependen del potencial de crecimiento y/o ritmo de maduración heredado (talla familiar alta/media/baja y/o maduración rápida/media/lenta). Igualmente, antes de realizar el brote puberal, se produce un enlentecimiento fisiológico de la VC,

en lo que se ha denominado deceleración prepuberal de la VC, que puede ser muy intenso y manifiesto en niños/as con tempo madurativo lento o retrasado, pudiendo llegar a ser de 2-3 cm/año. Todos estos factores limitan la interpretación de la VC, que, si bien es un parámetro muy sensible y precoz en la valoración de los trastornos del crecimiento, tiene aisladamente una baja especificidad, y por ello se requieren periodos largos de tiempo de observación (2-3 años) para poder establecer con seguridad su anormalidad. A su vez, determinados hipocrecimientos patológicos, sobre todo aquellos ligados a causas genéticas o sindrómicas, pueden mantener durante periodos largos de tiempo una VC dentro de la normalidad, antes de experimentar una pérdida de talla. El PC es un parámetro de crecimiento importante en los primeros años de la vida, ya que refleja de manera indirecta el crecimiento cerebral; en condiciones normales, su ritmo de crecimiento es máximo durante la vida fetal, disminuye rápidamente después del nacimiento y la mayor parte de su crecimiento ocurre durante los primeros 4 años de vida postnatal, especialmente durante el primer año^(3,7).

En ocasiones, puede ser necesario realizar la medición de los **segmentos corporales** para poder establecer si el sujeto tiene una talla baja proporcionada o desproporcionada. Entre los parámetros utilizados se incluye la TS, braza, ratio TS/talla, ratio braza/talla y ratio segmento superior/segmento inferior, siendo el segmento inferior la medida entre la sínfisis del pubis y el suelo, y el segmento superior la diferencia entre talla y segmento inferior. Los segmentos corporales varían en función de la edad, estadio puberal y etnia, y estos factores deben ser considerados. Las proporciones corporales difieren entre poblaciones como consecuencia de factores genéticos y ambientales ligados a la etnia. Existen diferencias raciales, de modo que los asiáticos tienen un segmento inferior (altura de las extremidades inferiores) más corto que los caucásicos, y estos, a su vez, más corto que los de raza negra. Para una misma talla, en EE.UU., las personas de raza negra tienen menor TS y mayor altura de las extremidades inferiores en comparación con la población caucásica⁽⁸⁾. La ratio TS/talla es menor en población

negra no-hispana que en la población blanca no-hispana y que en la población hispanoamericana. La población afroamericana tiene una relativa mayor longitud de las extremidades inferiores y de la braza que los europeos, y estos, a su vez, mayor que la de los japoneses. Además de los factores raciales, existen también factores ambientales que influyen en los segmentos corporales; históricamente, los niños que han sufrido abusos y negligencias tienen una mayor cortedad de las extremidades inferiores, que se modifica con la intervención social. Igualmente, la aceleración secular de la talla se debe a un mayor incremento de la longitud de las extremidades inferiores en comparación con la altura del tronco^(9,10).

Existe una asociación positiva entre talla, TS y longitud de extremidades inferiores y negativa entre la ratio TS/talla y talla; de manera que los niños con talla baja tienen un cociente TS/talla superior, indicando una cortedad relativa de las extremidades inferiores. En la infancia, el tronco representa el 68 % de la longitud, descendiendo al 57 % a los 3 años de edad y, durante la pubertad, la altura del tronco supone el 52 % de la talla. Entre los 10 y los 15 años se produce un incremento de la longitud de las extremidades inferiores y la ratio TS/segmento inferior descende desde 2,1 en el primer año a 1,05 y 1,1 a los 20 años de edad en varones y mujeres, respectivamente. En ambos sexos, para una misma edad, el cociente TS/talla es mayor en estadio prepuberal (Tanner I) que en pubertad (Tanner II-III), lo que indica que durante la pubertad hay más crecimiento de los huesos largos que de la columna. Ello está indicando que el tempo madurativo también influye en la relación de los segmentos corporales y este factor debe ser considerado en la evaluación del crecimiento. Niños/as con retraso puberal presentan un cociente TS/talla inferior a lo esperado por su edad, y a la inversa, niños/as con pubertad precoz tendrán un cociente mayor a lo esperado por su edad^(9,10).

La ratio de TS/talla es un parámetro útil en la práctica clínica para el despistaje de la talla baja desproporcionada y la clasificación de las displasias óseas en acortamiento de tronco o de extremidades. La talla en bipedestación es la suma de dos componentes, el tronco,

que equivale a la TS, y las extremidades. En la población normal, la ratio entre TS/talla es de aproximadamente 0,7 al nacimiento y se sitúa en 0,5 al alcanzar la madurez esquelética. El estudio longitudinal de Zaragoza ha establecido los valores de normalidad de la ratio TS/talla desde el nacimiento hasta la edad adulta, elaborando unas tablas y gráficas percentiladas⁽¹¹⁾. El valor TS/talla desciende, tanto en varones como en mujeres, desde el nacimiento (0,656 y 0,647) hasta el inicio de la pubertad (0,514 y 0,519) y experimenta un ligero aumento al llegar a talla adulta (0,52 y 0,53, respectivamente). Estos datos son muy similares a los encontrados en la población alemana, donde se establecen valores de referencia en función de la edad y sexo de 0 a 21 años para TS, ratio TS/talla y longitud de las extremidades inferiores (diferencia entre talla y TS)⁽¹²⁾. En este estudio, la ratio TS/talla es de 0,68 en la infancia y disminuye a 0,52 en la adolescencia, indicando que en la pre-pubertad el crecimiento se produce más en las extremidades inferiores que en el tronco. Los valores de normalidad del estudio centroeuropeo establecen, como puntos de corte de la ratio TS/talla para diferenciar una talla baja patológica, con acortamiento del segmento inferior, o una talla alta patológica, con incremento del segmento inferior, de variantes de la normalidad en +2,5 DE y -2,2 DE, respectivamente. Se han desarrollado curvas de referencia del cociente TS/talla para población americana en función de su origen étnico, no-hispanico (raza negra y raza blanca) o hispanico^(9,10).

Valoración del estado nutricional

Los parámetros antropométricos más importantes en la valoración del estado nutricional son, además de la talla y el PC, el peso, el perímetro braquial y los pliegues cutáneos^(3,5). El peso para la edad, de manera aislada, tiene poco valor y, por ello, se usa la **relación peso/talla** y existen curvas percentiladas de la relación peso/talla, si bien estas curvas solamente pueden ser utilizadas durante el tiempo en que la distribución del peso para la talla es independiente de la edad, lo que ocurre entre los 2 años y el inicio de la pubertad. El índice más empleado que relaciona ambos parámetros es el índice de masa corporal (IMC)

[peso (kg) / talla² (m)]. El IMC varía en función de la edad, sexo y estadio puberal. Pese a que sus valores no siguen una distribución normal, por lo que la percentilación o aplicación del *Z-score* no sería matemáticamente correcta, con frecuencia se utiliza la DE para edad y sexo con objeto de hacer una valoración del estado nutricional, así como del grado de sobrepeso/obesidad o delgadez/malnutrición, por la relación existente entre severidad y aparición de comorbilidades. Se acepta, como criterio de sobrepeso y obesidad, los valores del IMC para edad y sexo superiores al percentil 90 y 97, respectivamente. El peso y la talla o los índices derivados no aportan información sobre la composición corporal y ello impide afirmar si el exceso de peso o del IMC de un paciente está motivado por un incremento de tejido graso o de masa magra. Existen diferentes metodologías para valorar la composición corporal (DEXA, impedanciometría, ecografía, RMN, etc.), pero en la práctica clínica los pliegues cutáneos y los perímetros corporales son los parámetros más utilizados. El pliegue cutáneo es un indicador de la grasa subcutánea que es aproximadamente el 50 % de la grasa total; se mide en diferentes puntos, pero lo más utilizado es el pliegue subcutáneo tricípital y subescapular, y así, de manera indirecta, estimar si la distribución de la grasa es generalizada o de predominio troncular, respectivamente. El perímetro abdominal, circunferencia de la cintura, es un excelente indicador de la cantidad de grasa abdominal. Existen curvas de normalidad del perímetro abdominal en la infancia y adolescencia y se ha demostrado que también es buen indicador de obesidad central y es útil como predictor de riesgo metabólico y cardiovascular, cuando sus valores se sitúan por encima del percentil 90. El perímetro braquial mide simultáneamente el componente muscular y graso^(13,14).

Valoración del nivel de maduración

En el estudio antropométrico, además de la valoración del crecimiento y del estado nutricional, se deben estudiar otros parámetros que sirven para estimar la maduración o edad biológica, y entre ellos los más usados son la **edad ósea** y el **nivel de desarrollo puberal**. El ritmo de maduración es algo indivi-

dual que no siempre va paralelo a la edad cronológica y a la maduración biológica, estando regulado por una compleja interacción hormonal. El único indicador aceptado de maduración es la edad ósea, que refleja la edad biológica. Una valoración de la edad ósea puntual tiene menos valor que el ritmo de cambio de la misma; un desfase entre edad ósea y edad cronológica no siempre es constante a lo largo del tiempo, pudiendo cambiar tanto por motivos fisiológicos (adrenarquia, inicio puberal) como patológicos (obesidad, retraso de crecimiento intrauterino, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, etc.). La estimación de la edad ósea se realiza mediante métodos basados en el estudio de la radiografía de la mano izquierda. El método de Greulich-Pyle es un método comparativo de la radiografía del caso con las radiografías de un atlas de niños/as normales y es el método más utilizado en la práctica clínica. El método de Tanner-Whitehouse se basa en el uso de puntuaciones numéricas para los diferentes huesos del carpo y de la mano. Más recientemente, se han implementado métodos automatizados, como el BoneXpert. El cálculo del pronóstico de talla adulta basado en la maduración esquelética (edad ósea) es un proceso muy común en la práctica diaria. Existen diversos métodos, pero los más extendidos son el método de Bayley-Pinneau y el de Tanner-Whitehouse, basados en la lectura de la edad ósea por Greulich-Pyle y por Tanner-Whitehouse, respectivamente. El más utilizado por su sencillez es el primero, que se basa en el porcentaje de talla adulta alcanzada a una edad ósea determinada. Si el pronóstico de talla adulta se encuentra entre ± 5 cm (equivalente a ± 1 DE) de la talla diana o genética, se asume que existe una concordancia entre la talla del niño/a con la de sus padres, mientras que si se aleja ± 10 cm (equivalente a ± 2 DE), orienta a una probable alteración del crecimiento. El nivel de desarrollo puberal se valora mediante la exploración de los caracteres sexuales secundarios, de acuerdo a los estadios de Tanner. Durante la pubertad, se produce una aceleración de la velocidad de crecimiento y la ganancia neta de talla durante la pubertad es de 26 cm en los varones y 20 cm en las mujeres⁽¹³⁾, siendo la magnitud del estirón similar tanto en sujetos de talla alta familiar como de talla baja familiar.

Monitorización del crecimiento

La monitorización del crecimiento exige dos tipos de gráficas: gráficas de distancia, para valorar parámetros como talla, peso, IMC y PC según edad y sexo, y las gráficas de la VC, que indican el incremento de la talla según edad y sexo. Cuanto más alejado esté un parámetro clínico de la media poblacional, mayor probabilidad hay de encontrar una causa patológica. La interpretación de los percentiles tiene un diferente significado en función de si se trata de gráficas de distancia o gráficas de velocidad de crecimiento. Una VC mantenida en el tiempo $\leq$ al percentil 25 debe considerarse como patológica, no así en el caso de las gráficas de distancia. La distancia de la talla de un sujeto con respecto a la talla de sus padres es un parámetro clínico muy útil y de alta sensibilidad en la detección de una talla baja patológica y para ello es necesario un correcto cálculo e interpretación de la talla genética. Es difícil diferenciar un crecimiento normal de un crecimiento patológico, existiendo mucha variabilidad en la práctica clínica. Los parámetros más útiles en el diagnóstico de un retraso de crecimiento patológico son la severidad de la talla baja y de la distancia de la talla en relación a la talla genética, y la combinación de talla baja y VC disminuida. Las curvas para niños/as con síndromes genéticos o enfermedades específicas permiten valorar el crecimiento con más precisión y detectar en ellos trastornos de crecimiento adquiridos.

Para que un estudio antropométrico sea objetivo y válido debe seleccionarse parámetros o indicadores clínicos suficientemente sensibles y reproducibles; ser preciso en la recogida de las medidas mediante una metodología adecuada; emplear estándares o curvas de referencia adecuadas; y, finalmente, realizar una interpretación correcta de los resultados obtenidos. Una de las características del crecimiento es que es dinámico; de manera que es necesario valorar no solamente el crecimiento en un momento determinado (talla), sino que es necesario efectuar su seguimiento (velocidad de crecimiento)^(1-3,14). Para monitorizar el crecimiento, el pediatra necesita dos tipos de gráficas:

1. Gráficas de talla, peso, IMC y PC según edad y sexo, obtenidas preferentemente mediante estudios transversales, son las denominadas *gráficas de distancia*. No puede olvidarse que son curvas acumulativas y reflejan la evolución desde el nacimiento, no lo que está ocurriendo en el momento de la observación. Por

ello, nunca puede descartarse una alteración del crecimiento con un único examen, cualquiera que sea el percentil en que se encuentre el sujeto en la curva de distancia para la talla, si no se conoce la velocidad de crecimiento. Carecen, por lo tanto, de sensibilidad para detectar cambios o anomalías recientes, a no ser que estos trastornos tengan una intensidad importante y una duración prolongada. Aunque existen diferencias de criterios en la interpretación de los datos, deben considerarse patológicos los que están alejados más de 3 DE por debajo de la media o se sitúan por debajo del percentil 1; los casos que están por debajo de 2 DE de la media o por debajo del percentil 3 no siempre indicarán un estado de patología.

2. *Gráficas de velocidad de crecimiento* según edad y sexo, obtenidas a través de estudios longitudinales. Los incrementos o diferencias entre las distintas edades que se pueden extraer de los estudios transversales expresan la diferencia de las medias y no permiten valorar los percentiles ni la morfología real de las inflexiones que se producen en momentos de aceleración o enlentecimiento del ritmo de crecimiento, como sucede en la primera infancia o en la pubertad. La mayoría de los niños/as con problemas de crecimiento tienen una VC baja y el control de esta es un método sensible para detectar trastornos de crecimiento, pero poco específico, ya que el proceso de crecimiento no es lineal y sí dinámico, pudiendo un niño normal tener fases de crecimiento lento, especialmente en la primera infancia y en la edad prepuberal. En el estudio longitudinal suizo se describe que hasta dos tercios de los sujetos normales experimentaron un cruce de percentiles superior a 1 DE, especialmente durante la pubertad, que se explica por los diferentes patrones de maduración. La curva de VC hay que utilizarla con rigor, ya que de lo contrario se pueden cometer errores de interpretación. En primer lugar, los controles deben ser anuales, entre un periodo de 9 y 15 meses, nunca inferior a 6 meses, ya que en periodos más cortos, el error de la doble medida sumada al efecto estacional sobre el crecimiento, introduce una gran imprecisión. El segundo aspecto a tener en cuenta es el diferente sig-

nificado que tienen los percentiles de VC con los de las curvas de distancia. En las curvas de distancia, lo normal es que, a partir de los 2 años, el niño/a se mantenga en ese carril o posición, independientemente del percentil en que se sitúe la talla. Por el contrario, en las curvas de VC, si un niño crece en un percentil 25 de velocidad, ello no es suficiente para que se mantenga en el mismo carril en la curva de talla y, progresivamente, se va alejando y perdiendo talla. Por eso, en la práctica clínica, una VC inferior al percentil 10 se debe considerar patológica y, si está en el percentil 25 (~ 1 DE), se puede considerar inicialmente normal, pero si se mantiene en él durante un periodo prolongado, superior a 2-3 años, debe ser considerada patológica, ya que se desvía del canal inicial y perderá talla y su repercusión dependerá de su posición inicial. Finalmente, la valoración de la VC debe tener en consideración el *tempo* o ritmo madurativo del niño/a, sobre todo en las edades peripuberales, ya que no todos los niños/as realizan el desarrollo y brote puberal a la misma edad, existiendo una variabilidad importante.

En las gráficas de crecimiento, además de la talla y la VC, existen otros parámetros que deben ser valorados para aumentar su sensibilidad y especificidad. *La relación de la talla con la talla de sus padres* es un parámetro muy útil en la práctica clínica, y para algunos autores sería el de mayor sensibilidad, basándose en el hecho de que existe una correlación elevada ($r = 0,63$) entre la talla de los hijos y la talla de los padres. Para aumentar la sensibilidad de la distancia de la talla de la media poblacional, es útil recurrir a las curvas de distancia en función de la talla de los padres, en las que una desviación de la talla del niño/a superior a 2 DE de la talla genética es muy significativa de patología. Pero para ello, es necesario hacer un cálculo previo de la talla genética o talla diana. La talla genética se calcula a partir de la talla media de los padres y permite conocer el potencial genético del niño/a. Existen diferentes fórmulas para el cálculo de la talla genética, pero la más utilizada es la fórmula de Tanner, que ajusta la talla media parental en función del sexo, añadiendo o restando 13 cm si es varón o mujer, respectivamente, que es la

diferencia de la talla adulta entre ambos sexos. En el caso del varón, la talla genética sería $[(\text{talla padre} + \text{talla madre} + 13 \text{ cm})/2]$ y en el caso de la mujer $[(\text{talla padre} + \text{talla madre} - 13 \text{ cm})/2]$ ⁽¹⁵⁾. Otros autores, además, ajustan la talla media parental, en función de la aceleración secular del crecimiento, y consideran un factor de corrección de +4,5 cm o de +3,8 cm⁽¹⁶⁾. El cálculo de la talla genética por la fórmula de Tanner es el más utilizado en la clínica diaria, pero esta fórmula infraestima la talla genética en casos de talla baja familiar, ya que el niño/a adquiere una talla final superior a la estimada, y a la inversa, sobreestima la talla genética en casos de talla alta familiar, porque el niño/a no alcanza dicha talla. Por ello, algunos autores han realizado fórmulas de corrección que no dependen del sexo ni de la aceleración secular y que se podrían utilizar en aquellos casos donde las tallas de los padres se encuentran en posiciones muy extremas. Estas fórmulas tienen en consideración el emparejamiento selectivo entre personas de la misma talla y el fenómeno de regresión a la media de la talla. Con estas consideraciones, la talla genética corregida expresada en DE equivaldría a $[(\text{talla padre en DE} + \text{talla madre en DE})/2 \times 0,72]$ ⁽¹⁷⁾.

Es difícil *diferenciar un crecimiento patológico de un crecimiento normal* y diversos estudios han mostrado una variabilidad en la práctica clínica y en el uso de gráficas de crecimiento diferentes. Una encuesta realizada entre pediatras de Atención Primaria en Europa informa que un 69 % utilizan gráficas nacionales, mientras que el 29 % utilizan las gráficas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁸⁾ y solamente un 21 % de los mismos dicen tener un algoritmo establecido para definir un retraso de crecimiento. Por el contrario, a nivel de pediatras endocrinos de sociedades científicas, el 50 % utilizan gráficas nacionales o locales y un 39 % dicen tener un protocolo de estudio de retraso de crecimiento⁽¹⁹⁾. La monitorización del crecimiento en la población infantil en la edad escolar ha mostrado ser coste-efectivo para aumentar el rendimiento diagnóstico y mejorar la salud de patologías, como déficit de GH o síndrome de Turner⁽²⁰⁾. No hay consenso en relación a cómo definir un crecimiento anormal indicativo de una patología secundaria en contraposición con las tallas bajas varian-

Tabla 1. Estándares de crecimiento de síndromes y patologías específicas

Enfermedad/Síndrome	Referencia
Acondroplasia	Neumeyer L. Am J Med Genet. 2021; 185A: 401-12 Savarirayan R. Genet Med. 2022; 24: 2444-52
Hipocondroplasia	Cheung MS. Am J Med Genet. 2024; 194A: 243-52
Síndrome de Turner	Lyon J. Arch Dis Child. 1985; 60: 932-5 Ranke MB. Eur J Pediatr. 1983; 141: 81-8 Bernasconi S. Acta Paediatr. 1994; 83: 292
Síndrome de Prader-Willi	Rosenbloom ST. Am J Med Genet A. 2012; 158A: 2743-49 Butler M. Pediatrics. 2015; 135: e126-35
Síndrome de Noonan	Malaquías AC. Am J Med Genet A. 2012; 158A: 2700-6 Cappa M. Horm Res Pediatr. 2024; 22: 1-13
Síndrome de Down	Zemel BS. Pediatrics. 2015; 136: e1204-11
Síndrome de DiGeorge deleción 22q11	Tarquino DC. Am J Med Genet A. 2012; 158A: 2672-81
Síndrome de Barth	Roberts AE. Am J Med Genet A. 2012; 158A: 2726-32
Síndrome de Cockayne tipo 1 y tipo 2	Baer S. Eur J Med Genet. 2021; 64: 104105
Síndrome de Meier-Gorlin	Munnik SA. Am J Med Genet A. 2012; 158A: 2733-42
Síndrome de Costello	Sammon MR. Am J Med Genet A. 2012; 158A: 2692-9
Síndrome de Kabuki	Ruault V. Am J Med Genet. 2020; 182A: 446-53
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Beets L. Am J Med Genet. 2014; 164A: 2300-9
Síndrome de Shwachman-Diamond	Pegoraro A. Cancers. 2024; 16: 1420 Cipolli M. BMJ Open. 2019; 9: e022617
Síndrome de Rett	Tarquino DC. Neurology. 2012; 79: 1653-61
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Lee RWY. Am J Med Genet A. 2012; 158A: 2707-13
Enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo 2 (Majewski)	Bober MB. Am J Med Genet A. 2012; 158A: 2719-25

Fuente: referencia⁽²⁴⁾.

tes de la normalidad. La experiencia indica que existen muchas derivaciones para el estudio de talla baja que obedecen a variantes de la normalidad y que no requieren estudios complementarios, por lo que sería altamente beneficioso disponer de algoritmos clínicos de derivación que permitiesen identificar una talla baja patológica y evitar así pruebas innecesarias. Se conocen 4 guías de consenso y 3 protocolos de decisión clínica que intentan establecer criterios

clínicos para definir un crecimiento patológico⁽²¹⁾. El nivel de validación de las diferentes guías y protocolos es muy bajo y tienen un nivel de sensibilidad y especificidad variables⁽²²⁾. Los indicadores o parámetros auxológicos utilizados varían entre ellos y se han utilizado hasta 8 indicadores auxológicos con diferentes criterios y puntos de corte. Los criterios auxológicos más utilizados son: severidad de la talla baja (≤ -2 DE; < -3 DE), distancia de la talla genética ($< -1,3$ DE;

< a -1,6 DE; < a -2 DE), pérdida de talla (>0,25 DE/año; >0,5/año; ≥ 1 DE), VC disminuida (< a -1 DE; < a -1,5 DE; < a -2 DE) y otros, como pérdida del IMC, presencia de síntomas asociados, antecedentes patológicos y fenotipo especial, ya que hasta un 25 % de los trastornos de crecimiento se presentan en ausencia de talla baja. Los parámetros más útiles para el diagnóstico de un retraso de crecimiento patológico son la severidad de la talla baja, distancia de la talla en relación a la talla genética y la combinación de talla baja y VC disminuida^(21,23).

Las curvas para niños/as con síndromes o enfermedades específicas permiten valorar el crecimiento con más precisión (síndrome de Down, Turner, Noonan, Prader-Willi, acondroplasia). Se dispone de *curvas de normalidad para un número limitado de patologías o síndromes específicos*; si bien, en muchos casos, no tienen el número suficiente ni la metodología necesaria para poder ser utilizadas como estándares de referencia. Las gráficas de crecimiento específicas para síndromes genéticos tienen su utilidad, ya que permiten conocer el patrón de crecimiento específico de la condición a estudio, ayudan a la detección precoz de trastornos de crecimiento adquiridos que determinan una desviación de su crecimiento normal y, en tercer lugar, permiten evaluar los efectos del tratamiento⁽²⁴⁾. En la tabla I se presentan las referencias bibliográficas de las gráficas de crecimiento de síndromes y patologías específicas.

Estándares de referencia: tipos de estudios

La elaboración de estándares se realiza a través de tres tipos de estudios: transversales, longitudinales y longitudinales mixtos. La selección de la muestra debe incluir todos los estratos socioeconómicos, grupos de edad y sexo y excluir los individuos con patologías que teóricamente pueden afectar al crecimiento. Considerando la aceleración secular, sería deseable realizar estándares de crecimiento cada 15-20 años.

La valoración correcta del patrón de crecimiento exige comparar los datos del sujeto con los estándares obtenidos en una muestra representativa de la población a la que pertenece. La elaboración de estos estándares, que no son más que la distribución de frecuencias de las distintas medidas antropométricas en una determinada población a diferentes edades,

puede hacerse utilizando tres métodos que se diferencian en el procedimiento de recogida y seguimiento de la muestra: transversal, longitudinal y mixto.

Los *estudios transversales* se obtienen efectuando un corte en la población en un momento dado y permiten incluir un elevado número de sujetos para cada grupo de edad y sexo. Son rápidos de realizar, informan sobre la situación actual de la población estudiada, pero no ofrecen información sobre la velocidad de crecimiento. Los estudios transversales son útiles para valorar el crecimiento en las edades en las que no se ha iniciado el desarrollo puberal. Debido a que no todos los niños/as inician el brote puberal a la misma edad, este tipo de estudios no permite evaluar de forma precisa el crecimiento durante la pubertad^(1,2,5).

Los *estudios longitudinales* estudian a una población desde el nacimiento hasta la edad adulta. Estos estudios suministran información de la VC y son indispensables para estudiar con rigor el desarrollo puberal o el rebote adiposo. Cada niño/a tiene su propio tempo madurativo para iniciar la pubertad. El inicio del brote de crecimiento puberal oscila de los 8 a los 13 años en las mujeres y de los 10 a los 15 años en los varones. Esta variabilidad hace que solamente los estudios longitudinales permitan valorar adecuadamente el crecimiento puberal. Este tipo de estudios permite agrupar a los sujetos de acuerdo a la edad de inicio del brote puberal (muy temprano, temprano, medio, tardío, muy tardío) y aporta datos diferenciados para cada grupo en función de su ritmo madurativo. Tienen el inconveniente de que son largos, costosos y puede haber sesgos en la selección y mantenimiento de la muestra a lo largo del estudio. A su vez, si las condiciones socioeconómicas se han modificado a lo largo del periodo de estudio, los datos de los primeros años pueden no ser extrapolables o representativos del momento en el que acaba el estudio⁽²⁵⁾.

Los *estudios longitudinales mixtos* realizan el seguimiento de varias cohortes de niños/as de diferentes edades a los que se les sigue longitudinalmente, uniéndolos al final las curvas resultantes de cada cohorte. La ventaja es que acorta la duración de los estudios necesarios para obtener información sobre la VC.

La metodología para elaborar estándares de referencia incluye una adecuada

selección de la muestra que comprenda todos los estratos socioeconómicos, grupos de edad y sexo, y excluir los individuos con patologías que teóricamente pueden afectar al crecimiento. Los datos antropométricos deben obtenerse con precisión con instrumentos debidamente calibrados para la posterior elaboración de tablas y gráficas. Periódicamente, es necesario realizar estudios de crecimiento que, además de su utilidad clínica como estándares de referencia, informen sobre el estado de bienestar de la población. Teniendo en cuenta la aceleración secular, sería deseable realizar estudios transversales cada 15-20 años. Los estudios longitudinales, al ser más costosos y de mayor duración, deberían efectuarse en periodos más amplios y utilizar diseños mixtos con varias cohortes, con el objeto de reducir su duración y limitar el fenómeno de la aceleración secular entre el momento del inicio del estudio y su finalización. Los estudios deben ser realizados a nivel local, con el objeto de que el crecimiento se compare con poblaciones similares en sus condiciones genéticas y ambientales^(2,5).

Estudios de crecimiento en España

En España ha habido una fuerte tradición de estudios de crecimiento, tanto longitudinales como transversales. Los estudios longitudinales más relevantes fueron realizados en Bilbao y Zaragoza. El análisis por separado y la comparación de los mismos han permitido comprobar que no existen diferencias, indicando que la población española se comporta, en la actualidad, de manera homogénea a nivel antropométrico. Los estudios de Andalucía, Barcelona, Bilbao, Madrid y Zaragoza han sido analizados conjuntamente, dando lugar a los estudios españoles de crecimiento 2008 y 2010. Se ha producido una aceleración secular y la talla adulta española se sitúa en torno a 177 cm en los varones y 164 cm en las mujeres, similar a la de los países mediterráneos de nuestro entorno. Los estudios transversales son útiles para valorar el crecimiento en las edades en las que todavía no se ha iniciado el desarrollo puberal. Para evaluar el crecimiento durante la pubertad, es necesario disponer de estudios longitudinales donde se clasifique a los niños/as en función del ritmo madurativo. Se distinguen 5 grupos maduradores en función de la edad a la que se inicia el brote de crecimiento puberal (muy temprano, temprano, intermedio, tardío y muy tardío), y esta consideración es especialmente necesaria en la valoración de los trastornos del crecimiento.

Tabla II. Estudios españoles de crecimiento

<i>Estudio</i>	<i>Diseño</i>	<i>Parámetros clínicos</i>
Bilbao 1988 ⁽²⁶⁾	– Longitudinal mixto: 3 cohortes (0, 5 y 9 años de edad), seguidas 9 años (iniciado en 1978/1980) – 1988, $n = 600$	– 0 a 2 años: longitud, peso, perímetro craneal, peso-longitud, velocidad-incremento de peso y velocidad-incremento de longitud – 2 a 18 años: talla y peso – 0 a 18 años: IMC, velocidad-incremento de peso y velocidad-incremento de talla – Perímetro craneal, talla sentada, perímetro de brazo, pliegue subescapular y pliegue tricipital
Cataluña 1997 ⁽³⁵⁾	– Transversal: n 5.531 (2.556 varones y 2.975 mujeres) de 4 a 17 años, realizado durante los años 1985-1987	– Curvas y tablas: talla y peso
Bilbao 2004 ⁽³⁰⁾	– Longitudinal y transversal – Longitudinal: n 600 RN (300 varones y 300 mujeres) de 0 a 18 años (1978/1980-2000) – Transversal: n 6.443 (3.496 mujeres y 2.947 varones) de 0 a 18 años (2000-2001)	– Curvas: 0 a 2 años: longitud, peso, perímetro craneal, peso-longitud, velocidad-incremento de peso y velocidad-incremento de longitud – Curvas: 2 a 18 años: talla y peso – Curvas: 0 a 18 años: IMC, velocidad-incremento de peso y velocidad-incremento de talla – Tablas: estudio longitudinal: longitud/talla, peso, perímetro craneal, IMC y velocidad de crecimiento – Tablas: estudio transversal: longitud/talla, peso, perímetro craneal e IMC
Bilbao 2004 ⁽³¹⁾	– Transversal: n 6.443 (3.496 mujeres y 2.947 varones) de 0 a 18 años (2000-2001)	– Curvas: 0 a 2 años: longitud, peso, perímetro craneal e IMC – Curvas: 2 a 18 años: talla, peso, perímetro craneal, IMC y perímetro de cintura – Tablas: 0 a 18 años: longitud/talla, peso, perímetro craneal, IMC y perímetro de cintura de 2 a 18 años
Zaragoza 2002 ^(13,27)	– Longitudinal: n 332 (165 varones y 167 mujeres) de 0 a 18 años (1980-2002) – Estudio de crecimiento y desarrollo hasta edad adulta	– Crecimiento: curvas y tablas. Longitud, talla, talla sentada, peso, perímetro cefálico, IMC, pliegue tricipital, pliegue subescapular, fontanela mayor (diámetros anteroposterior y transversal), diámetros (fronto-occipital, biparietal, biacromial, bicrestal) y perímetros (torácico, abdominal, brazo, muslo). Velocidad de crecimiento (diferenciada por grupos de maduración), velocidad de peso y velocidad de perímetro cefálico – Desarrollo puberal (testes/mamas, vello pubiano, vello axilar): inicio y secuencia, hitos. Varones: volumen testicular, longitud y circunferencia del pene – Parámetros óseos: edad ósea (Greulich-Pyle y Tanner Whitehouse2), predicción de talla adulta. Masa ósea: cortical y diámetro de los metacarpianos – Desarrollo psicomotor (0-2 años: Brunet-Lezine; 3-6 años: McCarthy; 7-15 años: WISC; 16-18 años: WAIS)
EnKid 2002 ⁽³⁶⁾	– Transversal: n 3.965 (1.861 varones y 2.104 mujeres) de 2 a 25 años, realizado entre 1999 y 2001 en poblaciones de Galicia y Madrid	– Curvas y tablas percentiladas: peso, talla, peso para talla, IMC, perímetro craneal, pliegue tricipital, bicipital, subescapular, suprailíaco, circunferencia del brazo, cintura, cadera, muñeca y distancia intercondílea
Barcelona 2004 ⁽³²⁾	– Transversal: n 5.015 (3.175 varones y 2.840 mujeres) de 3 a 18-24 años, realizado en 2002-2003, y 511 recién nacidos entre 2001-2002 (268 varones y 243 mujeres) – Longitudinal: 0 a 3 años de edad, nacidos entre 1988-2000 (n 304, 158 varones y 146 mujeres)	– Curvas y tablas: longitud/talla, peso e IMC
Andalucía 2008 ⁽³³⁾	– Transversal: n 9.065 (4.526 varones y 4.539 mujeres) de 3 a 18 años-23 años, realizado en 2004 y 2005	– Curvas y tablas: talla, peso e IMC
Madrid 2010 ⁽³⁴⁾	– Transversal: n 6.463 (3.408 varones y 3.055 mujeres) de 3 a 24 años, realizado entre 2007 y 2009	– Tablas: talla, peso e IMC

(Continúa)

Tabla II. Estudios españoles de crecimiento (continuación)

Estudio	Diseño	Parámetros clínicos
España 2008 ^(37,38)	– Transversal: recién nacidos de 26 a 42 semanas en Barcelona y Zaragoza, entre 1999-2002 – <i>n</i> 9.362 (4.844 varones y 4.478 mujeres)	– Curvas y tablas (RN de 26 a 42 semanas de edad gestacional): longitud y peso
España 2008 ^(37,39)	– Transversal: de 0 a 24 años: <i>n</i> 32.064 (16.607 varones y 15.547 mujeres), entre 2000 y 2004 de Andalucía, Barcelona, Bilbao y Zaragoza	– Curvas y tablas: talla, peso e IMC
España 2010 ⁽⁴⁰⁾	– Transversal: <i>n</i> 38.461 (19.975 varones y 18.486 mujeres) de 0 a 22 años de Andalucía, Barcelona, Bilbao, Madrid y Zaragoza	– Transversal. Curvas y tablas: longitud/talla, peso e IMC
España 2010 ⁽⁴⁰⁾	– Longitudinal: <i>n</i> 540 (259 varones y 281 mujeres), desde el nacimiento a talla adulta, de Barcelona, Bilbao y Zaragoza, realizado en los años 1978-2000	– Longitudinal. Tablas: talla y velocidad de crecimiento, total y por grupos de maduración, según edad de inicio del brote de crecimiento puberal en: muy temprano: 10-11 años (varón) y 8-9 años (mujer); temprano: 11-12 años (varón) y 9-10 años (mujer); intermedio: 12-13 años (varón) y 10-11 años (mujer); tardío: 13-14 años (varón) y 11-12 años (mujer) y muy tardío: 14-15 años (varón) y 12-13 años (mujer) – Longitudinal. Curvas de talla y velocidad de crecimiento de grupo temprano, intermedio y tardío
Barcelona 2017 ⁽²⁹⁾	– Longitudinal: <i>n</i> 1.453 (710 varones y 743 mujeres) no obesos ni malnutridos, de 6 años de edad a talla adulta, realizado entre 1995 y 2017	– Curvas y tablas: talla, peso, velocidad de crecimiento e IMC – Curvas y tablas: talla, peso, velocidad de crecimiento por grupos de maduración, según edad de inicio del brote de crecimiento puberal en: muy temprano: 10-11 años (varón) y 8-9 años (mujer); temprano: 11-12 años (varón) y 9-10 años (mujer); intermedio: 12-13 años (varón) y 10-11 años (mujer); tardío: 13-14 años (varón) y 11-12 años (mujer) y muy tardío: 14-15 años (varón) y 12-13 años (mujer)

IMC: índice de masa corporal; RN: recién nacido.

En España, ha habido una fuerte tradición de realización de estudios de crecimiento y se han realizado diferentes estudios longitudinales (Bilbao⁽²⁶⁾, Zaragoza⁽²⁷⁾, Barcelona^(28,29)) y transversales (Bilbao^(30,31), Barcelona⁽³²⁾, Andalucía⁽³³⁾, Madrid⁽³⁴⁾) en la población caucásica autóctona, que finalizaron entre los años 2000 y 2010. En la tabla II se presentan los estudios de crecimiento más importantes realizados en España, con los parámetros analizados^(26,27,29-40). El análisis por separado y la comparación de los datos han permitido comprobar que no existen diferencias de relevancia clínica, por lo que han sido analizados conjuntamente, dando lugar a los estudios españoles de crecimiento 2008 y 2010^(37-39,40). Ello indica que la población española se comporta, en la actualidad, de manera homogénea a nivel antropométrico.

Estudio longitudinal de Bilbao

El estudio longitudinal conocido como Bilbao 1988 se inició en el año 1978-1980, tuvo un diseño longitudi-

nal mixto, seleccionando al azar 3 grupos de 600 niños, con edades de 0, 5 y 9 años, respectivamente, a los que se les siguió durante 9 años. La muestra, en su mayoría, pertenecía a una clase socioeconómica media-baja y la superposición de los grupos durante un año permitió comprobar que no había diferencias significativas entre ellos y, por ello, las gráficas pueden utilizarse como curvas longitudinales puras representativas de la misma población. Este estudio publicado en 1988 incluía gráficas y tablas de crecimiento y tuvo gran difusión⁽²⁶⁾. Dicho grupo realizó otro estudio, conocido como Bilbao 2002 y publicado en el año 2004, que supone la combinación del estudio longitudinal puro, es decir, la evolución hasta el final del periodo de crecimiento de los niños y niñas nacidas en 1978-1980, y la realización de un estudio transversal durante el año 2000 en una muestra de 6.443 sujetos (3.496 niñas y 2.947 niños), con edades comprendidas entre 0 y 18 años, realizada sobre una muestra amplia de la

población de Vizcaya^(30,31). El análisis de los resultados de ambos estudios muestra diferencias en la talla adulta en las chicas, en la relación peso/talla y en la morfología del estirón puberal. Es difícil dar una explicación científica de estas diferencias, debido a la distinta metodología seguida en ambos estudios.

Estudio longitudinal de Zaragoza

El estudio longitudinal de niños aragoneses tiene una muestra de 332 sujetos

Tabla III. Datos de la pubertad normal en varones

(media ± desviación estándar)

Testes 4 mL, años	12 ± 1,09
Incremento (cm) desde testes 4 mL a talla adulta	26,2 ± 4,2
Distancia desde testes 4 mL a talla adulta	5,9 ± 1,1

Fuente: referencias^(13,27).

Tabla IV. Desarrollo puberal en varones: edad (años) de inicio de la pubertad y de aparición de los estadios de Tanner

	Testes >3 mL*	Testes >4 mL**	Pubarquia II	Pubarquia III	Pubarquia IV	Pubarquia V	Axilarquia II	Axilarquia III	Axilarquia IV
n	127	120	79	103	98	64	93	92	64
Edad mínima	10	10	10,5	11,5	12,1	14	10,5	11	12
Edad media	11,6	12,3	12,4	13,7	15	16,5	14	14,6	15,7
Edad máxima	15	16	15	17	18	18	18	18	18
Desviación típica	0,99	1,09	1,02	1,31	1,53	1,33	1,53	1,57	1,31

*Edad a la que el niño presenta un volumen testicular >3 mL. **Edad a la que el niño presenta un volumen testicular >4 mL.
Fuente: referencias^(13,27).

Tabla V. Datos de la pubertad normal en mujeres

(media ± desviación estándar)

Telarquia (B2), años	10,7 ± 1,03
Menarquia (M), años	12,6 ± 0,95
Distancia B2-M, años	2 ± 0,8
Incremento (cm) desde B2 a talla adulta	20,3 ± 4,4
Incremento (cm) desde B2 a M	13,1 ± 4,8
Incremento (cm) desde M a talla adulta	7,2 ± 2,8
Distancia B2-talla adulta, años	6,6 ± 1,3

Fuente: referencias^(13,27).

(165 varones y 167 mujeres), se inició en el año 1980 y finalizó en el año 2002. Además de valorar parámetros antropométricos de crecimiento, ha elaborado

estándares de referencia para edad ósea (métodos de Greulich-Pyle y Tanner-Whitehouse), que ha permitido obtener valores propios de pronóstico de talla adulta, datos de normalidad de densidad mineral ósea, aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (inicio de la pubertad, secuencia del desarrollo puberal, edad de la menarquia, edad de inicio del brote puberal y ganancia de talla durante la pubertad) y datos de normalidad del desarrollo psicomotor e intelectual. En las tablas III, IV, V y VI se presentan los datos de normalidad de la pubertad recogidos en el estudio de Zaragoza en varones y mujeres. El inicio del brote de crecimiento puberal se produce en los varones con un volumen testicular de 4-6 mL y en las mujeres unos 6 meses antes de la aparición del estadio II de Tanner de desarrollo mamario. La edad de inicio puberal muestra una variabilidad de unos 4-5 años entre indi-

viduos de condiciones de vida similares (entre 8-13 años en las mujeres y entre 10-14 años en los varones) y este estudio demostró la existencia de cinco patrones de crecimiento puberal^(13,27).

Estudio transversal español 2008

En el año 2008 se publicó el estudio transversal español de crecimiento 2008, resultante de la fusión de los estudios transversales realizados en Andalucía, Aragón, Bilbao y Zaragoza. De la fusión de estos estudios nacieron dos estudios complementarios⁽³⁷⁾.

El primero incluye el *crecimiento prenatal*, valorando el peso y la longitud de 9.362 recién nacidos (4.884 varones y 4.478 mujeres) de origen caucásico y de gestación única entre 26 y 42 semanas, nacidos en las maternidades de los hospitales Miguel Servet de Zaragoza y Valle Hebrón de Barcelona, entre los años 1999 y 2002⁽³⁸⁾. Este estudio demuestra el dimorfismo sexual para

Tabla VI. Desarrollo puberal en mujeres: edad (años) de inicio de la pubertad (Telarquia II) y de aparición de los estadios de Tanner

	Telarquia II	Telarquia III	Telarquia IV	Telarquia V	Pubarquia II	Pubarquia III	Pubarquia IV	Pubarquia V	Axilarquia II	Axilarquia III	Axilarquia IV
n	120	120	109	85	114	119	109	72	111	106	60
Edad mínima	8	9	10,5	12	9	8	10	11,5	8	9	10
Edad media	10,7	11,8	13,3	15,6	10,9	11,9	13,4	15	11,6	12,7	14
Edad máxima	13,5	15	17	19	13	14,1	17	18	16	17	19
Desviación típica	1,03	1,01	1,27	1,66	0,98	1,08	1,38	1,71	1,54	1,57	1,65

Fuente: referencias^(13,27).

peso y longitud que es evidente a partir de la semana 30 de edad gestacional, con diferencias significativas en el grupo de RN a término. A su vez, se demuestra una aceleración secular de peso y longitud en el grupo de RN pretérmino respecto a estudios anteriores, hecho que no se observa en los RN a término. Estos datos apoyan la necesidad de disponer de datos actualizados para realizar la clasificación de los RN en función de su antropometría.

Los valores obtenidos son diferentes a los de otros países, por lo que se demuestra la utilidad de disponer de datos nacionales. La heterogeneidad de las poblaciones obstétricas en relación a raza, edad materna, paridad, características antropométricas maternas, estado nutricional y estatus socioeconómico materno pone de relieve las dificultades inherentes que tiene la elaboración de patrones de crecimiento intrauterino normal, sobre todo en recién nacidos pretérmino, en quienes el embarazo no puede considerarse estrictamente normal, al haberse interrumpido prematuramente⁽⁵⁾. En este sentido, el estudio transversal español 2008 ha incluido recién nacidos de una misma raza de gestación única y excluyendo gestaciones con riesgo de compromiso del crecimiento prenatal. Este estudio es útil en la clínica diaria para clasificar a los recién nacidos según peso y edad gestacional en: pequeño, adecuado o grande para la edad gestacional. A su vez, son útiles para el seguimiento de peso y de la longitud de los recién nacidos prematuros durante su desarrollo postnatal hasta la edad correspondiente a la 42 semana de su edad gestacional. La actualización periódica de los datos para una determinada población es altamente recomendable^(2,41).

Algunos estudios han mostrado que la mejora de la salud materna, relacionada sobre todo con aspectos nutricionales y los hábitos de vida más saludables, ha incrementado progresivamente el tamaño de los fetos y de los recién nacidos a lo largo del tiempo. En los recién nacidos prematuros, la medición del peso al nacimiento para la edad gestacional no se considera tan útil, ya que los recién nacidos prematuros tienen más probabilidad de haber experimentado una restricción del crecimiento prenatal por la propia condición que ha determinado su prematuridad y, por lo tanto, la medición del peso al nacimiento refleja de manera

inexacta el crecimiento prenatal de ese feto. Para la valoración del crecimiento prenatal, se utiliza la estimación del peso fetal mediante ecografía. Las curvas de crecimiento fetal permiten identificar casos de retraso de crecimiento intrauterino y existe una buena correlación entre el peso estimado y el peso al nacimiento. La valoración del peso fetal es importante, ya que se ha establecido una correlación entre la presencia de retraso de crecimiento intrauterino y mayor morbilidad perinatal. Desde un punto de vista obstétrico, se define como adecuado a la edad gestacional los valores entre el percentil 10 y el percentil 90⁽⁴²⁾; sin embargo, a nivel pediátrico, en la antropometría realizada postnatalmente, el punto de corte de normalidad se establece entre ± 2 DE para la edad gestacional.

El segundo estudio 2008 lo forma *el crecimiento postnatal* desde el nacimiento hasta la talla adulta, incluyendo 32.064 sujetos (16.607 varones y 15.457 mujeres) sanos de raza caucásica, de padre de origen español, en cuya muestra participaron individuos de Bilbao, Barcelona, Zaragoza y Andalucía, y que fueron valorados entre los años 2000 y 2004. Este estudio demuestra que no existen diferencias regionales significativas entre las tallas a diferentes edades, incluida la talla adulta^(37,39).

Estudio transversal español 2010

El estudio transversal español de crecimiento 2010 añade la población de Madrid a la muestra del estudio 2008, por lo que se logra una población total de 38.461 sujetos (19.975 varones y 18.486 mujeres), con edades comprendidas entre el nacimiento y los 22 años de edad⁽⁴⁰⁾. En este estudio se confirma la aceleración secular del crecimiento comparado con estudios realizados en nuestro país, anteriores a 1988. La talla media adulta en ambos sexos es similar a la establecida en otros estudios realizados en nuestro medio; el percentil 50 se sitúa en torno a 177 cm en varones y a 164 cm en mujeres. Es similar a lo publicado en estudios recientes realizados en países mediterráneos, Reino Unido y Estados Unidos, aunque inferior a la de otros países del centro y norte de Europa, como Holanda, Suecia y Alemania, y superior a la población mexicana bien nutrida. Este estudio refleja la situación de una muestra amplia de la población

española, por lo que sus datos son útiles para valorar el crecimiento y la talla adulta de la población española.

Este estudio también demuestra una aceleración secular del IMC en relación a estudios españoles realizados anteriores a 1988, pero únicamente significativos para los valores iguales o superiores al percentil 75. En las mujeres, los valores del percentil 97 del estudio de Bilbao 1988 corresponderían a los valores del percentil 97 (0-5 años) y a los del percentil 95 (5-22 años). En los varones, los valores del percentil 97 del estudio Bilbao 1988 corresponderían a los valores del percentil 95 (0-3 años) y a los del percentil 90 (5-22 años). Esta aceleración del IMC se observa a partir de los 3-5 años de edad en varones y 5-7 años en mujeres y es máxima en ambos sexos durante el desarrollo puberal. Este fenómeno está en relación con la aceleración del ritmo madurativo y con el incremento de sobrepeso en la población. Estos cambios, relacionados con el desarrollo de sobrepeso y obesidad en nuestra población, plantean la cuestión de cuáles son los valores que deben considerarse para definir el sobrepeso y la obesidad en nuestra población actual, teniendo en cuenta la aceleración secular de la talla y los correspondientes incrementos en los valores de peso⁽⁴⁰⁾.

Estudio longitudinal español 2010

Los estudios transversales son útiles para valorar el crecimiento en las edades en las que todavía no se ha iniciado el desarrollo puberal y la talla adulta, pero no permiten evaluar el crecimiento durante la pubertad, para lo que es necesario disponer de estudios longitudinales donde se diferencien los niños/as en función del ritmo madurativo. La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función del componente genético y ambiental. La edad de inicio del desarrollo puberal y del brote de crecimiento puberal condiciona la intensidad y duración del crecimiento puberal. Cada sujeto tiene su propio *tempo* o ritmo madurativo para iniciar el desarrollo puberal, y el intervalo de edad en el que se inicia el brote puberal puede oscilar entre los 8 y 13 años en las mujeres y entre los 10 y 15 años en los varones. El brote de crecimiento se puede iniciar a edades tan tempranas como 8-9 años en las mujeres y 10-11 años en los varones o tan tardías como

Tabla VII. Crecimiento puberal en varones (media $\pm$ desviación estándar)

Grupo madurador	Edad de inicio del BCP (años)	Talla al inicio del BCP (cm)	Pico máximo de VC puberal (cm/año)	Ganancia puberal de talla (cm)	Talla adulta (cm)
Muy temprano <i>n</i> 110	10 a 11	143,3 $\pm$ 6	9,7 $\pm$ 1	34,6 $\pm$ 2,3	177,9 $\pm$ 6,3
Temprano <i>n</i> 139	11 a 12	147 $\pm$ 5,8	9,2 $\pm$ 1	31,1 $\pm$ 2,5	178,1 $\pm$ 6,4
Intermedio <i>n</i> 225	12 a 13	149,7 $\pm$ 5,3	8,8 $\pm$ 0,9	27,8 $\pm$ 2	177,5 $\pm$ 5,7
Tardío <i>n</i> 133	13 a 14	153,4 $\pm$ 5,8	8,3 $\pm$ 0,8	24,1 $\pm$ 2,2	177,5 $\pm$ 6,2
Muy tardío <i>n</i> 103	14 a 15	156,3 $\pm$ 5,5	7,4 $\pm$ 0,5	21,2 $\pm$ 1,3	177,5 $\pm$ 5,4
Grupo total <i>n</i> 710	10 a 15	–	–	–	177,7 $\pm$ 5,9

BCP: brote de crecimiento puberal; VC: velocidad de crecimiento. Fuente: referencias^(29,64).

12-13 años en las mujeres y 14-15 años en los varones; ello obliga a que, en la valoración del crecimiento puberal, sea necesaria la existencia de patrones de referencia diferenciados en función del ritmo de maduración, a diferencia de lo que ocurre en la prepubertad, donde un único patrón es válido para todos los niños/as⁽⁴³⁾. Ese amplio rango de variabilidad permite agrupar a los sujetos en 5 grupos de maduración en función de la edad a la que se inicia el brote de crecimiento puberal (muy temprano, temprano, intermedio, tardío y muy tardío). En ambos sexos, cada uno de estos grupos tiene diferentes tallas al inicio del brote de crecimiento puberal, diferentes velocidades de crecimiento puberal y diferentes ganancias de talla puberal, es decir, diferentes patrones de crecimiento puberal. Sin embargo, la talla final adulta es la misma, independientemente de la edad de inicio de la pubertad, ya que, si bien los maduradores precoces crecen menos años que los tardíos y tienen menor talla al iniciar la pubertad, presentan un mayor pico de velocidad de crecimiento y mayor ganancia

de talla durante la pubertad. Estos datos indican que la edad de inicio del brote puberal no tiene influencia significativa en la talla adulta, tal y como se había sugerido previamente por Tanner y otros autores de nuestro país^(44,45).

Este estudio, incluido en los estudios integrados de crecimiento 2010, agrupa un total de 540 sujetos (259 varones y 281 mujeres) procedentes de los estudios longitudinales de Barcelona, Bilbao y Zaragoza, realizados en los años 1978-2000, y ha permitido extraer conclusiones relevantes para la valoración del crecimiento durante la pubertad⁽⁴⁰⁾. Esta variabilidad, tanto en el inicio (*timing*) como en la progresión (*tempo*), es muy importante considerarla. En este sentido, el estudio longitudinal español de crecimiento 1978/2000 aporta información de la media y desviación estándar de la talla para cada intervalo de edad y sexo, desde el nacimiento hasta la talla adulta, de forma separada para cada uno de los 5 grupos de maduración: muy temprano (10-11 años y 8-9 años), temprano (11-12 años y 9-10 años), intermedio (12-13 años y 10-11 años),

tardío (13-14 años y 11-12 años) y muy tardío (14-15 años y 12-13 años) en varones y mujeres, respectivamente. También aporta gráficas percentiladas de talla y velocidad de crecimiento, desde el nacimiento hasta talla adulta, de los 3 grupos maduradores más frecuentes: temprano, intermedio y tardío^(5,40).

Estudio longitudinal de Barcelona 1995/2017

El estudio longitudinal de crecimiento de Barcelona 1995/2017 incluye 1.453 sujetos de población sana, no obesa ni malnutrida, seguidos desde el nacimiento hasta la edad adulta (743 mujeres y 710 varones). Este estudio confirma los datos previos, con un número de niños/as significativamente superior. Proporciona datos de talla, VC, peso e IMC del grupo total y clasificados en 5 grupos de maduración en función de la edad de inicio del brote puberal y aporta tablas y gráficas de referencia de talla y VC para cada uno de los 5 grupos madurativos. En las tablas VII y VIII se presentan los datos del crecimiento puberal en varones

Tabla VIII. Crecimiento puberal en mujeres (media $\pm$ desviación estándar)

Grupo madurador	Edad de inicio del BCP (años)	Talla al inicio del BCP (cm)	Pico máximo de VC puberal (cm/año)	Ganancia puberal de talla (cm)	Talla adulta (cm)
Muy temprano <i>n</i> 119	8 a 9	129,8 $\pm$ 4,2	8,5 $\pm$ 0,9	34,6 $\pm$ 2,4	164,4 $\pm$ 4,9
Temprano <i>n</i> 157	9 a 10	134,9 $\pm$ 4,3	8,2 $\pm$ 0,8	29,6 $\pm$ 2,5	164,5 $\pm$ 5,3
Intermedio <i>n</i> 238	10 a 11	138,4 $\pm$ 5	7,9 $\pm$ 0,7	26,4 $\pm$ 2,4	164,8 $\pm$ 5,6
Tardío <i>n</i> 127	11 a 12	142,8 $\pm$ 5,2	7,3 $\pm$ 0,8	22,1 $\pm$ 2,4	164,9 $\pm$ 6,3
Muy tardío <i>n</i> 102	12 a 13	145,8 $\pm$ 4,7	6,8 $\pm$ 0,8	18,9 $\pm$ 2,1	164,8 $\pm$ 4,8
Grupo total <i>n</i> 743	8 a 13	–	–	–	164,7 $\pm$ 5,4

BCP: brote de crecimiento puberal; VC: velocidad de crecimiento. Fuente: referencias^(29,64).

Tabla IX. Velocidad de crecimiento (cm/año) de varones para cada grupo madurador y grupo total en función de la edad cronológica al inicio del brote de crecimiento puberal (media $\pm$ desviación estándar)

Edad (años)	Muy temprana n 119	Temprana n 157	Intermedio n 238	Tardío n 127	Muy tardío n 102	Toda la muestra n 743
10-11	7 $\pm$ 0,7*	5,1 $\pm$ 0,5	5,1 $\pm$ 0,5	5 $\pm$ 0,5	4,8 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,9
11-12	9,7 $\pm$ 1	6,7 $\pm$ 0,7*	4,8 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,5	5,9 $\pm$ 1,9
12-13	7,6 $\pm$ 0,7	9,2 $\pm$ 1	6,7 $\pm$ 0,8*	4,6 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,4	6,6 $\pm$ 1,9
13-14	5,4 $\pm$ 0,7	7,3 $\pm$ 0,9	8,8 $\pm$ 0,9	6,7 $\pm$ 0,7*	4,2 $\pm$ 0,5	6,9 $\pm$ 1,8
14-15	2,8 $\pm$ 0,8	4,2 $\pm$ 0,7	6,7 $\pm$ 0,8	8,3 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 0,6*	5,9 $\pm$ 2
15-16	1,4 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,6	5,4 $\pm$ 0,9	7,4 $\pm$ 0,5	3,8 $\pm$ 2

*: Inicio del brote de crecimiento puberal. Fuente: referencias^(29,64).

y mujeres, respectivamente, en función del grupo de maduración y como grupo total. En las tablas IX y X se presentan las velocidades de crecimiento en función de la edad cronológica y el grupo de maduración, en varones y mujeres, respectivamente. Estas tablas demuestran que, durante la pubertad, es necesario relacionar la velocidad de crecimiento con el tempo o ritmo madurativo, que depende de la edad de inicio de la pubertad y que se puede categorizar en 5 grupos, y no con la edad cronológica. Los valores de las medias del IMC para la edad en cada sexo son similares a los propuestos por la OMS^(5,29).

Otros estudios

En relación con el crecimiento prenatal, se deben mencionar otros estudios realizados en España. Hay que destacar *las curvas de crecimiento prenatal* de

recién nacidos del Hospital de Cruces de Vizcaya, entre 1987 y 1992^(46,47). El grupo de Zaragoza realizó un estudio en gestaciones gemelares de peso, longitud y perímetro cefálico entre la 28 y 38 semanas de edad gestacional⁽⁴⁸⁾. En España, se disponen de curvas poblacionales de crecimiento en recién nacidos extremadamente prematuros para peso, longitud y perímetro cefálico según edad y sexo, para una edad gestacional ≤ 28 semanas, provenientes de la base de datos de la Red Nacional SEN 1500⁽⁴⁹⁾. Estas gráficas demuestran un dimorfismo sexual desde las 23 semanas de gestación y pueden ser útiles para mejorar la evaluación del crecimiento del prematuro extremo en nuestro país, así como para evaluar el impacto de intervenciones clínicas o de salud pública dirigidas a la optimización del crecimiento fetal.

Tabla X. Velocidad de crecimiento (cm/año) de mujeres para cada grupo madurador y grupo total en función de la edad cronológica al inicio del brote de crecimiento puberal (media $\pm$ desviación estándar)

Edad (años)	Muy temprana n 119	Temprana n 157	Intermedio n 238	Tardío n 127	Muy tardío n 102	Toda la muestra n 743
8-9	6,8 $\pm$ 0,5*	5,3 $\pm$ 0,6	5,5 $\pm$ 0,5	5,5 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,4	5,7 $\pm$ 0,7
9-10	8,5 $\pm$ 0,9	6,4 $\pm$ 0,5*	5 $\pm$ 0,6	5,3 $\pm$ 0,5	5,1 $\pm$ 0,4	5,9 $\pm$ 1,4
10-11	7,1 $\pm$ 0,7	8,2 $\pm$ 0,8	6,4 $\pm$ 0,6*	4,8 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,4	6,4 $\pm$ 1,4
11-12	5,5 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,7	7,9 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 0,6*	4,3 $\pm$ 0,4	6,4 $\pm$ 1,4
12-13	3,4 $\pm$ 0,6	4,3 $\pm$ 0,9	5,7 $\pm$ 0,8	7,3 $\pm$ 0,8	5,8 $\pm$ 0,5*	5,3 $\pm$ 1,5
13-14	1,7 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,7	4,6 $\pm$ 0,8	6,8 $\pm$ 0,8	3,6 $\pm$ 1,7

*: Inicio del brote de crecimiento puberal. Fuente: referencias^(29,64).

El *fenómeno migratorio*, presente en nuestro país, plantea la pregunta de si los datos de los estudios autóctonos en población caucásica son extrapolables a otras poblaciones de origen africano y latinoamericano. El grupo de Barcelona ha realizado un estudio transversal en recién nacidos a término en grupos étnicos de raza no caucásica procedentes de África subsahariana, Marruecos y Sudamérica. Los resultados indican que los valores antropométricos son superiores en los recién nacidos de origen marroquí y sudamericano con respecto a la población local de referencia, mientras que son similares en los nacidos de origen subsahariano. Por ello, este grupo concluye que los patrones antropométricos perinatales de raza caucásica y nacionalidad española no son extrapolables a la hora de evaluar recién nacidos a término de otro grupo étnico⁽⁵⁰⁾.

Gráficas de uso en la práctica clínica

La valoración correcta del crecimiento exige comparar los datos del sujeto con estándares obtenidos de una muestra representativa de la población a la que pertenece. Debido a la influencia que tienen la dotación genética y las circunstancias ambientales sobre el crecimiento humano, se recomienda la utilización de estándares nacionales y actualizados. El uso de gráficas no acordes con la población en estudio puede llevar a infradiagnosticar y/o retrasar el diagnóstico de un porcentaje significativo de pacientes con talla baja patológica. La valoración del crecimiento prenatal mediante la longitud y peso al nacimiento se debería realizar mediante las tablas y curvas de referencia del estudio transversal 2008, realizados en recién nacidos de origen caucásico y gestación única. Las gráficas de distancia más adecuadas para la valoración del crecimiento postnatal (talla, peso e IMC) son las del estudio transversal español 2010. En niños con trastornos del crecimiento y en edades puberales, el crecimiento debería valorarse con los patrones propios de cada grupo madurador en lugar de utilizar un único patrón, ya que una incorrecta interpretación del crecimiento puberal puede llevar a realizar diagnósticos erróneos e indicar tratamientos innecesarios. La definición de sobrepeso y obesidad, con los estándares del estudio transversal español 2010, exige una reconsideración de sus puntos de corte.

El uso de unas gráficas de crecimiento adecuadas es de enorme importancia en la evaluación de los trastornos del creci-

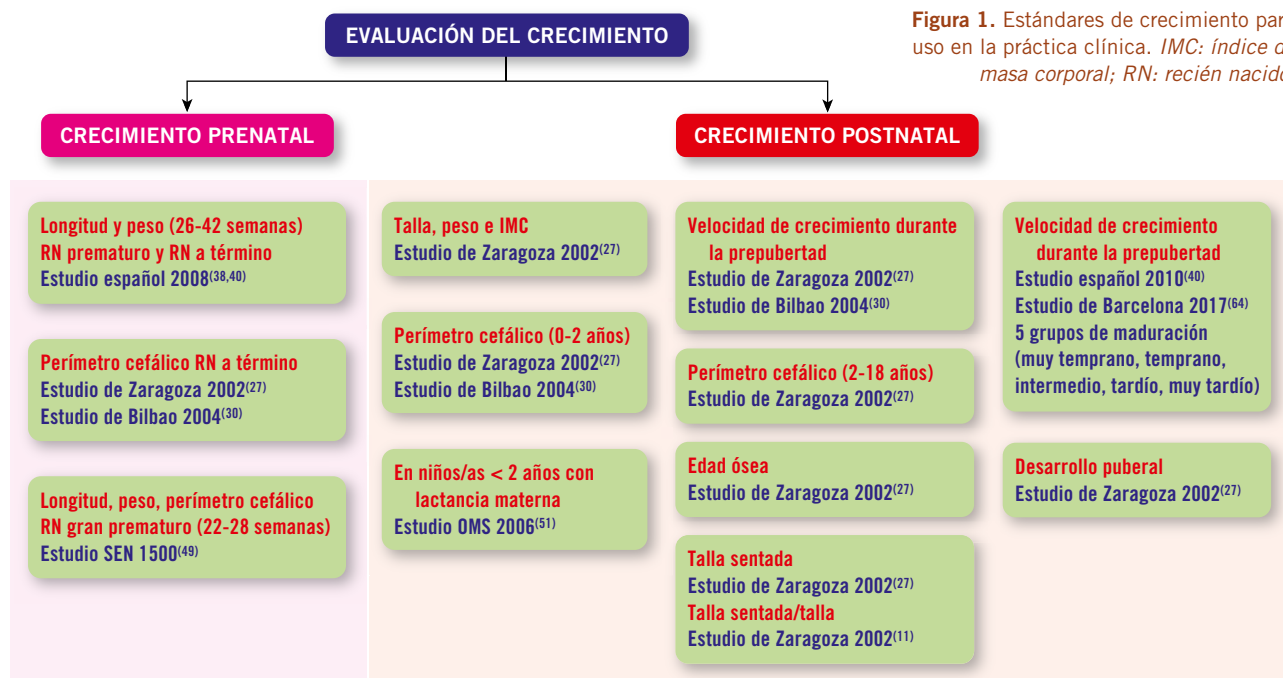


Figura 1. Estándares de crecimiento para uso en la práctica clínica. IMC: índice de masa corporal; RN: recién nacido.

miento para poder identificar niños/as con talla baja patológica elegibles para un potencial tratamiento. La mayoría de los expertos recomienda la utilización de estándares de crecimiento nacionales o locales, debido a la influencia que tienen la dotación genética y las circunstancias ambientales sobre el patrón de crecimiento y el ritmo madurativo. En la figura 1 se presenta un algoritmo de los diferentes estándares de crecimiento para uso en la práctica clínica.

Se ha hipotetizado sobre la conveniencia de utilizar un único estándar o *patrón de referencia internacional*, dados los movimientos migratorios, pero ello es cuestionado, debido a las diferencias de la talla entre los diferentes países. La OMS realizó un estudio entre 1997 y 2003 en una muestra de 8.440 niños/as, con objeto de elaborar un patrón internacional para la evaluación del crecimiento físico, estado nutricional y el desarrollo motor, desde el nacimiento hasta los 5 años de edad, y combinó un estudio longitudinal desde el nacimiento hasta los 24 meses y otro transversal entre los 18 y 71 meses⁽⁵¹⁾. Fue realizado sobre una muestra de niños/as provenientes de 6 países (Brasil, Gana, India, Noruega, Omán y Estados Unidos) como representación de los cinco continentes. Este estudio publicado, en el año 2006, fue realizado con una orientación novedosa en la forma de construir las gráficas de crecimiento, de manera que reflejen no

“cómo crecen”, sino “cómo deberían crecer”. La hipótesis del estudio es que los niños nacidos en diferentes regiones del mundo a los que se les ofrecen unas condiciones de vida óptimas cuentan con un potencial de crecimiento y desarrollo similar, con independencia del país o etnia. Los niños/as que participaron en el estudio fueron criados en condiciones favorables para el crecimiento, como alimentación exclusiva o preferente por lactancia materna en los primeros 4 meses, adecuada nutrición y control de enfermedades, así como ser hijos de madres con hábitos saludables, como no fumar ni durante ni tras el embarazo. Este estudio demuestra que las diferencias en el crecimiento infantil hasta los 5 años dependen más de la nutrición, medio ambiente y atención sociosanitaria que de los factores genéticos o étnicos y, por lo tanto, podrían ser utilizadas para niños de cualquier origen, entorno y tipo de alimentación. Este estudio también presenta factores limitantes, ya que minusvalora las diferencias genéticas entre las distintas etnias, así como la influencia de la nutrición fuera del periodo de lactancia materna. La aportación de este estudio es la disposición de estándares de utilidad internacional que permiten vigilar el crecimiento y desarrollo de los niños en todo el mundo, con independencia de su etnia, nivel socioeconómico y tipo de alimentación; es un instrumento de validez científica para determinar si se satisface

el derecho a crecer de todo niño/a. Un patrón internacional que muestra el crecimiento infantil idóneo permite realizar comparaciones entre países para orientar las medidas de promoción de la salud infantil. En muchos países desarrollados existe preocupación por la obesidad en la infancia, pero manejan curvas de crecimiento locales que no descubren el problema hasta después de que el niño haya desarrollado la obesidad. En estos países, el estudio de la OMS puede ser útil para determinar la existencia de problemas de sobrepeso y obesidad antes de que su control o prevención sean demasiado difíciles. La OMS defiende que estos patrones de crecimiento tienen validez mundial y su finalidad es vigilar el crecimiento de todos los niños en todo el mundo, con independencia de su etnia, nivel socioeconómico y tipo de alimentación. Las gráficas de este estudio se completaron hasta los 19 años, con la actualización de datos de estudios previos mediante métodos estadísticos de ajuste^(51,52).

Aunque la OMS defiende el uso de unas únicas gráficas de crecimiento universales, diferentes estudios han demostrado *diferencias en la talla entre las gráficas de la OMS y las gráficas poblacionales*⁽⁵³⁾. La comparación de los estudios de diferentes países demuestra diferencias en la talla adulta^(39,40,54-57). En la tabla XI se presentan la talla adulta, peso e IMC de los principales

Tabla XI. Talla, peso e índice de masa corporal en la edad adulta en estudios españoles e internacionales (media $\pm$ desviación estándar)

	Varones			Mujeres		
	TALLA (cm)	PESO (kg)	IMC (kg/m ²)	TALLA (cm)	PESO (kg)	IMC (kg/m ²)
Españoles						
Bilbao 1988 L ^{*(26)}	175,6 $\pm$ 6,04	66,84 $\pm$ 9,51	21,87 $\pm$ 2,79	161,26 $\pm$ 5,72	54,48 $\pm$ 6,29	20,6 $\pm$ 2,1
Cataluña 1997 T ^{*(35)}	173,7	66,7		160,7	54,2	
Reus 2001 L ⁽⁴⁵⁾	176,9 $\pm$ 6,2			162,3 $\pm$ 5,6		
enKid 2002 T ^{*(36)}	177,68	75,87	24,05	164,23	57,86	21,53
Zaragoza 2002 L ^(13,27)	176,8 $\pm$ 7	68,7 $\pm$ 9,7	22,3 $\pm$ 3	162,5 $\pm$ 5,3	56,8 $\pm$ 8,9	21,5 $\pm$ 3,1
Bilbao 2004 L ^{*(30)}	174,1 $\pm$ 7,4	68,1 $\pm$ 11,7	21,5 $\pm$ 3,7	160,7 $\pm$ 7,8	58,5 $\pm$ 10,2	20,9 $\pm$ 3
Bilbao 2004 T ^{*(30)}	176,27 $\pm$ 5,69	71,26 $\pm$ 9,8	22,94 $\pm$ 3,1	163,83 $\pm$ 7,4	57,9 $\pm$ 8,89	21,45 $\pm$ 2,5
Barcelona 2004 T ⁽³²⁾	177,7 $\pm$ 6,23	73,13 $\pm$ 10,58	23,13 $\pm$ 2,94	163,97 $\pm$ 5,74	56,23 $\pm$ 6,72	20,97 $\pm$ 2,22
Andalucía 2008 T ⁽³³⁾	176,8 $\pm$ 6,91	76,3 $\pm$ 12,62	24,4 $\pm$ 3,19	163,4 $\pm$ 6,5	57,9 $\pm$ 8,89	21,4 $\pm$ 2,76
Español 2008 T ⁽³⁹⁾	177,3 $\pm$ 6,42	74,26 $\pm$ 11,24	23,6 $\pm$ 3,26	163,96 $\pm$ 5,96	57,62 $\pm$ 8,48	21,42 $\pm$ 2,91
Madrid 2010 T ⁽³⁴⁾	178 $\pm$ 6,3	76,1 $\pm$ 11,6	24 $\pm$ 3,3	164,6 $\pm$ 6	57,4 $\pm$ 7,8	21,2 $\pm$ 2,5
Español 2010 T ⁽⁴⁰⁾	177,45 $\pm$ 6,4	74,59 $\pm$ 11,32	23,67 $\pm$ 3,27	164,1 $\pm$ 5,97	57,58 $\pm$ 8,35	21,37 $\pm$ 2,83
Español 2010 L ⁽⁴⁰⁾	177 $\pm$ 6,3			163 $\pm$ 5,3		
Barcelona 1995/2017 L ⁽²⁹⁾	177,7 $\pm$ 5,9	68,3 $\pm$ 7,8	21,6 $\pm$ 2	164,7 $\pm$ 5,4	56 $\pm$ 6,5	20,7 $\pm$ 2
Internacionales						
OMS 2006 ⁽⁵²⁾	176,54 $\pm$ 7,29	ND	22,2*	163,15 $\pm$ 6,5	ND	21,4*
Holanda 2000 ⁽⁵⁵⁾	184 $\pm$ 7,1	75,3 $\pm$ 8,2	22,1	170,6 $\pm$ 6,5	63,9 $\pm$ 6,5	21,9
Francia 2004 ⁽⁵⁶⁾	178,9 $\pm$ 5,3	68,5 $\pm$ 12,2	21,3 $\pm$ 3,6	163,7 $\pm$ 8,2	54,9 $\pm$ 10,4	20,5 $\pm$ 2,6
Reino Unido 1995 ^{*(54)}	176,4	66,2	21,3	163,6	57,2	21,5
México 2007 ⁽⁵⁷⁾	168 $\pm$ 8,4	66,4 $\pm$ 13,1	23,5 $\pm$ 4,2	155,3 $\pm$ 7,1	57,1 $\pm$ 11,5	23,6 $\pm$ 4,4

*Percentil 50. L: longitudinal; ND: no disponible; T: transversal.

estudios españoles e internacionales. La talla del estudio transversal español es superior a la del estudio de la OMS. En un metaanálisis⁽⁵⁸⁾ reciente de 55 países, implicando a una población de 11 millones de niños por debajo de 5 años, el 20 % de los valores analizados presentaban un *Z-score* de la talla 0,5 DE igual o por encima de los valores de la OMS; en general, los niños/as de los estudios europeos tenían valores por encima de 0,5 DE y los de la población del sudeste asiático tenían valores inferiores a -0,5 DE. Un estudio centroeuropeo demostró que, en condiciones patológicas como déficit de GH, síndrome de Turner o talla baja asociada a pequeño para la edad gestacional, un 22 %, 21 % y 32 % de los pacientes, respectivamente, no cumplirían criterios de tratamiento con rhGH, respectivamente, si se utilizan gráficas de la OMS o del CDC (*Centers*

for Disease Control and Prevention), en lugar de los estándares poblacionales⁽⁵⁹⁾. Para el diagnóstico del síndrome de Turner antes de los 2 años, el uso de gráficas nacionales se asocia con una mayor sensibilidad (72 %) frente a las gráficas de la OMS (36 %), y lo mismo ocurre para el diagnóstico de la fibrosis quística en la primera infancia, donde el nivel de detección fue mayor al comparar las gráficas del CDC *vs.* las gráficas de la OMS (26 % *vs.* 9 %, respectivamente)^(60,61). Todas estas observaciones demuestran que el uso de gráficas de la OMS para la evaluación de los trastornos del crecimiento en la primera infancia puede dejar un número significativo de niños/as sin diagnosticar y apoyan la necesidad del uso de gráficas nacionales o poblacionales. La conveniencia del uso de estándares poblacionales y actualizados se pone de manifiesto en un estu-

dio centroeuropeo sobre 3.535 niños/as con enfermedad renal terminal, donde el porcentaje de pacientes con talla baja varía en función del estándar utilizado, siendo del 33 %, 34 %, 40 % y 44 % para los estándares de la OMS, CDC, estándares nacionales no actualizados y estándares nacionales actualizados, respectivamente⁽⁶²⁾. La aceleración secular del crecimiento y los factores étnicos y ambientales explicarían estas diferencias. Lo ideal es disponer de estándares de referencia actualizados para la población y etnia. El uso de gráficas no apropiadas puede llevar a infradiagnosticar y/o retrasar el diagnóstico de muchos pacientes, con la implicación que ello tiene a nivel del tratamiento y pronóstico de la enfermedad^(58,63).

En la *clínica*, el pediatra debe utilizar gráficas de distancia que representen los valores antropométricos para edad y

sexo, así como curvas de velocidad de crecimiento, para su seguimiento. En la valoración del crecimiento y desarrollo se deben utilizar, siempre que sea posible, estándares propios, poblacionales y actualizados, realizados con rigor metodológico. Las consideraciones más relevantes a nivel clínico serían las siguientes^(5,7).

- La valoración del crecimiento prenatal mediante la longitud y peso al nacimiento se debería realizar mediante las tablas y curvas de referencia del estudio transversal 2008, realizados en recién nacidos de origen caucásico y gestación única entre 26 y 42 semanas, lo que permite clasificar a los recién nacidos en pequeño (≤ 2 DE), adecuado (± 2 DE) o grande (≥ 2 DE) para la edad gestacional^(37,38).
- Para valorar en un momento determinado la situación de un niño/a y ver si está o no dentro de la normalidad, deben utilizarse las gráficas de distancia, tanto si proceden de un estudio transversal como longitudinal. En la actualidad, las gráficas de distancia más adecuadas para la valoración del crecimiento postnatal (talla, peso e IMC) son las del estudio transversal español 2010 realizado en sujetos sanos, caucásicos de padres españoles desde el nacimiento hasta la edad adulta, que representan a la población actual española, y son las que actualmente se recomiendan⁽⁴⁰⁾. Están disponibles en: <https://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010>. Estas tablas, al carecer de curvas de VC, tienen las dificultades inherentes a cualquier estudio transversal para realizar el seguimiento de un niño. Para realizar el seguimiento individual de un niño/a, hay que utilizar las curvas de VC obtenidas de estudios longitudinales. En este sentido, las tablas del estudio longitudinal Bilbao 2002⁽³⁰⁾ o las del estudio de Zaragoza 2002^(13,27) son las más relevantes para realizar el seguimiento de la VC de un niño de raza caucásica de padres de origen español durante la prepubertad.
- La evaluación del crecimiento (talla y VC) durante la pubertad se debe realizar bien con las gráficas y tablas del estudio longitudinal español 2010, que ha permitido elaborar gráficas en función del tempo madurativo de los niños/as, sea temprano, intermedio

o tardío⁽⁴⁰⁾ o bien con las gráficas y tablas del estudio longitudinal Barcelona 2017 que aporta información para cada uno de los 5 grupos de maduración (muy temprano, temprano, intermedio, tardío y muy tardío)^(29,64). Esta observación tiene importancia clínica, ya que, en los niños alejados del patrón intermedio de desarrollo puberal, es decir, que presentan una maduración/pubertad adelantada o retrasada, situación muy frecuente en la clínica, deben ser valorados con los estándares de referencia acordes a su ritmo madurativo, ya que, si son valorados con los estándares de crecimiento habituales, sus datos de crecimiento serán interpretados de forma errónea, sobre todo para los maduradores muy tempranos y muy tardíos. Esto es especialmente necesario para niños/as con tallas bajas y/o retrasos de crecimiento en edades peripuberales. Es, pues, muy útil poder disponer de tablas y gráficas diferenciadas según el grupo madurador puberal, ya que cada grupo madurador tiene su propio patrón de crecimiento puberal. En las tablas IX y X se observa cómo la velocidad de crecimiento para una misma edad es diferente en función del grupo madurativo. A continuación, se comentan dos situaciones clínicas.

- Si un niño A inicia la pubertad a los 14 años (testes 6 mL), su VC debe ser en ese momento en torno a 5 cm/año y, por lo tanto, le correspondería hacer el pico de máxima velocidad de crecimiento puberal, es decir, el estirón puberal, a los 15 años, alcanzando una VC de en torno a 7,5 cm/año. Si ese mismo niño acude a la consulta un año antes, es decir, a los 13 años, y está creciendo a una velocidad de 3,5-4 cm/año, la familia puede interpretar que es una velocidad de crecimiento disminuida, porque a esa edad la mayoría de los niños están realizando el estirón puberal y se esperaría una velocidad de crecimiento muy superior. Para hacer una correcta valoración, el pediatra debe explorar la pubertad y, al comprobar que está en situación infantil (testes de 2-3 mL), constata que está creciendo a una VC normal, ya que todavía no ha iniciado la pubertad (grupo muy tardío), e informar a la familia que

está creciendo como corresponde para su estadio prepuberal. En ese momento, se debe tranquilizar a la familia, informando de la normalidad de la situación y hacer un seguimiento clínico, pero no iniciar pruebas complementarias.

- Igualmente, en el polo opuesto, una niña B ha iniciado la pubertad a los 9,5 años y, como grupo temprano, a esa edad su VC debe situarse en torno a 6 cm/año y hacer el pico de máxima velocidad de crecimiento o estirón puberal en el año siguiente, entre los 10 y los 11 años, alcanzando una VC de 8 cm/año. Si esta niña a los 10,5 años crece a 4,5 cm/año, es evidente que estaría creciendo por debajo de lo que le corresponde por pubertad, por lo que debería ser valorada por el pediatra, quien deberá explicar a la familia que su VC no es normal y que hay que hacer una evaluación para estudiar por qué no está haciendo el estirón puberal.

Ambos casos se sitúan en el rango de la variabilidad normal de la edad de inicio de la pubertad, pero tienen un patrón madurativo muy diferente y su crecimiento debe ser valorado en relación a su estadio de maduración puberal y no en relación a su edad cronológica, para no realizar pruebas innecesarias, en el caso del niño A, o interpretar como normal una situación que no lo es, como el caso de la niña B. Por lo tanto, en el periodo puberal, se debe valorar la VC en relación al tipo de maduración puberal y no en relación a la edad cronológica.

- En la práctica clínica y, sobre todo, al valorar a un niño con talla baja, el crecimiento puberal debería valorarse con los patrones propios de cada grupo madurador en lugar de utilizar un único patrón, ya que una incorrecta interpretación del crecimiento puberal puede llevar a realizar diagnósticos erróneos e indicar tratamientos innecesarios. Este tipo de valoración del crecimiento durante la pubertad en niños/as con retraso de crecimiento asociado se debería realizar por el pediatra endocrino especializado, ya que son decisiones que pueden tener implicaciones diagnósticas y terapéuticas importantes^(29,40,64).
- Las gráficas de la OMS serían idóneas para su uso en lactantes

alimentados de manera exclusiva o preferentemente con lactancia materna y durante los primeros 2 años de vida, especialmente en lo que se refiere a ganancia ponderal. Ello estaría indicado en casos concretos con lactancia materna y un patrón de crecimiento dudoso, en donde las gráficas de la OMS permiten una mejor interpretación de las ganancias de peso y talla y no sobreestimar en estas circunstancias los retrasos de crecimiento. Su aplicabilidad iría disminuyendo al avanzar en edad, en la medida en que la lactancia materna se va perdiendo como elemento y el componente genético se va haciendo más manifiesto, hecho que ocurre a partir de los 6-12 meses, desapareciendo de esta manera la homogeneidad ambiental y nutricional.

- Un problema que se plantea con frecuencia en la práctica clínica es qué curvas de referencia utilizar en el caso de niños/as inmigrantes o adoptados de países en desarrollo. En un reciente consenso internacional se ha recomendado utilizar gráficas de la OMS para niños/as por debajo de los 5 años de edad, para edades superiores, las gráficas del país de origen, y para los hijos de estos, gráficas del país de adopción⁽⁶⁵⁾. En España, los estudios de Barcelona encontraron algunas diferencias entre la población caucásica autóctona y los hijos de inmigrantes de origen magrebí, subsahariano y de América Central y del Sur, pero solamente para recién nacidos a término, diferencias que no se han mantenido en edades posteriores^(2,5).
- En la actualidad, la detección precoz del sobrepeso y la obesidad es uno de los retos más importantes en Pediatría. Los estudios transversales españoles 2008 y 2010 han puesto de manifiesto el aumento de su prevalencia con respecto a años anteriores^(37,39,40). Estas diferencias en el IMC pueden deberse tanto al incremento del sobrepeso y obesidad en la población española como a la diferente metodología y selección de la muestra. Los valores del IMC del estudio de Bilbao 1988 se encuentran en una posición intermedia entre ambos estudios, el de la OMS y el estudio transversal español 2010. Este argumento es utilizado por aquellos

Tabla XII. Puntos de corte para definir sobrepeso y obesidad según los criterios de Cole y de la Organización Mundial de la Salud

Criterios	Varones - estudio español 2010	Mujeres - estudio español 2010
Cole		
Sobrepeso (IMC > 25 kg/m ²)	percentil 80	percentil 85
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	percentil 95-97	percentil 97
OMS		
Sobrepeso (percentil > 85)	percentil 75	percentil 80
Obesidad (percentil > 97)	percentil 90	percentil 95

IMC: índice de masa corporal. Fuente: referencia^(66,67).

que defienden el uso de las gráficas de la OMS, ya que la muestra de este estudio presentaba menor prevalencia de sobrepeso y obesidad, determinado por la selección de la muestra y la metodología utilizada. Se puede hacer una estimación de la definición de sobrepeso y obesidad usando las gráficas de crecimiento españolas del estudio español 2010, aplicando los criterios antropométricos de Cole, estableciendo como puntos de corte de sobrepeso y obesidad aquellos percentiles que se corresponden con los valores 25 kg/m² y 30 kg/m², respectivamente, en la edad adulta. Los valores utilizados para definir sobrepeso y obesidad no son siempre coincidentes y existen diferencias entre los valores propuestos por Cole en el año 2000⁽⁶⁶⁾ y los valores propuestos por la OMS en el año 2007⁽⁶⁷⁾; por lo tanto, los datos que se obtengan van a variar ampliamente según los criterios utilizados. A su vez, hay que considerar que los estudios de Cole y de la OMS están elaborados con datos procedentes de estudios realizados hace más de 20 años, por lo que no tienen en cuenta la aceleración secular en el inicio del desarrollo puberal y sus datos serían cuestionables en esta época de la vida. En la tabla XII se presentan los puntos de corte para la definición de sobrepeso y obesidad para los valores del estudio español de crecimiento 2010, según los criterios de sobrepeso y obesidad de Cole⁽⁶⁶⁾ y de la OMS⁽⁶⁷⁾. En la clínica, además de definir la presencia o no de sobrepeso y obesidad, concepto clínico que requiere una adecuada interpretación del IMC, es útil valorar el grado de obesidad, ya que ello se correlaciona

con una mayor morbilidad, así como para la valoración de los efectos del tratamiento. En este sentido, el estudio español de crecimiento 2010 permite calcular para cada niño su grado de obesidad, al expresarlo mediante *Z-score* o desviación estándar de la media.

En resumen, en estos momentos se dispone en nuestro país de estudios transversales actualizados para realizar la antropometría neonatal de los recién nacidos prematuros y a término y el crecimiento postnatal de niños y adolescentes. También se dispone de estudios longitudinales que permiten evaluar el crecimiento y la maduración puberal, diferenciados por grupos maduradores de 1 año de intervalo. En este sentido, estudios transversales y longitudinales muestran su complementariedad. A su vez, se dispone de estudios que permiten la valoración de otros parámetros clínicos complementarios, como perímetro cefálico, segmentos corporales y maduración ósea. La auxología en España ha tenido un desarrollo muy importante en los últimos 35-40 años y ello ha dado como frutos los diferentes estudios de crecimiento. Todo ello ha sido posible gracias al esfuerzo de muchas personas, pero es obligado destacar el liderazgo del grupo de Bilbao (Prof. M. Hernández y la Dra. B. Sobradillo), Barcelona (Prof. A. Carrascosa) y Zaragoza (Dr. A. Ferrández), y sirva este artículo como reconocimiento.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

- Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011; 2: 59-62. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2011.Apr.52>.
- Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López de Lara D, López Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 193.e1-e16.
- Pozo J. Valoración auxológica del crecimiento. Regreso a las bases. *Pediatr Integral*. 2011; 6: 590-8. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2012/03/Pediatria-Integral-XV-6.pdf>.
- Hermanussen M. Auxology: an update. *Horm Res Pediatr*. 2010; 74: 153-64.
- Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55: 484-506.
- Carrascosa A. Aceleración secular de crecimiento en España. *Estudios Españoles de Crecimiento 2010*. Población autóctona y población inmigrante. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61: 229-33.
- Argente Oliver J. Curvas de crecimiento españolas. En: Argente Oliver J, Martos Moreno G, Soriano Guillén L, eds. *Manual de Endocrinología Pediátrica*, 3ª edición. Madrid. Ergon; 2023: p. 455-75.
- Bogin B, Varela-Silva MI. Leg length, body proportion, and health: a review with a note on beauty. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7: 1047-75.
- Hawkes CP, Mostoufi-Moab S, McCormack SE, Grimberg A, Zemel BS. Sitting height to standing height ratio references charts for children in the United States. *J Pediatr*. 2020; 226: 221-7. e15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.051>.
- Hawkes CP, Mostoufi-Moab S, McCormack SE, Grimberg A, Zemel BS. Leg length and sitting height reference data and charts for children in the United States. *Data Brief*. 2020; 32: 106131. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.106131>.
- De Arriba Muñoz A, Domínguez Cajal M, Rueda Caballero C, Labarta Aizpún JI, Mayayo Dehesa E, Ferrández Longás A. Sitting/standing height ratio in Spanish children from birth to adulthood. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111: 309-14.
- Fredriks AM, Van Buuren S, Ven Heel WJM, Dijkman-Neerincx RHM, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Nationwide age references for sitting height, leg length and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 807-12.
- Ferrández A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Edita Fundación Andrea Prader. Zaragoza. 2005.
- Pozo J, Argente J. Crecimiento: valoración auxológica. En: Argente J, Carrascosa A, Gracias R, Hierro F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, 2ª edición. Madrid. Doyma; 2000. p. 177-201.
- Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 316-23.
- Van Dommelen P, Schönbeck Y, Van Buuren S. A simple calculation of the target height. *Arch Dis Child*. 2012; 97: 182.
- Hermanussen M, Cole TJ. The calculation of target height reconsidered. *Horm Res*. 2003; 59: 180-3.
- Scherdel P, Salaün JF, Robberecht-Riquet MN, Reali L, Páll G, Jäger-Roman E, et al. Growth monitoring: a survey of current practices of primary care paediatricians in Europe. *PLOS One*. 2013; 8: e70871.
- Groote FK, Oostdijk W, Muinck Keizer-Schrama SMPF, Dekker FW, Verkerk PH, Wit JM. Growth monitoring and diagnostic work-up of short stature: an international inventurization. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18: 1031-8.
- Fayter D, Nixon J, Hartley S, Rithalia A, Butler G, Rudolf M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of height-screening programmes during primary school years: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 278-84.
- Scherdel P, Dunkel L, Van Dommelen P, Goulet O, Salaün JF, Bauner R, et al. Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 447-56.
- Stalman SE, Hellings I, Van Dommelen P, Hennekam RCM, Saari A, Sankilampi U, et al. Application of the Dutch, Finnish and British screening guidelines in a cohort of children with growth failure. *Horm Res Pediatr*. 2015; 84: 376-82.
- Savage MO, Backeljauw PF, Calzada R, Cianfarani S, Dunkel L, Koledova E, et al. Early detection, referral, investigation, and diagnosis of children with growth disorders. *Horm Res Pediatr*. 2016; 85: 325-32.
- Hall JG, Allanson JE, Gripp KW, Slavotinek AM. Syndrome-specific growth charts. *Am J Med Genet Part A*. 2012; 158A: 2645-6.
- Carrascosa A, Mesa J. Estudio Longitudinal de Crecimiento Barcelona 1995-2017. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018; 65: 311-3.
- Hernández M, Castellet J, Narvalza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Fundación Faustino Orbegoza. Bilbao. 1988.
- Ferrández A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal Spanish children from birth to adulthood: anthropometric, pubertal, radiological and intellectual data. *Pediatr Endocr Rev*. 2005; 2: 423-642.
- Carrascosa A, Audi L, Bosch-Castañé J, Gussinyé M, Yeste D, Albusu MA, et al. Influencia de la edad de inicio del brote de crecimiento puberal en la talla adulta. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130: 645-9.
- Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, Gussinyé M, Ferrández A, Clemente M, et al. Crecimiento puberal de 1453 niños sanos según la edad de inicio de la pubertad. Estudio longitudinal de Barcelona. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89: 144-52.
- Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio longitudinal y transversal. Fundación Faustino Orbegoza. 2004.
- Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, Rica I, Sánchez E. Estudio de crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio transversal. Fundación Faustino Orbegoza. 2011.
- Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinyé M. Aceleración secular del crecimiento. Valores de peso, talla e índice de masa corporal en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la población de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123: 445-51.
- López Siguero JP, Fernández García JM, Luna Castillo JD, Moreno Molina JA, Ruiz Cosano C, Jurado Ortiz A. Cross-sectional study of height and weight in the population of Andalucía from age 3 to adulthood. *BMC Endocr Disorders*. 2008; 8: S1. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-8-S1-S1>.
- López de Lara D, Santiago P, Tapia M, Rodríguez MD, Gracia R, Carrascosa A. Valoración del peso, talla, IMC en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la Comunidad Autónoma de Madrid. Comparación con el estudio español de crecimiento 2008. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73: 305-19.
- De la Puente ML, Canela J, Álvarez L, Salleras L, Vicens Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). *Ann Hum Biol*. 1997; 24: 435-52.
- Serra A, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R, Delgado A, et al. Dossier de consenso. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Población infantil y juvenil. 2002.
- Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Barcelona. Pfizer. Ed. Hercu. Barcelona. 2008.
- Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Ferrández D, García-Dihinx J, Romo Montejo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: Valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 544-51.
- Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Ramos C, Ferrández Longás A, López Siguero JP, Sánchez González E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: Valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 552-69.
- Carrascosa A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E. Estudios españoles de crecimiento 2010. 2010.
- Kramer MS, Morin I, Yang H, Platt RW, Usher R, McNamara H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr*. 2002; 141: 538-42.
- Grantz KL. Fetal growth curves: is there a universal reference? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021; 48: 281-96.

43. Ferrández A, Carrascosa A, Audi L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castané J, et al. Longitudinal puberty growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22: 715-26.
44. Tanner JM, Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. 1985; 107: 4535-52.
45. Vizmanos B, Marti-Henneberg C, Civillé R, Moreno A, Fernández-Ballart J. Age of pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. *Am J Hum Biol*. 2001; 13: 409-16.
46. Delgado Beltrán P, Melchor Marcos JC, Rodríguez-Alarcón Gómez J, Linares Uribe A, Fernández-Lliebre del Rey L, Barbazán Cortés MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). I. Peso. *An Esp Pediatr*. 1996; 44: 50-4.
47. Delgado Beltrán P, Melchor Marcos JC, Rodríguez-Alarcón Gómez J, Linares Uribe A, Fernández-Lliebre del Rey L, Barbazán Cortés MJ, et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Longitud, perímetro cefálico e índice ponderal. *An Esp Pediatr*. 1996; 44: 54-9.
48. García Dihinx J, Romo Montejó A, Ferrández-Longás A. Estándares neonatales. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. 2001. En: Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de Gráficas y Tablas. Eds. Carrascosa A, Delgado Beltrán A, Ferrández Longás A, García Dihinx J, Hernández Rodríguez M, Romo A, A, Sobradillo B. Ergon. Madrid. 2004; 21-48.
49. García-Muñoz F, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Saavedra Santana P y Grupo español SEN 1500. Nuevas curvas poblacionales de crecimiento en recién nacidos extremadamente prematuros españoles. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81: 107-14.
50. Copil A, Yeste D, Teixidó R, Macia J, Santana S, Almar J, et al. Patrones antropométricos de los recién nacidos a término de grupos étnicos de raza no caucásica procedentes de África subsahariana, Marruecos y Sudamérica nacidos en Cataluña. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 454-60.
51. WHO Multicentre Growth Reference Study Group, Onis MD. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Pediatr*. 2006; 95: 76-85.
52. World Health Organization 2008. The WHO child growth standards. Disponible en: <https://www.who.int/childgrowth/en/>.
53. Centers for Diseases Control. 2000 CDC growth charts: United States. Disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>.
54. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PRM, White EM, Preece MA. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK. *Arch Dis Child*. 1995; 73: 17-24.
55. Fredriks AM, Buuren SV, Burgmeijer RJF. Continuing positive secular growth change in the Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res*. 2000; 47: 316-23.
56. Deheeger M, Rolland-Cachera MF. Etude longitudinale de la croissance d'enfants parisiens suivis de l'âge de 10 mois à 18 ans. *Arch Pediatr*. 2004; 11: 1130-44.
57. Del Río Navarro BE, Velázquez Monroy O, Santos Preciado JJ, Lara Esqueda A, Berber A, Lorendo Abdala A, et al. Mexican anthropometric percentiles for ages 10-18. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61: 963-75.
58. Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ Open*. 2014; 4: e003735. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003735>.
59. Christesen HT, Pedersen BT, Pournara E, Petit IO, Juliusson PB. Short stature: comparison of WHO and National Growth Standards / References for height. *PLOS One*. 2016. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157277>.
60. Saari A, Sankilampi U, Dunkel L. Multiethnic WHO growth charts may not be optimal in the screening of disorders affecting height: Turner syndrome as a model. *JAMA Pediatr*. 2013; 167: 194-5.
61. Machogu E, Cao Y, Miller T, Simpson W, Levy H, Quintero D, et al. Comparison of WHO and CDC growth charts in predicting pulmonary outcomes in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60: 378-83.
62. Bonthuis M, Van Stralen KJ, Verrina E, Edefonti A, Molchanava E, Hokken-Koelega ACS, et al. Use of national and international growth charts for studying height in European children: development of up-to-date European height-for-age charts. *PLOS One*. 2012; 7: e42506. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042506>.
63. Patel R, Dave C, Agarwal N, Mendpara H, Shukla R, Bajpai A. Predictive value of IAP 2015, IAP 2007 and WHO Growth Charts in identifying pathological short stature. *Indian Pediatr*. 2021; 15: 149-51.
64. Carrascosa A. Millennials' Growth. Estudio longitudinal de crecimiento. Barcelona 1995-2017. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.MillennialsGrowth.2018.ESP>.
65. 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 Pediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4210-7.
66. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320: 1240-3.
67. De Oliveira MH, Dos Santos Pereira, Sousa Melo D, Cumpian Silva J, Lisboa Conde W. Accuracy of international growth charts to assess nutritional status in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2022; 40: e2021016.

Bibliografía comentada

- Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Ferrández García JM, Ferrández Longás A, López de Lara D, López Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 193.e1-e16.
- Artículo excelente de revisión sobre los estudios españoles de crecimiento donde, además, se realiza una comparación con el estudio de la OMS y otros

estudios internacionales. Es de obligada lectura, ya que aborda de manera muy acertada los estudios realizados, el valor que aporta cada uno de ellos y ofrece conocimientos sobre auxología y metodología que son muy necesarios para el clínico. Revisa también el fenómeno de la aceleración secular y cómo se deberían realizar los estudios de crecimiento en el futuro.

- Carrascosa A, Ferrández JM, Ferrández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al. Estudios españoles de crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55: 484-506.

Artículo de revisión sobre los estudios de crecimiento españoles realizados en el 2008. Presenta el estudio transversal realizado en recién nacidos entre 26-42 semanas y el estudio transversal de crecimiento postnatal hasta talla adulta. Demuestra la no existencia de diferencias entre las regiones de España y la aceleración secular del IMC, por lo que plantea la necesidad de reconsiderar los puntos de corte que se deben usar para definir sobrepeso y obesidad. Además de ello, realiza una muy acertada comparación de dicho estudio con otros estudios nacionales e internacionales, tanto longitudinales como transversales. Artículo muy bien redactado, lectura fácil y muy docente, con tablas y figuras muy ilustrativas. Es una revisión de obligada lectura.

- Scherdel P, Dunkel L, Van Dommelen P, Goulet O, Salún JF, Bauner R, et al. Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 447-56.

Excelente revisión sobre las guías y protocolos de decisión clínica que existen en la literatura para distinguir un crecimiento normal de un crecimiento patológico y expone las dificultades que hay para identificar auxológicamente una talla baja patológica. Pone de manifiesto la existencia de una variabilidad importante en la práctica clínica y presenta los criterios auxológicos que se utilizan con más frecuencia. También revisa el tema de las gráficas de crecimiento que se utilizan y sus limitaciones.

- Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Ferrández D, García-Dihinx J, Romo Montejó A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: Valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 544-51.

Artículo original que presenta el estudio transversal 2008 para la valoración del peso y longitud al nacer en 9.362 recién nacidos de gestación única, entre 26-42 semanas de raza caucásica. Se demuestra la existencia de un dimorfismo sexual y se presentan los datos en forma de tablas y gráficas. La discusión es muy formativa.

- Carrascosa Lezcano A, Ferrández García JM, Ferrández Ramos C, Ferrández Longás A, López Siguero JP, Sánchez González E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: Valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 552-69.

Artículo original que presenta el estudio transversal 2008 de crecimiento postnatal (longitud/talla, peso, IMC), desde el nacimiento hasta talla adulta, con la

integración de los estudios de Andalucía, Barcelona, Bilbao y Zaragoza, con una muestra total de 32.064 sujetos. Con respecto a estudios españoles previos, se demuestra una aceleración secular de talla y peso, con un incremento del IMC en los percentiles superiores. Este estudio demuestra la necesidad de actualizar periódicamente los estándares de referencia utilizados en la práctica diaria. La discusión es amplia y compara los datos del estudio español con otros estudios internacionales.

- Carrascosa A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E. Estudios españoles de crecimiento 2010. 2010.

Es una monografía muy útil para el clínico y para tenerla en la consulta, ya que presenta, de manera muy clara, las tablas y las gráficas del estudio transversal 2010 de crecimiento postnatal (longitud/talla, peso, IMC), de nacimiento a talla adulta, que integra el estudio 2008 y el estudio de la Comunidad de Madrid, lo que supone un total de 38.461 sujetos. Igualmente, presenta los datos del estudio longitudinal 2010 y la diferenciación del crecimiento puberal en 5 grupos madurativos (muy temprano, temprano, intermedio, tardío y muy tardío). En esta monografía también se presentan las tablas y las gráficas del estudio 2008 de peso y longitud al nacimiento. Estos estudios son los estándares de referencia actualmente recomendados.

- Ferrández A, Carrascosa A, Audi L, Baguer L, Rueda C, Bosch-Castanér J, et al. Longitudinal puberty growth according to age at pubertal growth spurt onset: data from a Spanish study including 458 children (223 boys and 235 girls). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009; 22: 715-26.

Artículo original de los grupos de Zaragoza y Barcelona, que presenta el estudio longitudinal de 458 niños sanos desde el nacimiento a talla adulta. La edad de inicio del brote de crecimiento puberal oscila en las mujeres entre 8 y 13 años y en los varones entre 10 y 15 años, de modo que divide a la población en estudio en 5 grupos madurativos con intervalos de un año. Se demuestra que el pico de máxima velocidad de crecimiento y la ganancia de talla durante la pubertad varía entre cada grupo, pero no así la talla final alcanzada. Se presentan tablas de talla y velocidad de crecimiento para cada grupo madurativo, y demuestra la necesidad de que, durante la pubertad, el crecimiento sea valorado considerando el tipo de maduración del niño/a. Este estudio sirvió de base para la realización de posteriores estudios longitudinales durante la pubertad, como el estudio longitudinal español 1978/2000 y el de Barcelona 1995/2017.

- Carrascosa A. Millennials' Growth. Estudio longitudinal de crecimiento. Barcelona 1995-2017. Disponible en: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.MillennialsGrowth.2018.ESP>

Monografía muy completa y útil para el clínico. Presenta los datos del estudio longitudinal de crecimiento de Barcelona en edad puberal con 1.453 sujetos. Presenta tablas y gráficas de los 5 grupos madurativos (muy temprano, temprano, intermedio, tardío y muy tardío). Este estudio tiene la fuerza del número de niños/as seguidos, que es muy elevado, por lo que cada grupo tiene una muestra superior a 100, y el hecho de haber descartado para el estudio a los niños/as con obesidad o malnutrición.

Gráficas de crecimiento en España. Cuál y cómo utilizarlas

1. Señale qué ESTÁNDARES se recomiendan, en la actualidad, para realizar una valoración de la antropometría neonatal en un RN de 37 semanas:
 - a. Estándares transversales del estudio de Bilbao 1988.
 - b. Estándares transversales del estudio integrado español 2008.
 - c. Estándares longitudinales del estudio integrado español 2010.
 - d. Estándares longitudinales del estudio de Zaragoza 2002.
 - e. Estándares transversales del estudio de Barcelona 2004.
2. En relación a la interpretación de la velocidad de crecimiento en un niño/a antes de iniciar la pubertad, señale a partir de qué PERCENTIL se puede considerar patológica cuando el periodo de observación es prolongado:
 - a. Percentil 1.
 - b. Percentil 3.
 - c. Percentil 10.
 - d. Percentil 25.
 - e. Percentil 35.
3. El cálculo del pronóstico de talla adulta de un niño/a a la edad de 10 años se realiza habitualmente mediante el método de Bayley-Pinneau. Señale qué PARÁMETROS necesita disponer para realizar dicho cálculo:
 - a. Talla y peso.
 - b. Talla y talla media parental.
 - c. Talla y talla genética.
 - d. Talla y estadio puberal.
 - e. Talla y edad ósea.
4. Señale qué ESTÁNDARES se recomiendan, en la actualidad, para realizar una valoración de la talla y peso de un niño de 8,5 años nacido en Bilbao y que reside en Andalucía:
 - a. Estándares transversales del estudio integrado español 2010.
 - b. Estándares transversales del estudio de Bilbao 2004.
 - c. Estándares longitudinales del estudio de Bilbao 2004.
5. Señale la respuesta INCORRECTA en relación al estudio integrado español 2010:
 - a. Los datos del estudio demuestran una aceleración secular de la talla.
 - b. Los datos del estudio demuestran una aceleración secular del índice de masa corporal.
 - c. Es un estudio que integra los estudios de crecimiento de Andalucía, Barcelona, Bilbao, Madrid y Zaragoza.
 - d. Los datos del estudio demuestran una aceleración secular de la pubertad.
 - e. El estudio integrado español 2010 es una continuación del estudio integrado español 2008.
6. Una niña de 12 años acude a tu consulta porque la madre está preocupada por su crecimiento. Tiene una talla en el percentil 3 y ha crecido 4 cm en el último año. No hay antecedentes personales de interés y es una niña sana y sociable. En la exploración destaca que no ha iniciado la pubertad (Tanner I). En relación a la valoración de la velocidad de crecimiento, indique en qué grupo de MADURACIÓN PUBERAL la incluirías:
 - a. Grupo de maduración muy tardío.
 - b. Grupo de maduración tardío.
 - c. Grupo de maduración intermedio.
 - d. Grupo de maduración temprano.
 - e. No es necesario considerar el tipo de maduración puberal.
7. Un niño de 12,5 años tiene un índice de masa corporal de 23,5 kg/cm² que corresponde al percentil 85 en los estándares del estudio español 2010. Señale la respuesta CORRECTA:
 - a. Presenta obesidad leve.
 - b. Presenta normopeso.
 - c. Presenta sobrepeso.
 - d. Exploraría la velocidad de crecimiento antes de hacer una valoración.

e. Esperaría a que llegara a la edad adulta para hacer una valoración.

8. Acude a tu consulta un niño de 12 años con talla inferior al percentil 3, peso en el percentil 10 y testes infantiles. Tienes la sospecha de que presenta una talla baja desproporcionada por acortamiento de las extremidades. Indique qué PARÁMETRO confirmará su sospecha clínica:

- Cociente talla sentada/talla en el percentil 50.
- Cociente talla sentada/talla a $+0,5$ DE de la media.
- Cociente talla sentada/talla superior al percentil 90.
- Cociente talla sentada/talla a $-0,5$ DE de la media.
- Cociente talla sentada/talla inferior al percentil 3.

Respuestas correctas:

Pregunta 1 - Respuesta correcta: b.

Los estándares más adecuados son los provenientes del estudio español de crecimiento 2008, que agrupan 9.362 recién nacidos. Este estudio aporta tablas de normalidad desde la semana 26 a la semana 42 para longitud y peso. El resto de estudios aporta datos de peso y longitud al nacimiento, pero tiene una muestra significativamente inferior y no distingue por edades gestacionales. La valoración de la antropometría neonatal exige conocer el peso y la longitud y la edad gestacional para poder decir si un recién nacido es pequeño, adecuado o grande para la edad gestacional.

Pregunta 2 - Respuesta correcta: d.

A diferencia de las gráficas de distancia para talla, peso o IMC, donde el límite de la normalidad lo marca el percentil 3, en las gráficas de velocidad de crecimiento, el límite de la normalidad lo marca el percentil 25, ya que se ha observado que si un niño/a crece $\leq$ al percentil 25 durante un periodo de 2-3 años, se va cayendo progresivamente de su carril. Por ello, en un periodo prolongado de observación, una velocidad de crecimiento $\leq$ al percentil 25 se debe considerar como patológica.

Pregunta 3 - Respuesta correcta: e.

El método de Bayley-Pinneau se basa en el porcentaje de talla adulta alcanzada a una edad ósea determinada y existen unas tablas que indican qué porcentaje corresponde a cada edad ósea, en función de si está adelantada, retrasada o acorde a su edad cronológica. Por tanto, para poder hacer el cálculo del pronóstico de talla adulta, en un momento dado, necesita saber la talla y la edad ósea. El estadio puberal no es necesario para hacer este cálculo. La talla genética y la talla media parental son conceptos diferentes. La talla media parental es la media de la talla de los progenitores y la talla genética es la talla media parental con la aplicación de un factor de corrección en función del sexo.

Pregunta 4 - Respuesta correcta: a.

El estudio español 2010 supone la integración de los estudios de Andalucía, Barcelona, Bilbao, Madrid y Zaragoza, con una muestra total de 38.461 sujetos. Los estudios integrados de crecimiento españoles, realizados en los años 2008 y 2010, demostraron que no hay diferencias en las tallas en función de la región, por lo que se puede considerar que la población española se comporta de manera homogénea a nivel antropométrico. Por ello, estos estándares son aplicables en toda España, independientemente del lugar de nacimiento y el lugar de residencia.

Pregunta 5 - Respuesta correcta: d.

El estudio de crecimiento español 2010 es continuidad del estudio 2008 (que agrupa los estudios de Andalucía, Barcelona, Bilbao y Zaragoza) y que añade los datos de la Comunidad de Madrid. Este estudio demuestra una aceleración secular de la talla y del IMC, pero este estudio no ha valorado el desarrollo puberal, por lo que no demuestra la existencia de una aceleración del inicio de la pubertad. Únicamente, se explica que la aceleración secular del IMC está en relación al incremento del peso y a la posible aceleración del ritmo madurativo, pero el estudio no ha valorado este fenómeno directamente, ya que no analiza el desarrollo puberal. El único estudio longitudinal que ha valorado el inicio y desarrollo puberal en la población española es el estudio de Zaragoza.

Pregunta 6 - Respuesta correcta: a.

La valoración del crecimiento en la edad puberal se debe hacer con las tablas y gráficas

de referencia del estudio longitudinal español 2010 o de Barcelona 2017. Ello es especialmente necesario en un niño/a con talla en percentiles bajos o que consulta por retraso de crecimiento. Estos estudios permiten clasificar al niño/a en función de su ritmo de maduración puberal. Una niña con 12 años que no ha iniciado la pubertad debe ser clasificada en el grupo de maduración puberal muy tardío, que son las niñas que inician la pubertad muy tarde y, por lo tanto, la edad de inicio del brote puberal es igualmente muy tardía, entre los 12 y 13 años. Una velocidad de crecimiento de 4 cm/año en una niña sana de 12 años en estadio Tanner I es normal.

Pregunta 7 - Respuesta correcta: c.

El estudio de crecimiento español 2010 demostró una aceleración secular del IMC y puso de manifiesto la necesidad de redefinir los puntos de corte para hablar de sobrepeso y de obesidad. Debido a dicha aceleración y si se utilizan dichos estándares de referencia, el punto de corte de sobrepeso está en el percentil 80 y, si el IMC está entre el percentil 80 y 97, se habla de sobrepeso y, si está por encima del percentil 97, se habla de obesidad. La valoración del IMC es independiente de la velocidad de crecimiento y no hay que esperar a la edad adulta para clasificar a un niño en normopeso, sobrepeso u obesidad. Este niño con IMC en el percentil 85 en los estándares del estudio español 2010 presenta sobrepeso.

Pregunta 8 - Respuesta correcta: c.

El cociente talla sentada/talla se utiliza a nivel clínico para valorar la proporcionalidad de los segmentos corporales. Un cociente por encima de la normalidad indicaría una cortedad del segmento inferior de las extremidades inferiores, y un cociente por debajo de la normalidad indicaría lo contrario, un segmento inferior elevado. El estudio longitudinal de Zaragoza ha establecido los valores de la normalidad de dicho cociente desde el nacimiento a talla adulta en tablas y gráficas. A nivel de gráficas de crecimiento, si el cociente está por encima del percentil 90, ya avalaría la sospecha clínica. Este cociente se sitúa en torno a 0,65 en el nacimiento y desciende hasta 0,5 al iniciar la pubertad. A nivel clínico, se considera que si el cociente se sitúa por encima de 0,55, ya indica que está en los límites altos de la normalidad.



Aniversario

Pediatría Integral



Los porqués de la pediatría

¿Por qué hay que utilizar pautas cortas de antibióticos siempre que sea posible?

J. de la Flor i Brú

Pediatra de AP. CAP El Serral. Sant Vicenç dels Horts. Barcelona.
Institut Català de la Salut. Subdirector ejecutivo de Pediatría Integral

En 2019, la OMS declara el problema de las resistencias a antibióticos como uno de los 10 principales problemas de salud pública a nivel mundial. Se estima que, en 2021, este problema causó 1.200.000 muertes en todo el mundo. La Unión Europea define en 2022 este problema como una de las tres principales amenazas sanitarias. En 2050, las infecciones por bacterias resistentes podrían ser la principal causa de muerte en el mundo, superando el cáncer. Esta situación interpela directamente al pediatra de Atención Primaria (AP), ya que, en este ámbito asistencial, se prescriben la mayor parte de antibióticos.

Los beneficios de las pautas cortas son: la reducción de costes (previa adaptación de formatos), la reducción de efectos adversos y la reducción de resistencias, que tienen relación directa con la exposición, una vez demostrado que la pauta corta no suponga inferioridad en la resolución clínica ni en la tasa de recidivas.

Las pautas antibióticas clásicas en las infecciones comunitarias pediátricas más prevalentes tenían una duración de 10 días (por inadecuada generalización del tratamiento de la faringitis por *Streptococcus pyogenes*). En la actualidad, no hay consenso en definir qué es una pauta corta, que en algunos casos se define como duración igual o inferior a 7 días y, en otros, como duración igual o inferior a 5 días.

En los últimos años, se ha generado suficiente evidencia para concluir que no hay diferencias significativas entre pautas cortas y largas en el tratamiento de otitis media aguda (OMA), sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad (NAC) e infección urinaria (ITU), por lo que las recomendaciones actuales son:

- Seguir tratando la faringitis estreptocócica durante 10 días, ya que el factor prevención de fiebre reumática no está suficientemente representado en los estudios comparativos.
- OMA y sinusitis:
 - > 2 años: 5 días.
 - < 2 años: 7 días.

- En los estudios comparativos, no está bien representada la fracción de OMA supurada (con perforación), por lo que se recomienda seguir tratando estos casos durante 10 días.
- NAC: 5 días (> 6 meses).
- ITU:
 - Cistitis: 5 días.
 - Pielonefritis aguda: 7 días.
 - Chicas mayores de 12 años: fosfomicina 3 g, dosis única.

Bibliografía

- López Martín D, Piñeiro Pérez R, Martínez Campos L, Ares Álvarez J, de la Calle Cabrera T, Jiménez Huerta I, et al; Grupo colaborador del consenso de otitis media aguda y sinusitis en pediatría. Update of the consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of acute otitis media and sinusitis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023; 98: 362-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.03.006>.
- Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract*. 2017; 34: 511-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx037>.
- Holm AE, Llor C, Bjerrum L, Cordoba G. Short- vs. Long-Course Antibiotic Treatment for Acute Streptococcal Pharyngitis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9: 733. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110733>.
- Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90: 400.e1-e9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.02.009>.
- Same RG, Amoah J, Hsu AJ, Hersch AL, Sklansky DJ, Cosgrove SE, et al. The Association of Antibiotic Duration with Successful Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021; 10: 267-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa055>.



El Rincón del Residente



caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Coordinadores: M. García Boyano*, M. Cid Sainz*,
P. Rodríguez Díaz**, I. Bulnes Rodríguez***

*Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

**Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

***Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Más allá de una otitis

R. Suárez Camacho*, M.M. López Franco**

*Residente de Pediatría. **FEA Departamento de Infectología, Vacunología e Inmunodeficiencias Pediátricas

*/**Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña



Resumen

Presentamos el caso de una paciente de 9 años con diagnóstico previo de otitis media aguda bilateral con mala evolución en domicilio que acude a Urgencias por presentar en las últimas 48 horas: fiebre, otorrea bilateral, vómitos y diplopía intermitente.

Abstract

We present the case of a 9-year-old girl, with a prior diagnosis of bilateral acute otitis media, who experienced poor progress at home and presented to the emergency department with fever, bilateral otorrhea, vomiting, and intermittent diplopia over the past 48 hours.

Caso clínico

Una niña previamente sana de 9 años acude al servicio de Urgencias por dolor de oído bilateral de ocho días de evolución, acompañado de otorrea, fiebre que no remite a antitérmicos (hasta 39,2°C), cefalea intensa y vómitos. La familia refiere diplopía reciente al dirigir la mirada hacia la izquierda. Está siendo tratada y en el 2º día aparecen las complicaciones. Diagnosticada de OMA (otitis media aguda) bilateral, sin mejoría clínica.

En la exploración, la paciente se encuentra febril, pero con buen estado general, consciente y orientada. Se objetiva una parálisis del VI par craneal izquierdo, manifestada por limitación en la abducción ocular y diplopía horizontal. La otoscopia muestra mucosidad transtimpánica derecha y una perforación timpánica izquierda con escasa otorrea. El resto del examen neurológico y físico es anodino.

El análisis inicial muestra reactantes de fase aguda elevados (proteína C reactiva: 27,3 mg/dL; VSG: 62 mm/h; y procalcitonina: 1,4 ng/mL).

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.61>

1. ¿Con qué prueba complementaria completaría el estudio?
 - a. Radiografía craneal.
 - b. TC craneal.
 - c. Audiometría.
 - d. Análisis del líquido cefalorraquídeo.
 - e. b y d son correctas.
2. ¿Ante qué diagnóstico cree que nos encontramos?
 - a. Síndrome de Gradenigo.
 - b. Absceso cerebral.
 - c. Otitis media aguda simple.
 - d. Neuritis óptica.
 - e. Encefalitis vírica.
3. ¿Qué tratamiento le parece más adecuado?
 - a. Tratamiento quirúrgico.
 - b. Amoxicilina-clavulánico intravenosa.
 - c. Cefotaxima + vancomicina + metronidazol.
 - d. Cefotaxima + teicoplanina + metronidazol + HBPM (heparina de bajo peso molecular).
 - e. Cefotaxima + vancomicina + metronidazol + HBPM.

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: e. b y d son correctas.

Comentario

La combinación de fiebre, otorrea, parálisis del VI par craneal y cefalea intensa sugiere una posible extensión intracraneal de la OMA. Por tanto, debe realizarse una TC craneal urgente, seguida de punción lumbar si no hay contraindicación en la neuroimagen. La TC craneal es la prueba de imagen de elección inicial en Urgencias ante la sospecha de complicaciones óseas (mastoiditis, petrositis) o intracraneales de una OMA. La radiografía simple del cráneo carece de sensibilidad y especificidad para la valoración de estructuras profundas del oído medio e intracraneales. La audiometría no tiene utilidad en el seguimiento de los pacientes con OMA.

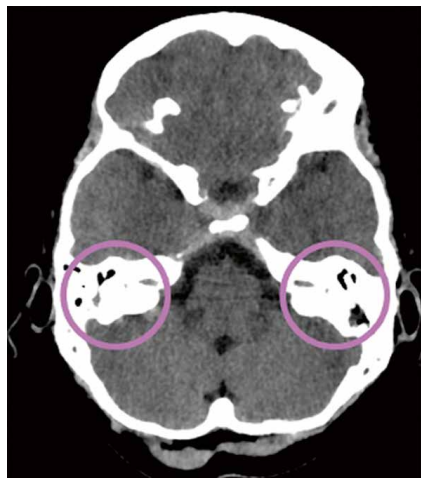


Figura 1. TC craneal sin contraste: ocupación bilateral de celdillas mastoideas.

En el TC craneal sin contraste se revela ocupación bilateral de celdillas mastoideas (Fig. 1). Se completa estudio con TC con contraste, que muestra sinusopatía esfenoidal izquierda, hiporreale de los senos cavernosos (más en el izquierdo), que podría corresponderse con trombosis, y sutil asimetría del calibre de las arterias carótidas internas, menor del lado izquierdo (Fig. 2).

Se realiza fondo de ojo, que descarta edema de papila y, tras TC craneal, punción lumbar, sin evidencia de meningitis.

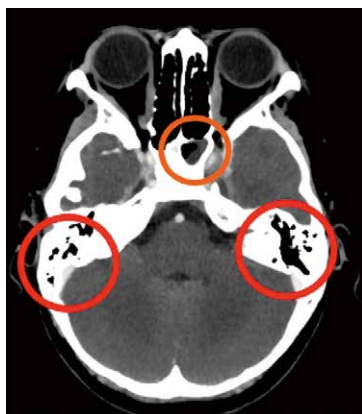


Figura 2. TC con contraste: sinusopatía esfenoidal izquierda, hiporreale de los senos cavernosos (más en el izquierdo) y sutil asimetría del calibre de las arterias carótidas internas, menor del lado izquierdo.

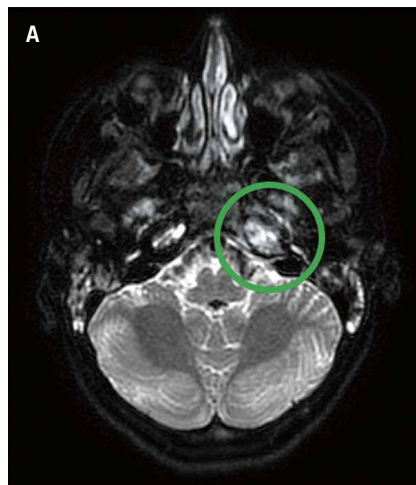


Figura 3.

A. Resonancia magnética cerebral: petrositis apical izquierda.

B. Angio-RM: estenosis de las arterias carótidas internas en sus segmentos cavernosos lacerum (más marcada la de la izquierda), así como de ligera dilatación de la vena oftálmica superior izquierda.



Pregunta 2. Respuesta correcta: a. Síndrome de Gradenigo.

Comentario

La tríada clínica de OMA, parálisis del VI par craneal y dolor retroocular o facial por afectación del trigémino (V par), es característica del síndrome de Gradenigo. Aunque no se presenta la tríada completa (falta el dolor retroocular), el contexto clínico y las imágenes son altamente sugestivos. El absceso cerebral requeriría otros signos radiológicos (captación en anillo). La evolución clínica no es compatible con una OMA no complicada, ya que el déficit neurológico sugiere una complicación. Respecto a la neuritis óptica, la paciente no presenta pérdida visual, dolor con los movimientos oculares ni alteración del fondo de ojo. Finalmente, en cuanto a la encefalitis vírica, no hay alteración del nivel de conciencia ni signos de afectación difusa del sistema nervioso central.

Ante la sospecha clínica de síndrome de Gradenigo, se completa estudio con una resonancia magnética cerebral, donde se observa: una dilatación de ambos senos cavernosos con alteración de la señal, compatible con trombosis; estenosis de las arterias carótidas internas (más marcada en la izquierda); ligera dilatación de la vena oftálmica superior izquierda; petrositis apical izquierda (Fig. 3); ocupación de múltiples celdillas mastoides bilaterales; y sinusopatía esfenoidal. Este conjunto de hallazgos clínicos y radiológicos es compatible con el síndrome de Gradenigo, como complicación de una OMA bilateral.

Pregunta 3. Respuesta correcta: e. Cefotaxima + vancomicina + metronidazol + HBPM

Comentario

Aunque el tratamiento quirúrgico puede ser necesario en casos refractarios o con abscesos localizados, no es la primera opción si el paciente responde a tratamiento médico intensivo. La anticoagulación con HBPM es necesaria por la trombosis venosa intracraneal. La monoterapia con amoxicilina-clavulánico no cubre de forma óptima la flora potencialmente resistente y su penetración en el sistema nervioso central (SNC) es limitada. El uso de teicoplanina en lugar de vancomicina presenta limitaciones, ya que su penetración en el SNC es menor, especialmente en la fase aguda. El esquema que combina cefotaxima, vancomicina (cobertura frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* resistentes) y metronidazol (anaerobios) cubre de forma óptima los principales patógenos implicados.

Evolución

Se instaura tratamiento antibiótico intravenoso ante sospecha de síndrome de Gradenigo con cefotaxima, vancomicina y metronidazol durante 15 días. Se añadió heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas y corticoides sistémicos para reducir el componente inflamatorio perineural. La paciente presentó una evolución favorable, permaneciendo afebril desde el segundo día de ingreso, con mejoría progresiva de la diplopía y desaparición de la otorrea. Se completaron 6 semanas de antibioterapia, inicialmente intravenosa y luego por vía oral con amoxicilina-clavulánico por la afectación ósea (petrositis). La resolución de la trombosis y la mejoría radiológica fueron confirmadas mediante resonancia magnética de control a los 3 meses. Se realizó un estudio de coagulopatías que fue normal.

Discusión

El síndrome de Gradenigo es una complicación infrecuente pero grave de la OMA, actualmente rara, gracias al uso adecuado de la antibioterapia. Su incidencia es mayor en la población pediátrica y requiere de un diagnóstico precoz para evitar secuelas neurológicas permanentes. Desde el punto de vista fisiopatológico, la infección progresa desde la pared interna del oído medio hasta el vértice petroso del hueso temporal, produciendo una petrositis, a la cual se atribuye el síndrome de Gradenigo^(1,2).

Se caracteriza por la tríada clínica de OMA, parálisis del VI par craneal (nervio *abducens*), que puede manifestarse como diplopía y estrabismo convergente, y dolor retroocular o facial profundo en el territorio del nervio trigémino del lado

afecto⁽³⁻⁵⁾. No obstante, es importante subrayar que esta tríada no siempre se presenta de forma completa. La expresión clínica depende del grado de extensión inflamatoria hacia el vértice petroso del hueso temporal, una región anatómicamente compleja donde convergen estructuras neurológicas clave⁽⁵⁾.

En esta zona, el nervio trigémino y el nervio *abducens* se encuentran en estrecha proximidad, separados tan solo por una fina lámina de duramadre en el denominado canal de Dorello. La afectación de estas estructuras por inflamación o infección puede explicar la aparición de signos neurológicos focales en el contexto de una infección ótica. El diagnóstico se fundamenta en una exploración clínica minuciosa, acompañada de pruebas de imagen, siendo la TC craneal con contraste la modalidad inicial más útil para identificar signos de petrositis o trombosis venosa adyacente⁽³⁻⁵⁾.

El tratamiento estándar es conservador, basado en antibioterapia dirigida. El papel de los corticoides es aún debatido, aunque su uso parece razonable en casos con afectación neurológica para reducir edema y mejorar la evolución. La anticoagulación en niños con trombosis venosa intracraneal sigue siendo controvertida, pero está indicada en presencia de extensión a senos duros profundos según la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos⁽⁶⁾, como en este caso. No se indicó tratamiento quirúrgico, reservado habitualmente para casos con abscesos, deterioro clínico o falta de respuesta al tratamiento médico.

Palabras clave

Otitis media; Antibiótico; Petrositis.
Otitis media; Anti-bacterial agents; Petrositis.

Bibliografía

1. Jiménez I, Hernández-Sampelayo MT. Complicaciones de la otitis media. *An Pediatr, Monogr.* 2003; 1: 13-23.
2. Cruz M, López D. Otitis media aguda y otitis externa. *Mastoiditis. Protoc diagn ter pediatr.* 2023; 2: 97-110. Disponible en: <https://www.aeped.es/protocolos>.
3. Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Jaén A, Bodegas I, Rodríguez LA, Hernández FJ. Síndrome de Gradenigo: importancia de la exploración general. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75: 205-6.
4. Lutter SA, Kerschner JE, Chusid MJ. Gradenigo syndrome: a rare but serious complication of otitis media. *Pediatr Emerg Care.* 2005; 21: 384-6.
5. Methol G, García L, Giachetto G. Síndrome de Gradenigo: una complicación poco frecuente de la otitis media aguda. *Arch Pediatr Urug.* 2016; 87: 44-8.
6. Madurga P, Ruiz I, García JP. Accidente cerebrovascular no hemorrágico: trombosis de senos venosos cerebrales: diagnóstico, prevención y tratamiento. *Protoc diagn ter pediatr.* 2021; 1: 863-72. Disponible en: <https://www.aeped.es/protocolos>.



Aniversario

Pediatría Integral



Viviendo el futuro de la pediatría... hoy

El objetivo de este nuevo apartado es realizar entrevistas a servicios, secciones, grupos de trabajo, responsables, etc., que lleven a cabo proyectos novedosos para mejorar la asistencia y humanización de la atención pediátrica, cómo se han desarrollado y cómo se puede acceder a ellos o implantarlos en otros Centros de AP u hospitales.

La voz de los niños en la investigación y en la innovación biomédica pediátrica

Entrevistador: Dr. M. García Boyano

En esta entrevista tenemos el placer de conversar con Ana Mínguez Garrido, coordinadora del grupo KIDS Madrid, y con la doctora Alba Rubio San Simón, responsable de la Unidad de Ensayos Clínicos, ambas del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Nos presentan el proyecto KIDS Madrid, una iniciativa pionera que busca integrar la voz de niños y adolescentes en la investigación clínica pediátrica. Este grupo, compuesto por jóvenes de entre 8 y 18 años, actúa como consultor en estudios de investigación, aportando una perspectiva única y esencial para el diseño de ensayos más adecuados, inclusivos y efectivos. A través de esta propuesta, KIDS Madrid promueve una ciencia más cercana y responsable, que escucha activamente a los pacientes más jóvenes y les ofrece un espacio real de participación en los procesos científicos que les afectan.

Pregunta: ¿Cuándo y cómo nació este proyecto? ¿Cuál fue vuestra motivación inicial?

Respuesta: La idea de tener un grupo KIDS Madrid comienza a gestarse en 2016, promovida por un grupo de investigadores del Hospital Niño Jesús de Madrid ante la importancia de poner al paciente pediátrico en el centro de la investigación clínica y de que su voz sea escuchada para conseguir una investigación de calidad. La necesidad de tener un grupo como KIDS Madrid viene ligada al crecimiento significativo de la actividad investigadora y el incremento de los ensayos clínicos pediátricos en nuestro país. Se trata de un grupo de niños y jóvenes activamente involucrados en investigación, cuyo objetivo es conseguir que se oiga la voz de los niños y sus familias en medicina, investigación e innovación. Contribuyen también a hacer llegar a la sociedad la importancia de ser tenidos en cuenta en lo relativo a su salud.

El proyecto se hace realidad en 2022, con la selección de los candidatos, los cuales realizaron su formación en investigación durante 2023, y fue en 2024 cuando dio comienzo su actividad como grupo consultor, participando desde entonces en distintos proyectos de investigación.

Pregunta: ¿Siguió algún modelo para su creación y desarrollo?

Respuesta: El proyecto KIDS Madrid es parte del proyecto global *"Kids and Families Impacting Disease Through Science"* (KIDS) dentro, a su vez, del *"International Children's Advisory Net-*

work" (International Children's Advisory Network | ICAN Research, <https://www.icanresearch.org/>), organización internacional que es un consorcio global de grupos KIDS. Estos grupos son, a su vez, designados, asimismo, como *"Young Persons Advisory Groups"* (YPAGs).

Los grupos están integrados por niños/jóvenes de entre 8 y 18 años de edad, con y sin patología conocida. Aunque estos últimos en menor proporción, es importante su participación, porque todos pueden interactuar con el sistema de salud en cualquier momento de su vida y en todas estas experiencias ya son pacientes.

En su creación y puesta en marcha se contó con el asesoramiento de la Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (RECLIP), el grupo KIDS Barcelona, con profesionales de la industria farmacéutica a través de AMIFE y con los conocimientos de los investigadores del Hospital Niño Jesús de Madrid.

Pregunta: ¿Qué busca completar en la investigación de pacientes pediátricos?

Respuesta: Los objetivos de este proyecto son fundamentalmente enseñar y defender la investigación y la innovación pediátrica en medicina, y promover un proceso de consulta en los hospitales y centros de investigación, para escuchar la voz y la opinión de estos niños y adolescentes en todos aquellos proyectos de investigación que les afecten. Su participación en la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos nos permitirá asegurar que el diseño de los mismos es adecuado para ellos. En definitiva, se trata de poner en valor el papel de la investigación en Pediatría e involucrar a los más jóvenes para que, a su vez, la sociedad tome conciencia de su importancia.

Pregunta: ¿Por qué lo consideráis necesario?

Respuesta: Incorporar la perspectiva pediátrica en la planificación y ejecución de proyectos de investigación y ensayos clínicos facilita su desarrollo, mejora la aceptación de los participantes y aumenta las posibilidades de éxito en términos de cumplimiento y colaboración.

En definitiva, todo está en línea con el principio de la Investigación e Innovación Responsables, cuyo objetivo es que todos los actores sociales (incluye los pacientes y, en este caso, el paciente pediátrico) trabajen juntos durante todo el proceso de investigación e innovación, para que tanto el proceso como sus resultados se alineen

con los valores, necesidades y expectativas de la sociedad. Para ello, hay que involucrar la voz del paciente desde el principio.

Pregunta: ¿En qué tipo de hospitales del ámbito nacional/comunitario sería recomendable u oportuno que existiera?

Respuesta: En hospitales con unidades de Pediatría en los que se lleve a cabo una importante actividad investigadora.

KIDS Madrid se asienta en el Hospital Niño Jesús de Madrid, pero se crea con el objetivo de dar soporte a cualquier centro madrileño. Fuera de la Comunidad de Madrid, sería fundamental poder contar con grupos en otras localizaciones en España y poder hacer proyectos colaborativos, que supongan un avance importante en la mejora de la investigación en Pediatría a nivel nacional.

Pregunta: ¿Qué se necesita para iniciar el proyecto? ¿Y para su continuación posterior?

Respuesta: Para iniciar el proyecto KIDS, lo primero que se necesita es una fuerte motivación por parte de todas las personas implicadas: el interés por acercar la investigación a los más jóvenes, las ganas de escuchar sus ideas, de fomentar su participación activa y de hacerles sentir parte real del proceso científico. Esta ilusión compartida, tanto por parte del equipo investigador como de los propios niños y adolescentes, es la base sobre la que se construye todo lo demás.

A partir de ahí, es necesario asegurar una serie de recursos que permitan poner en marcha el proyecto de forma sostenible. Contar con un presupuesto específico resulta clave para poder disponer de personal que coordine las actividades, materiales adecuados para desarrollar los proyectos y medios que hagan posible compartir los trabajos en espacios como jornadas, congresos o reuniones del grupo ICAN con otros YPAGs.

La implicación activa de los investigadores del hospital desde el inicio es igualmente imprescindible. Ellos no solo deben identificar en qué aspectos de sus proyectos puede el grupo KIDS aportar valor, sino también colaborar en la selección de los participantes y su formación.

Pregunta: ¿Dónde recomendáis rotar/qué hay que aprender para iniciarlo a otro nivel?

Respuesta: Recomendamos que los pediatras interesados en iniciar un proyecto como KIDS o en llevarlo a otro nivel roten

en espacios donde ya existan experiencias consolidadas de participación infantil y juvenil en investigación, como otros grupos YPAG, tanto a nivel nacional como internacional. Estas estancias les permitirán observar de primera mano cómo se estructura el trabajo, qué metodologías se emplean para facilitar la participación real y significativa de los jóvenes, y cómo se integran sus aportaciones en proyectos de investigación.

Pregunta: ¿Es posible llevar a conocerlo de primera mano con vosotros/as?

Respuesta: Sí, por supuesto. Estaremos encantados de compartir nuestra experiencia con quienes estén interesados en conocer el proyecto de primera mano. Creemos que la mejor forma de entender cómo funciona un grupo como KIDS es viéndolo en acción: cómo se organizan las sesiones, cómo se trabaja con los chicos y chicas, y cómo sus ideas se integran en proyectos reales de investigación.

Podemos organizar encuentros o visitas en las que se expliquen, tanto los aspectos prácticos como los retos y aprendizajes que hemos vivido. También es posible asistir a alguna sesión del grupo, siempre respetando la dinámica y confidencialidad del mismo. Nuestra intención es que este tipo de iniciativas se extiendan, se adapten y crezcan en otros contextos, así que estamos totalmente abiertos a colaborar y acompañar a quienes quieran ponerlo en marcha.

Pregunta: Si pudierais volver al principio, ¿haríais algo de otra forma?

Respuesta: Probablemente, si volviéramos al inicio, dedicaríamos más atención a algunos aspectos logísticos clave: asegurar desde el principio espacios adecuados para las reuniones, establecer horarios compatibles con las agendas de los chicos y chicas y diseñar estrategias de comunicación más eficaces para dar visibilidad al proyecto desde sus primeras fases. También buscaríamos implicar desde el comienzo a un abanico más amplio de profesionales del entorno hospitalario, no solo investigadores, sino también personal de enfermería, trabajo social, comunicación o educación, para enriquecer el enfoque y hacerlo aún más interdisciplinar.

Pregunta: En una palabra, ¿cómo os definiríais?

Respuesta: Voz.



VER EL VÍDEO



Pediatría Integral



Terapia cinematográfica en la infancia y adolescencia

Pediatría Integral inicia esta nueva sección para poner en relación la ciencia (pediátrica) con el arte (cinematográfico), y hacer del séptimo arte un instrumento más para cimentar la arteterapia en nuestro día a día. El objetivo, es prescribir películas de cine que todo pediatra pudiera ver para mejorar en ciencia y conciencia en nuestra práctica clínica habitual, tanto en temas médicos como sociales. Prescribir películas argumentales bajo la observación narrativa para extraer todas las emociones y reflexiones posibles. Para ser mejores médicos pediatras. Y, quizás, por qué no, para ser mejores personas.

Prescribir películas para entender el duelo por la muerte de un hijo

J. González de Dios

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Profesor del Departamento de Pediatría. Universidad Miguel Hernández. Alicante.
Autor del proyecto "Cine y Pediatría"



La muerte de un hijo, un abismo en el alma, un universo roto

Para unos padres, la muerte de un hijo no es solo la pérdida de un ser amado; es la aniquilación de un futuro, la desintegración de una parte de su propia identidad y un cuestionamiento profundo de sus creencias más arraigadas. Es un hecho que altera el orden natural de la vida y, aunque siempre es una experiencia muy dolorosa, también hay diferencias entre un fallecimiento esperado en la infancia o adolescencia de un hijo (cuando procede de una enfermedad grave o terminal) y un fallecimiento intempestivo (por accidente, homicidio, suicidio, etc.). Sea como sea, las implicaciones son vastas y multifacéticas:

- Crisis de identidad: la identidad de "padre" o "madre" queda suspendida en un vacío. El propósito vital que confería el cuidado y la crianza se desvanece, dejando una sensación de inutilidad y desorientación. Los padres pueden sentirse como si hubieran fracasado en su rol más fundamental: proteger a su hijo.
- Fractura en la pareja: la forma en que cada progenitor afronta el duelo puede ser radicalmente distinta, creando una brecha en la relación. Mientras uno puede necesitar hablar constantemente del hijo perdido, el otro puede optar por el silencio como mecanismo de defensa. Esta asincronía en el dolor puede llevar a la incompreensión, el resentimiento y, en muchos casos, a la disolución del vínculo.

- Aislamiento social: el entorno, a menudo con la mejor de las intenciones, puede resultar hiriente. Frases hechas, consejos no solicitados o la simple incapacidad para comprender la dimensión de la pérdida pueden llevar a los padres a aislarse, sintiendo que nadie puede realmente compartir su sufrimiento.
- Impacto en la salud mental y física: la pena se manifiesta no solo en el plano emocional, sino también en el físico. Trastornos de ansiedad, depresión profunda, insomnio, problemas alimenticios y un debilitamiento general del sistema inmunológico son consecuencias comunes. El riesgo de duelo patológico, aquel que se cronifica e impide retomar una vida funcional, es significativamente alto.
- Crisis existencial: la muerte de un hijo a menudo hace añicos la percepción de un mundo justo y predecible. Surge la pregunta "¿por qué?", una interrogante que rara vez encuentra respuesta y que puede llevar a una profunda crisis de fe y de valores.

El laberinto del duelo

El duelo es el proceso psicológico al que nos enfrentamos tras las pérdidas y que consiste principalmente en la adaptación emocional a estas, si bien se trata de una experiencia compleja que engloba también factores fisiológicos, cognitivos y comportamentales, entre otros. Por definición, la pérdida de cualquier objeto de apego provoca un duelo, si bien la intensidad y las características de este pueden variar en gran medida en función

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.62>

del grado de vinculación emocional o de la propia naturaleza de la pérdida. Así, las personas pasamos por un proceso de duelo cuando sufrimos una ruptura de pareja, cuando abandonamos el lugar donde nacimos de forma definitiva, cuando nos despiden de nuestro puesto de trabajo o cuando perdemos la movilidad en una parte del cuerpo; no obstante, el duelo por muerte es el tipo más relevante por la potencia con que afecta a la mayor parte de personas. Y es posible que no haya mayor cúspide de duelo que cuando perdemos un hijo o hija.

Existen distintos modelos psicológicos que describen el duelo que se desarrolla como consecuencia de la muerte de una persona cercana, pero quizás el más importante es el de la psiquiatra suiza Elisabeth Kübler-Ross, quien publicó en 1969 el libro “On death and dying”, en el que describió por primera vez las cinco fases del duelo (negación, ira, negociación, depresión y aceptación). Para ello se basó en su trabajo con pacientes terminales en la Universidad de Chicago. Y aunque popularmente se conocen estas cinco fases del duelo de Elisabeth Kübler-Ross, en el duelo parental este proceso es mucho más complejo, caótico y, sobre todo, no lineal. Las fases se solapan, se repiten y su intensidad varía enormemente de una persona a otra.

- Shock y negación: la primera reacción suele ser de incredulidad. La mente se protege del impacto brutal de la noticia con un velo de irrealidad. Frases como “*esto no puede estar pasando*” o una sensación de estar viviendo una pesadilla son comunes. Esta fase puede durar desde unas horas hasta varias semanas.
- Ira y culpa: a medida que el shock se disipa, emerge una ira intensa y a menudo irracional. Se busca un culpable: los médicos, Dios, uno mismo, la pareja. Los sentimientos de culpa son tortuosos y recurrentes, con pensamientos obsesivos sobre lo que se podría haber hecho de manera diferente para evitar la tragedia.
- Negociación: en un intento desesperado por recuperar el control, pueden surgir pensamientos mágicos o pactos imaginarios (“*Si pudiera retroceder en el tiempo, haría cualquier cosa...*”). Es una fase breve, pero que refleja la profunda resistencia a aceptar la irreversibilidad de la pérdida.
- Desorganización y desesperación: esta es la fase más larga y dolorosa. Se caracteriza por una tristeza profunda, una apatía generalizada y la sensación de que la vida ha perdido todo su sentido. Las tareas más cotidianas se vuelven un esfuerzo titánico. Es un periodo de profunda introspección y de confrontación con la ausencia física del hijo.
- Reorganización y aceptación: la aceptación no significa olvidar ni dejar de sentir dolor. Significa aprender a vivir con la ausencia. Es la lenta y ardua tarea de reconstruir una vida en la que el hijo ya no está físicamente, pero su recuerdo se integra de una manera nueva y significativa. Se empieza a encontrar la forma de recordar con amor más que con un dolor agudo, y se permite, poco a poco, volver a experimentar la alegría sin sentirse culpable.

Porque el término duelo proviene del latín “dolus”, que significa dolor; y en el fondo hace referencia a la tristeza que se experimenta por la pérdida de un ser querido. Y pocas cosas son

más queridas en nuestra vida que nuestra fratria. De ahí que sea muy relevante la bibliografía que intenta explicar y apoyar a los padres y familiares para entender y superar este hecho, algunas desde distintas asociaciones de apoyo a pacientes⁽¹⁻³⁾, otras desde distintos enfoques de la pediatría^(4,5).

La representación cinematográfica del dolor más inconcebible

La muerte de un hijo o una hija es una de las experiencias más devastadoras que puede enfrentar un ser humano. Es un evento que subvierte el orden natural de la vida, una herida que no cicatriza del todo y que redefine para siempre la existencia de los padres. El cine, en su capacidad para explorar las profundidades de la condición humana, ha abordado este tema con una mezcla de crudeza y sensibilidad, ofreciendo un espejo en el que se reflejan el dolor, la desolación y el difícil camino hacia una nueva forma de vida. Comprender la magnitud de esta pérdida y las fases del duelo que la acompañan es fundamental para apreciar la complejidad de las historias que la gran pantalla nos presenta.

Las películas que abordan la muerte de un hijo nos invitan a ser testigos de este viaje desolador. Nos muestran la fragilidad de la vida, la resiliencia del espíritu humano y la compleja red de emociones que tejen el duelo. Al adentrarnos en estas historias, no solo exploramos el dolor ajeno, sino que también reflexionamos sobre nuestra propia capacidad para amar, perder y, en última instancia, encontrar un nuevo significado en medio de la más profunda oscuridad. Y desde esta sección de Terapia cinematográfica hoy recogemos 7 películas argumentales alrededor del duelo por la pérdida de un hijo o hija. De cada película ofreceremos una breve ficha de la película y nuestros protagonistas, destacaremos las emociones y reflexiones que podremos extraer, y enunciaremos algunas frases “de cine” para el recuerdo que se derivarían de “prescribir” ese film. Estas películas son, por orden cronológico de estreno:

- *Un grito en la noche* (*Everything Put Together*, Marc Foster, 2000)⁽⁶⁾, para adentrarnos en las consecuencias del síndrome de muerte súbita del lactante.
- *La habitación del hijo* (*La stanza del figlio*, Nanni Moretti, 2001)⁽⁷⁾, para reconocer las fases del duelo en una familia que acaba de perder a su hijo adolescente en un accidente deportivo.
- *Los secretos del corazón* (*Rabbit Hole*, John Cameron Mitchell, 2010)⁽⁸⁾, para visualizar cómo un matrimonio trata de salir de la madriguera del dolor tras la muerte de su hijo de 4 años en un accidente de automóvil.
- *Alabama Monroe* (Felix Van Groeningen, 2012)⁽⁹⁾, para hacernos recordar que, no pocas veces, la pérdida del hijo rompe el círculo del amor familiar y nos tatúa el corazón.
- *Más allá de las palabras* (*Louder Than Words*, Anthony Fabian, 2013)⁽¹⁰⁾, para reconocer a esos padres coraje que de un mal hacen un bien, de forma que sus actos y hechos son la mejor memoria de la hija fallecida.
- *Mass* (Fran Kranz, 2021)⁽¹¹⁾, para viajar en busca de respuestas entre los traumas del duelo por la pérdida del hijo y la salvación del perdón.

- *Una estrella fugaz* (Ignasi Guerrero, Arturo Méndez, 2024)⁽¹²⁾, para adentrarnos en las vivencias y secuelas de la muerte perinatal alrededor de una UCI neonatal.

Siete películas argumentales para acompañar en el duelo a estos padres y familiares en distintos escenarios en que se produce la muerte del hijo, bien sean situaciones esperadas por una enfermedad o situaciones inesperadas por un accidente. Siete oportunidades para intentar trascender la pérdida y llegar a modelar las aristas del duelo.

PRESCRIPCIÓN 1

Un grito en la noche (Marc Foster, 2000)

Ficha técnica

Título: *Un grito en la noche*. Título original: *Everything Put Together*.

Dirección: Marc Foster. País: EE.UU. Año: 2000.

Duración: 87 min. Género: Drama.

Reparto: Radha Mitchell, Mega Mulally, Catherine Lloyd Burns, Jacqueline Heinze, Courtney Watkins.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Angie (Radha Mitchell) transita de la ilusión del embarazo y la felicidad de ver a su primer hijo, al dolor por su muerte súbita en el primer día de vida.

Frases de cine

- “No sé qué más decir. Su corazón se paró. Mueren más niños por muerte súbita que de cáncer, problemas cardíacos, neumonía, maltrato, sida, fibrosis quística y distrofia muscular juntos. Pero no se hace público. No sé qué más decir. Sé cómo os debéis sentir. Lo siento. Intento ayudarlos. Os explico lo que sabemos”.
- “No hay nada malo en nosotros. Solo está mal la forma en que lo manejamos”.
- “Necesito... que todo vuelva a la normalidad”.

Síntesis argumental

La película comienza de forma peculiar: sobre los créditos iniciales, una imagen difusa y confusa que, al final, se descubre que corresponde a las partes de un feto visto por una ecografía obstétrica 3D. Una joven pareja recién casada está en el cenit de sus sueños y esperanzas. Angie está embarazada, y como ella, otras tres amigas van a tener un hijo por la misma época. Y todo este mundo idílico de Angie se torna en pesadilla cuando, al día siguiente del nacimiento de su primer hijo, este muere inexplicablemente.

Y este dolor inexplicable y sin respuestas tiene peor cura en la pareja, pues ahora sus amigas parecen evitarla; todas quieren mantenerla al margen de los felices momentos que viven. Sin sus amigos y con un matrimonio que comienza a desintegrarse a consecuencia del dolor mal digerido, Angie tendrá que aprender a luchar con todo sola (también contra sí misma), comenzando un extraño y terrorífico viaje en busca de la normalidad.

Emociones y reflexiones

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se define como la muerte súbita de un lactante de menos de un año, cuya causa permanece inexplicada después de una minuciosa investigación del caso que incluya autopsia completa, examen del lugar del fallecimiento y revisión de la historia clínica. Permanece como una de las causas de mortalidad más frecuentes en los primeros meses de vida, insólita en el periodo neonatal, elevada entre los 2-3 meses de vida y progresivamente menos frecuente hasta el año de edad. En 1992, en respuesta a los estudios epidemiológicos desarrollados en Europa y Australia, la American Academy of Pediatrics recomendó la estrategia de la posición al dormir en lactantes y auspició las campañas de “ponle a dormir boca arriba” (“Back to sleep”) o, posteriormente, campañas para favorecer el chupete al inicio del sueño. Medidas sencillas para una patología con unas consecuencias gravísimas para el niño y para la familia. Porque cualquier duelo por una muerte es doloroso, pero en el SMSL todo ocurre demasiado pronto y sin explicaciones.

No son muchas las películas que, como *Un grito en la noche*, abordan este tipo de duelo alrededor del SMSL. Y aquí cabe recordar también *El amor y otras cosas imposibles* (*The Other Woman* (*Love and Other Impossible Pursuits*), Don Roos, 2009)⁽⁶⁾, adaptación de la novela homónima de Ayelet Waldman, la historia de Emilia (Natalie Portman), una joven y brillante abogada que acaba de perder a su bebé a los tres días de nacer, como consecuencia del SMSL. Emilia es una mujer tocada por la culpa, que ahora tendrá que luchar contra otros demonios interiores que agrian su carácter y que le impiden mirar hacia adelante. Una propuesta amarga, demasiada a veces, que dicta que hay que pelear para seguir adelante... y que hay que saber perdonarse, a uno mismo y a los demás.

Angie y Emilia, Radha Mitchell y Natalie Portman, son dos madres que sobreviven al SMSL. Y ellas representan la punta del iceberg de una realidad que no podemos ocultar, pues el dolor asociado a un hijo fallecido por el SMSL es de



Prescripción 1. *Un grito en la noche* (Marc Foster, 2000).

consecuencias impredecibles. Porque, como nos dice Mary Mason, “*Un bebé es algo que llevas dentro de ti durante nueve meses, en tus brazos durante tres años y en tu corazón hasta el día que te mueras*”. En estas situaciones, el tiempo en brazos es muy corto...

PRESCRIPCIÓN 2

La habitación del hijo (Nanni Moretti, 2001)

Ficha técnica

Título: *La habitación del hijo*. Título original: *La stanza del figlio*.

Dirección: Nanni Moretti. País: Italia. Año: 2001.

Duración: 100 min. Género: Drama.

Reparto: Nanni Moretti, Laura Morante, Jasmine Trinca, Giuseppe Sanfelice, Silvio Orlando.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Giovanni (Nanni Moretti) y Paola (Laura Morante) tienen que superar la accidental muerte de su hijo pequeño, el adolescente Andrea (Giuseppe Sanfelice).

Frases de cine

- “*No somos nosotros quienes fijamos las fechas de la vida, pero es normal que los que quedan, en primer lugar los padres, la familia, se pregunten por qué... La respuesta es solo una: Dios ha fijado esa cita, aunque a nosotros no nos sea dado saber por qué...*”.
- “*No puedo ejercer más esta profesión... Si usted está de acuerdo, puedo indicarle otro psicoanalista*”.
- “*Volver atrás. Eso es exactamente lo que quiero hacer*”.

Síntesis argumental

La habitación del hijo es un conmovedor drama familiar que explora el impacto devastador de una tragedia inesperada en la familia italiana Sermoni, aparentemente perfecta, y que reside en Ancona. Una familia formada por los padres (Giovanni y Paola) y dos hijos adolescentes: Irene, la mayor, y Andrea, el pequeño. Giovanni es psicoanalista y sus pacientes le confían sus neurosis, que contrastan con la calma de su propia existencia. Su vida se rige por una serie de costumbres o aficiones: leer, escuchar música, aislarse y agotarse haciendo largas carreras por la ciudad, muchas veces acompañado por Andrea. Y aquel día Giovanni tiene que salir para atender una urgencia y no puede ir a correr con su hijo como le había propuesto; el chico decide entonces ir a bucear con sus amigos... y fallece.

A partir de ahí, cada miembro de la familia encuentra distintas formas de expresar o controlar su dolor, de realizar su duelo: Irene, su hermana mayor adolescente, se refugia en la práctica del baloncesto y en el consuelo de la religión; Paola se encierra en su tristeza; y Giovanni, el epicentro de la historia, busca respuestas para recuperar el control y hace esfuerzos para superar el duelo entre su vida, su familia y su trabajo. Y donde la habitación del hijo se convierte en el epicentro de su dolor, un santuario intocable para unos y un recordatorio constante e insoportable para otros. Los padres luchan por comunicarse y apoyarse mutuamente, pero el peso del dolor crea grietas en su relación.



Prescripción 2. *La habitación del hijo* (Nanni Moretti, 2001).

La película culmina con la aparición inesperada de Arianna, una joven a la que Andrea conoció brevemente en un campamento. Su llegada, al principio incómoda, ofrece a la familia un atisbo de conexión y la posibilidad de un inicio de curación, un pequeño rayo de esperanza que les permite avanzar hacia un futuro donde el recuerdo de Andrea no sea solo dolor.

En este sentido, nos viene a la memoria otra película que se enfrenta a la pérdida inesperada de un hijo adolescente, aquí por un accidente de automóvil. Nos referimos a la película estadounidense *El mejor* (*The Greatest*, Shana Feste, 2029)⁽¹³⁾, donde los padres deben lidiar con el duelo de la ausencia y la llegada de la novia del hijo, embarazada de lo que será su nieto, con ese dilema de si una vida puede reponer a otra o simplemente mejorar el recuerdo.

Emociones y reflexiones

La habitación del hijo es una gran película (que se alzó con la Palma de Oro del Festival de Cannes), bastante distinta a la filmografía a la que nos tenía acostumbrado este crítico social en clave de humor del cine italiano que es Nanni Moratti, un cine que nos recuerda la universalidad del dolor y la resiliencia del espíritu humano, incluso frente a la pérdida más inimaginable.

Es una experiencia cinematográfica que acompaña al lector mucho tiempo después de verla. Y en donde es posible intuir las fases del duelo a lo largo de la película. El aturdimiento es evidente ante esa llamada que comunica el accidente (y cómo Giovanni mira a su hija en el borde de la pista de baloncesto, una mirada que lo dice todo). La búsqueda del hijo en el paseo por el parque de atracciones o a través de la ropa y los objetos de su habitación. La desesperanza por saber qué es lo que falló cuando visita la tienda de buceo, junto con el sentimiento de culpa del padre por no haber salido juntos de nuevo ese día a correr. La desorganización de la propia vida familiar (silencios y discusión, en el límite de la ruptura de una familia hasta ese momento sólida) y profesional (esa mirada perdida tras su

camilla de psiquiatra, ese llanto incontenible en medio de una sesión). Y la fase final de reparación por medio de una carta que encuentran en la habitación de Andrea sobre un primer amor con esa chica llamada Arianna, lo que algunos críticos han considerado un golpe maestro de guion. Y con un final que no resuelve nada concreto (porque tampoco la vida real lo hace) y en la que Nanni Moretti no pretende hacernos llorar, sino mostrarnos la crudeza de la emoción humana desnuda, con toda su perturbadora belleza.

Y años después y desde Países Bajos llegó una historia similar en *Tonio* (Paula van der Oest, 2016)⁽¹⁴⁾, basada en la novela homónima de A.F. Th. van der Heijden y donde este joven de 21 años murió en la UCI tras ser atropellado, lo que cambió drásticamente la vida de sus padres, un legado de dolor que les obligará a luchar para impedir que sus propias vidas sean arrastradas a una espiral descendente de tristeza.

PRESCRIPCIÓN 3

Los secretos del corazón (John C. Mitchell, 2010)

Ficha técnica

Título: *Los secretos del corazón*. Título original: *Rabbit Hole*.

Dirección: John Cameron Mitchell. País: EE.UU. Año: 2010.

Duración: 91 min. Género: Drama.

Reparto: Nicole Kidman, Aaron Eckhart, Dianne Wiest, Miles Teller, Sandra Oh.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Becca (Nicole Kidman) y Howie (Aaron Eckhart) es un matrimonio que lucha para volver a la normalidad después de la muerte de su hijo Denny, de 4 años, por un accidente de automóvil.

Frases de cine

- “¿Desaparece algún día el dolor?”.
- “No. Creo que no. Al menos en mi caso, y ya han pasado 11 años. Pero cambia... Creo que pesa menos. Hasta puede ser soportable; puedes aprender a vivir con el dolor y llevarlo contigo como un ladrillo en el bolsillo. Y hasta te olvidas, a veces. Pero siempre vuelve a aparecer por cualquier motivo... Puede ser horrible, pero no siempre. Es lo que te queda en lugar de tu hijo. Por eso va siempre contigo. No desaparece. Y eso está... bien, en realidad”.
- “No quiero que me consuelen. No quiero que me digan que todo estará bien”.

Síntesis argumental

Los secretos del corazón es una película basada en la obra de teatro del año 2005, “Rabbit Hole” de David Lindsay-Abaire, ganadora del Premio Pulitzer en la categoría de drama. Porque este dolor y duelo por la pérdida de un hijo es como si entre madre e hijo jamás se cortara el cordón umbilical y la conexión fuera permanente: entonces, al irse el hijo, la madre siente como si se desmembrara una parte de sí. Y es así como esta película es finalmente un proyecto personal de la actriz Nicole

Kidman, quien decidió producir el film tras enamorarse del original escénico.

Becca y Howie Corbett luchan para volver a la normalidad después de este terrible giro del destino que fue perder a su único hijo de 4 años en un atropello por un coche, que ha convertido sus vidas en un caos personal y familiar. Atrapados en un laberinto de culpa, recriminación, sarcasmo y rabia, la pareja se enfrenta a la situación del duelo de formas distintas, haciendo elecciones que amenazan seriamente con distanciarlos. Becca intenta borrar todo recuerdo de su hijo y asumir la pérdida, enfrentándose al encuentro con Jason, el adolescente causante del atropello, que a su vez también está sufriendo las consecuencias por el dolor causado. Por contra, Howie sigue aferrado al modo de vida de cuando disfrutaban de su hijo y a los grupos de apoyo y autoayuda, lo que le aleja más todavía de Becca. Y entre ambos, una galería de personajes que facilitan el desarrollo psicológico de estos padres malheridos: la madre y hermana de Becca, su amiga Debbie, etc.

Y recordamos esas conversaciones de Jason y Becca en el banco del parque alrededor del cómic titulado “Rabbit Hole” (en realidad el título original en inglés de la película), cuyo significado (la madriguera o el “agujero del conejo”) hace alusión a “Alicia en el País de las Maravillas” y los mundos desconocidos en los que uno al final acaba entrando. Porque en la película se formula una teoría sobre los universos paralelos y la probabilidad que existe de encontrarse con la misma realidad que estamos viviendo, pero en otro lugar; ese sueño de que las cosas siempre van bien y de que hay versiones más alegres de la vida.

Emociones y reflexiones

Y cabe preguntar: ¿por qué es bueno entrar en la “madriguera” de esta obra? Por varias razones: porque es una lección de interpretación, guion y dirección; porque es bueno reconocer cómo las personas afrontan el dolor (negar la realidad no quiere decir que no exista y el duelo siempre es necesario afrontarlo



Prescripción 3. *Los secretos del corazón* (John C. Mitchell, 2010).

de la mejor forma posible); porque es necesario mostrar los sentimientos, y todo ello nos abre el camino a las emociones y reflexiones como paso previo al difícil camino de la desesperación a la aceptación.

Los secretos del corazón es una experiencia cinematográfica emotiva y reflexiva que nos obliga a confrontar el lado más oscuro de la existencia, al mismo tiempo que nos recuerda la resiliencia del ser humano ante la complejidad del duelo, lo que provoca la pérdida en la identidad de los padres (quienes pasan de ser “padres de Danny” para convertirse en “padres de un niño que murió”) y conflictos en la comunicación en la pareja por su diferente visión (el padre busca aferrarse a los recuerdos del ser querido fallecido, la madre busca borrar todo rastro), enfrentados a esa búsqueda de catarsis y culpa. Una trama que desmitifica la idea de que “el tiempo lo cura todo” y que nos sugiere que el dolor puede no desaparecer por completo, sino que se transforma y se integra en la vida de la persona.

PRESCRIPCIÓN 4

Alabama Monroe (Felix Van Groeningen, 2012)

Ficha técnica

Título: *Alabama Monroe*. Título original: *Alabama Monroe*.

Dirección: Felix van Groeningen. País: Bélgica. Año: 2012.

Duración: 112 min. Género: Drama.

Reparto: Veerle Baetens, Johan Heldenbergh, Nell Cattrysse, Geert Van Ramperberg, Nils De Carter.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Elise (Veerle Baetens) y Didier (Johan Heldenbergh) son una pareja de músicos de bluegrass que tienen que lidiar con la muerte de su hija Maybelle (Nell Cattrysse) a los 6 años a causa de una leucemia.



Prescripción 4. *Alabama Monroe* (Felix Van Groeningen, 2012).

Frases de cine

- “¿Volverá a cerrarse el círculo tarde o temprano, Señor, tarde o temprano? ¿Nos espera un hogar mejor en el cielo, Señor, en el cielo? En el cielo, Señor, en el cielo”.
- “La quimio no funciona. La médula ósea no responde. Vuelve a producir glóbulos blancos anormales. No es una buena noticia. Pero ya lo dijimos, no nos rendiremos. Pasaremos a la siguiente fase del tratamiento, un trasplante de células madre. Primero destruiremos su propia médula ósea con más quimioterapia y radioterapia. Luego la sustituiremos con células madre de un donante, un pariente cercano a Maybelle. Pero los padres no sirven como donantes”.
- “Ya no me llamo Elise. He cambiado de nombre. Me llamo Alabama... Sí, me he cambiado el nombre. Los indios lo hacen cuando sienten que empieza una nueva fase en su vida”.

Síntesis argumental

Una historia basada en la obra teatral “The Broken Circle Breakdown Featuring, the Cover Ups of Alabama”, escrita por Mieke Dobbels y Johan Heldenbergh, este último protagonista de la película y también participe en la música, con una banda sonora magistral gracias al genio de Bjorn Eriksson, verdadero homenaje al bluegrass. Un triángulo familiar formado por sus tres miembros: Didier, el padre, un músico dedicado al country, un vaquero belga amante de los EE.UU., es ateo y un ingenuo romántico y soñador; Elise, la madre, regenta una tienda de tatuajes y todo lo importante de su vida, incluidas sus parejas, tiene cabida en los tatuajes de su piel, es sensual y tiene los pies en la tierra; Maybelle, la hija, una preciosa niña que llega para dar más luz a una vida familiar en el campo, pero que a los 6 años se le diagnostica leucemia... y el círculo se rompe.

Y en zigzag recomponemos la tragedia, con una historia que es un verdadero rompecabezas, con *flashbacks* y *flashforwards*. Allí donde la música forma parte íntegra de la historia y es la unión intrínseca entre todos los temas a los que nos enfrenta la película: el amor, el nacimiento, la vida, la enfermedad, la muerte, la maternidad, la paternidad, la búsqueda del consuelo y del perdón. De ello nos habla y nos canta *Alabama Monroe*, un regalo para amantes del cine y de la música, una película que se nos queda tatuada también en la piel.

Emociones y reflexiones

Alabama Monroe es la epopeya de un triángulo familiar y un círculo de amor que se rompe. Y todo ello bajo los acordes de banjos, guitarras, mandolinas, contrabajos y violines para llenar de buena música de bluegrass una película especial. Solo cuerdas... y voz, totalmente acústico. Solo emoción que nos tatúa el corazón, sentimiento a flor de piel.

Una película hermosa pero devastadora, que utiliza la música y una narrativa no lineal para explorar las profundidades del amor y el dolor humano. Y con la que viajamos del amor apasionado e idealizado de la pareja a la alegría desbordante del nacimiento de su hija, y que tiene su peaje en el dolor desgarrador por la enfermedad y muerte de Maybelle, cruzándose todo tipo de sentimientos en los padres (rabia e impotencia, tristeza y desesperación, amargura y desilusión). Y que nos hace reflexiones sobre la fragilidad de la felicidad y la vida, las diferentes formas de duelo (Elise se refugia en lo espiritual y

Didier busca explicaciones racionales y soluciones tangibles, la fe frente a la razón) y el impacto en cada miembro de la pareja, así como el poder catártico de la música (donde la música bluegrass no es solo un telón de fondo, sino un personaje más). Ese ciclo de la vida y la muerte, como nos dice el título original de la película: la vida es un “círculo roto”, un ciclo de creación, amor, pérdida y adaptación.

PRESCRIPCIÓN 5

Más allá de las palabras (Anthony Fabian, 2013)

Ficha técnica

Título: *Más allá de las palabras*. Título original: *Louder Than Words*.

Dirección: Anthony Fabian. País: EE.UU. Año: 2013.

Duración: 95 min. Género: Drama basado en hechos reales.

Reparto: Adelaide Kane, David Duchovny, Timothy Hutton, Xander Berkeley, Hope Davis.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: John (David Duchovny) y Brenda Fareri (Hope Davis), unos padres que tratan de recomponer su descompuesta familia después de la inesperada muerte de su hija Maria (Adelaide Kane) por rabia.

Frases de cine

- “Supongo que mi función en la familia es la de pegamento. Siempre intento que todos se mantengan unidos”.
- “Algún día quiero descubrir mi propia manera de hacer feliz a la gente. Pero ese no es el deseo sobre el que he querido escribir. Aunque tengo un millón de deseos para mí, como ser una estrella o una científica muy famosa, yo he deseado salud y bienestar para todos los niños del mundo”.
- “A veces parece que todo está perdido. Pero de pronto sale el sol. Ya mi nombre está en un edificio, pero también he dejado otras cosas que significan mucho para mí. Una familia en la que hablan entre ellos, en la que se quieren. Puede que hayan perdido el pegamento, pero no se han deshecho. Ya os dije que no era una historia triste”.

Síntesis argumental

Más allá de las palabras está basada en hechos reales y nos narra la emotiva e inspiradora historia de John y Brenda Fareri, cuya familia está compuesta por unos trillizos casi universitarios y la hija menor, Maria, una adolescente de 13 años. Pero todo cambia un día con ese dolor en el hombro izquierdo de Maria, que desemboca en una consulta urgente por deterioro neurológico, que empeora rápido con convulsiones y necesidad de ventilación mecánica. Se sospecha una encefalitis por picadura de garrapatas, si bien se confirma rabia por mordedura de un murciélago canoso. En poco tiempo llega el electroencefalograma plano, que conlleva la difícil decisión de retirar la respiración asistida, con una dolorosa despedida. Una experiencia dura en la que se ven sorprendidos por el ambiente deshumanizado del lugar y el sentir que no se consideraba a los familiares como parte importante del tratamiento.

Y es entonces cuando John, constructor de profesión, decide construir un hospital pediátrico que llevará el nombre de Maria



Prescripción 5. *Más allá de las palabras* (Anthony Fabian, 2013).

Fareri, un hospital que no solo mantenga vivo el legado de su hija, sino que tenga en cuenta las particularidades arquitectónicas y funcionales propias de la infancia y adolescencia en el momento del ingreso, así como la atención a aquellos aspectos relacionados con la humanización que no sintieron en algún momento en su experiencia. Una aventura que no fue fácil, pero que concluyó con la inauguración en el año 2004 del Maria Fareri Children's Hospital en el Westchester Medical Center en Valhalla, NY, como un hospital “centrado en la familia” y con una arquitectura más humanizada, por lo que se convertiría en un referente para todos los centros pediátricos construidos a partir de ese momento.

Emociones y reflexiones

Es posible que *Más allá de las palabras* no sea una gran película desde el punto de vista cinematográfico, pero su historia basada en un hecho real le da un valor añadido, especialmente para los pediatras que conocemos la importancia de la humanización en nuestra profesión, humanización que tiene que estar en las personas y también en la arquitectura. Porque más allá de las palabras... están los hechos y, como se nos recuerda al final de la película, el Maria Fareri Children's Hospital es el único hospital en los EE.UU. que lleva el nombre de una niña y que actualmente, con más de 20 especialidades pediátricas, ofrece atención a unos 20.000 pacientes pediátricos cada año, en una instalación acogedora tanto para los niños como para los padres y familias.

Y es que este es un ejemplo de cómo muchos padres y madres coraje transforman el duelo en hechos, sean asociaciones o proyectos que perpetúen la memoria de su hijo o hija. Y cómo cambian el dolor, la tristeza profunda y el desgarramiento familiar en una redención a través de la acción, con este proyecto tan significativo y beneficioso para la infancia. Un ejemplo del duelo como motor del cambio y esa asombrosa capacidad del espíritu humano para transformar la tragedia personal en un faro de esperanza y ayuda para los demás.

PRESCRIPCIÓN 6**Mass (May el-Toukhy, 2021)****Ficha técnica**

Título: *Mass*. Título original: *Mass*.

Dirección: Fran Kranz. País: EE.UU. Año: 2021.

Duración: 110 min. Género: Drama.

Reperto: Jason Isaacs, Martha Plimpton, Ann Dowd, Reed Birney, Breedaa Wool.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Dos matrimonios, Jay (Jason Isaacs) y Gail (Martha Plimpton), Richard (Reed Birney) y Linda (Anna Dowd), hacen frente a sus peores traumas.

Frases de cine

- “Decidimos no litigar. Pero eso no significa que no queramos veros sufrir. Queremos que os castiguen. Queremos que os duela”.
- “Muchas veces desee que me hubiera matado también a mí. Pero nos quería. Nos lo dijo. Dijo que sentía hacernos pasar por todo eso”.
- “Le prometí a mi hijo que su vida significaría algo, que no sería en vano. Que por él, por todos ellos, las cosas cambiarían. Pero no ha cambiado nada. La diferencia es que se ha ido”.

Síntesis argumental

La ópera prima de Fran Kranz (como guionista y director) pone a dos parejas de adultos frente a frente en un ambiente minimalista de un cuarto, en la que basta una mesa y cuatro sillas para que la película nos transporte a casi dos horas de diálogos cruzados en lo que es un encuentro terapéutico para que estos dos matrimonios intenten seguir adelante con sus vidas en una montaña rusa de emociones que vamos descubriendo a medida que transcurre el metraje y donde sus vidas familiares se han visto destruidas tras una devastadora tragedia, ya no infrecuente en una sociedad como la estadounidense.



Prescripción 6. *Mass* (May el-Toukhy, 2019).

Mass es un drama intimista en el que dos parejas desnudan su corazón y hacen frente a sus peores traumas. Un film que no cabe duda que llegará a ser una obra de teatro y que, como tal, cabe dividirlo en tres partes casi simétricas, con su introducción (presentación de los personajes de los dos matrimonios, Jay y Gail, Richard y Linda, convocados en una pequeña habitación de la iglesia parroquial anglicana), nudo (descripción de los hechos acaecidos entre Evan, el hijo adolescente de Jay y Gail, y Hayden, el hijo de Richard y Linda, compañeros de instituto) y desenlace (la salvación del perdón). Porque esta película es un claro ejemplo de que menos es “mass”, en un juego de palabras. Porque *Mass* es una montaña rusa cinematográfica, cuya subida es lenta, pero la bajada es tremenda y puede dejar sin respiración. Por ello ha recibido un gran recibimiento por la crítica y el público, fundamentado en su guion y uno de los repartos más proporcionados y generosos que se han visto últimamente en el cine, una actuación a ritmo de jazz donde cada uno de los cuatro protagonistas saca melodía en conjunto, a la vez que cada uno tiene su “solo” y su momento de gloria.

Emociones y reflexiones

Mass es una experiencia dolorosa y catártica, honesta y minimalista (un solo escenario y ausencia deliberada de banda sonora), un viaje en busca de respuestas entre el duelo y el perdón. Una película exigente como espectadores, tanto física como emocionalmente, que nos redime con el buen cine y que plantea amplios debates, pues nos hace navegar por temas como la culpabilidad, la desolación, el dolor, la curación por la palabra y los recuerdos, o la crítica a la violencia imperante en un país donde el consumo de armas está a la orden del día y con la que crecen las nuevas generaciones.

Y tras su visionado seguimos reflexionando sobre la búsqueda del significado en la tragedia, la resiliencia humana, el poder del diálogo y la complejidad del perdón. Un recordatorio de que el camino hacia la sanación por la pérdida de un hijo es tortuoso, pero que el diálogo y la empatía pueden ser faros en la oscuridad.

PRESCRIPCIÓN 7**Una estrella fugaz (Ignasi Guerrero, Arturo Méndez, 2024)****Ficha técnica**

Título: *Una estrella fugaz*. Título original: *Un estel fugaz*.

Dirección: Ignasi Guerrero, Arturo Méndez. País: España. Año: 2024.

Duración: 84 min. Género: Documental, animación.

Reperto: Documental (Ignasi, Ágata, Pep y otros personajes secundarios).

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: El padre Ignasi, la madre Ágata y el recién nacido y lactante Pep, quien presenta una cardiopatía grave en el contexto de su síndrome de Down.

Frases de cine

- “Pep murió cuando tenía 4 meses de vida, ahora hace 7 años. Ahora Ágata vuelve a estar embarazada y supongo que por eso



Prescripción 7. Una estrella fugaz (Ignasi Guerrero, Arturo Méndez, 2024).

he vuelto atrás en el tiempo. Y he recordado todos esos meses en los que estuvimos al lado de Pep, cuando estaba rodeado de cables y máquinas que le ayudaban a vivir. Después de todos estos años, creo que por fin estoy preparado para poder contar su historia. Es la tercera vez que lo intento y creo que esta vez lo conseguiré”.

- “No solo pierdes a ese hijo y lo que has vivido con él, sino que pierdes todo lo que podría haber sido, toda la vida que ibas a tener con él. Y cada vez que te das cuenta de eso, cuesta”.
- “¡Gracias por ser tan agradecido! ¡Cómo vamos a quejarnos por haberte perdido, con la suerte que hemos tenido de conocerte y quererte! Solo nos queda dar gracias, porque nos has descomplicado la vida, nos has ayudado a ver las cosas con más fe y optimismo, has sido una luz en nuestras vidas. Breve pero intensa. Has sido una estrella fugaz que ha dejado un enorme rastro y nos has dejado a todos embobados en tu camino al Cielo. Nos has demostrado que toda vida puede ser bella a pesar de las complicaciones; solo hay que tener fe en que las cosas pasan por algo, la vida tiene sentido. Tu corta vida tuvo sentido, nadie me lo puede negar. Fuiste un niño deseado, amado y cuidado y nos hiciste a nosotros un poco (o mejor, mucho) más felices. Ojalá mucha gente se dé cuenta de esto y muchos niños como tú puedan llegar a este mundo, aunque sea para una estancia corta. Incluso con el dolor de haberte perdido tan pronto, puedo afirmar que soy feliz de haberte conocido y de haber luchado por ti. Y eso me acompañará toda mi vida. ¡Gracias, Pep! Cuida de nosotros desde el Cielo”.

Síntesis argumental

Una estrella fugaz es una película documental alrededor de Pep, el hijo de Ignasi y Ágata, en lo que es un viaje emocional alrededor de las vivencias en una unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal. Y para ello, mezcla de una manera dinámica e imaginativa escenas reales con escenas de animación.

Ignasi y Ágata esperaban a su segundo hijo, Pep, y durante el embarazo descubren que tiene una cardiopatía congénita y

síndrome de Down. A pesar de las dificultades, Pep nace y lucha por sobrevivir durante cuatro meses. Siete años más tarde, Ignasi (codirector de la película) emprende un profundo viaje interior y emocional. A través de entrevistas con los profesionales sanitarios que acompañaron a su hijo —médicos y enfermeras— y con otras familias que vivieron en primera persona experiencias similares en la UCI, decide revisar el historial clínico de Pep para entender qué pasó y para explorar el impacto real de esa pequeña vida que se apagó tan pronto. El documental sigue a la familia a través de este difícil periodo, mostrando su amor y dedicación por Pep, así como la esperanza y la fortaleza que encuentran en medio de la adversidad.

Emociones y reflexiones

Una película conmovedora y necesaria que nos recuerda la importancia de la vida, el amor y la esperanza que brota cada día entre las paredes de una UCI neonatal, con esa comunión entre profesionales sanitarios, padres, familiares y esos recién nacidos enfermos. Una historia que es una catarsis sobre la pérdida, útil para todos, padres y profesionales sanitarios que viven estas experiencias en las UCI neonatales en los hospitales de toda España y todo el mundo, pero también para el público en general que no conozca de primera mano estas vivencias.

Profundas emociones y reflexiones se derivan de esta película tan conmovedora en este viaje al dolor y la memoria, y que nos permite visibilizar lo invisible (prestando atención a estas vidas breves y tan importantes de los recién nacidos que fallecen y a no silenciar lo que duele, porque el duelo existe y debe ser nombrado), entender que el amor trasciende a la vida y mejorar ese viaje hacia una sociedad más humana que promueva una cultura social que reconozca, acompañe y no desestime la experiencia de la pérdida perinatal.

Sobre la experiencia de la pérdida perinatal, conviene recordar también la película canadiense *Fragmentos de una mujer* (*Pieces of a Woman*, Kornél Mundruczó, 2020)⁽¹⁵⁾, que nos muestra la experiencia de un matrimonio tras la pérdida de su hijo recién nacido en el momento del parto, película ya tratada en el capítulo de Terapia cinematográfica, titulado “Prescribir películas para entender el embarazo y el parto”⁽¹⁶⁾.

Colofón a las películas para entender el duelo por la muerte de un hijo

La muerte de un hijo o hija siempre es un camino de pérdida doloroso y un duelo complejo de llevar adelante. Una pérdida que puede ser esperada por enfermedad, inesperada por accidente u otra circunstancia, o también la pérdida de un recién nacido.

Alrededor de la pérdida de un hijo por enfermedad, ya hemos destacado la película belga *Alabama Monroe* y la estadounidense *Más allá de las palabras*, pero desde Cine y Pediatría hemos analizado también otros títulos como *La decisión de Anne* (Nick Cassavetes, 2009)⁽¹⁷⁾, *Surviving Amina* (Bárbara Celis, 2010)⁽¹⁸⁾, *Asia* (Ruthy Pribar, 2020)⁽¹⁹⁾ o *Tuesday* (Daina Oniunas-Pusic, 2023)⁽²⁰⁾. En relación con la pérdida inesperada de un hijo por accidente u otra circunstancia, ya hemos referido la película italiana *La habitación del hijo*, la neerlandesa *Tonio* y las estadounidenses

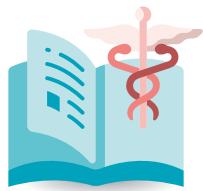
El mejor, *Los secretos del corazón* y *Mass*, pero donde cabe no olvidar títulos como *Madre* (Rodrigo Sorogoyen, 2017)⁽²¹⁾, *En la sombra* (*Aus dem Nichts*, Fatih Akin, 2017)⁽²²⁾, *Tu hijo* (Miguel Ángel Vivas, 2018)⁽²³⁾, *Desaparecida* (*Angel of Mine*, Kim Farrant, 2019)⁽²⁴⁾, *Instinto maternal* (*Duelles*, Olivier Masset-Depasse, 2019) y su remake *Vidas perfectas* (*Mother's Instinct*, Beonoit Delhomme, 2024)⁽²²⁾ o *Close* (Lukas Dhont, 2022)⁽²⁵⁾. Y cuando nos referimos al fallecimiento de un hijo recién nacido o un lactante, hemos hablado de las películas estadounidenses *Un grito en la noche* y *El amor y otras cosas imposibles*, de la canadiense *Fragmentos de una mujer* y de la española *Una estrella fugaz*.

Pero también, de forma especular, algunas películas abordan el duelo de un hijo ante la enfermedad o fallecimiento de la madre, como es el caso de *Mi vecino Totoro* (*Tonari Totoro*, Hayao Miyazaki, 1988)⁽²⁶⁾, *Ponette* (Jacques Dillón, 1996)⁽²⁷⁾, *Un monstruo viene a verme* (Juan Antonio Bayona, 2016)⁽²⁸⁾, *Mi vida con Amanda* (*Amanda*, Mikhaël Hers, 2018)⁽²⁹⁾ o *Petite Maman* (Céline Sciamma, 2021)⁽³⁰⁾.

El duelo por la muerte de un hijo o hija es un viaje solitario y agotador, un testimonio de un amor inquebrantable. En medio de esta oscuridad, el cine puede ofrecer un rayo de luz, un espacio donde el dolor es comprendido, donde las emociones se validan y donde la resiliencia humana se celebra. No ofrece soluciones mágicas, pero sí un espejo en el que verse reflejado y un compañero silencioso en el largo y arduo camino hacia la adaptación y la construcción de una nueva forma de vivir con la ausencia, honrando la vida del hijo o hija que partió. Es una herramienta más en el complejo arsenal de recursos que pueden ayudar a transitar este inimaginable desafío.

Bibliografía

- Equipo de Atención Psicosocial EAPS de ASPANION del Programa para la atención integral a personas con enfermedades avanzadas y sus familiares de la Fundación la Caixa. La pérdida de un hijo. Guía de apoyo para padres y familiares en duelo. 2019. Disponible en: <https://aspanion.es/wp-content/uploads/2019/11/GUIA-PERDIDA-DE-UN-HIJO.pdf>.
- Fundación Menudos Corazones. Volver a vivir tras la pérdida de un hijo. 2014. Disponible en: <https://www.menudoscrazones.org/wp-content/uploads/2018/09/Guia-Duelo-II-baja.pdf>.
- Fernández B, Montesinos F, Yélamos C, Pascual C, Medin G. Para ti, que has perdido un hijo. 2011. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/paratiquelhasperdidoounhijo.pdf>.
- Villalba Nogales J. Afrontamiento de la muerte de un niño: los cuidados pediátricos paliativos desde la Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015; 17: 171-83.
- Martino Alba R. El proceso de morir en el niño y en el adolescente. *Pediatr Integral*. 2007; 10: 926-34. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/pediatr_integral_2007_xi10926-934.pdf.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (198). El síndrome de muerte súbita del lactante en el cine. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2013/10/cine-y-pediatria-198-el-sindrome-de.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (56). Nanni Moretti nos habla del duelo por la muerte de un hijo. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2011/02/cine-y-pediatria-56-nanni-moretti-nos.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (251). "Los secretos del corazón" y la madriguera de un gran dolor. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2014/11/cine-y-pediatria-251-los-secretos-del.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (367). "Alabama Monroe", cuando el círculo del amor se rompe y nos tatúa el corazón. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2017/01/cine-y-pediatria-367-alabama-monroe.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (600). "Más allá de las palabras" están los hechos. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2021/07/cine-y-pediatria-600-mas-alla-de-las.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (669). Cuando menos es "Mass" en busca de respuestas entre el duelo y el perdón. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2022/11/cine-y-pediatria-669-cuando-menos-es.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (795). "Una estrella fugaz" alrededor de la UCI neonatal. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2025/04/cine-y-pediatria-795-una-estrella-fugaz.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (545). "El mejor"... y lo peor. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2020/06/cine-y-pediatria-545-el-mejor-y-lo-peor.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (475). "Tonio", el dolor por la pérdida de un hijo. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2019/02/cine-y-pediatria-475-tonio-el-dolor-por.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (576). "Fragmentos de una mujer"... tras la pérdida inesperada de su recién nacido. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2021/01/cine-y-pediatria-576-fragmentos-de-una.html>.
- González de Dios J. Terapia cinematográfica (12). Prescribir películas para entender el embarazo y parto. *Pediatr Integral*. 2025; 1: 78e1-e10. Disponible en: <https://doi.org/10.63149/j.pedint.12>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (2). "La decisión de Anne": dilemas bioéticos, cáncer e infancia. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2010/01/cine-y-pediatria-2-la-decision-de-anne.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (76). "Surviving Amina", crónica familiar de una leucemia infantil anunciada. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2011/06/cine-y-pediatria-76-surviving-amina.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (674). "Asia", un continente madre-hija unidos por una enfermedad degenerativa. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2022/12/cine-y-pediatria-674-asia-un-continente.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (785). "Tuesday", un guacamayo viene a verme. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2025/01/cine-y-pediatria-785-tuesday-un.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (515). "Madre", la pérdida, la culpa y el perdón. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2019/11/cine-y-pediatria-515-madre-la-perdida.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (771). La complejidad alrededor del "Instinto maternal". Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2024/10/cine-y-pediatria-771-la-complejidad.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (462). "Tu hijo", al que crees conocer y no conoces. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2018/11/cine-y-pediatria-462-tu-hijo-al-que.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (645). "Desaparecida", el dolor suspendido. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2022/05/cine-y-pediatria-645-desaparecida-el.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (726). "Close", tan cerca y tan lejos... Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2023/12/cine-y-pediatria-727-close-tan-cerca-y.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (780). "Mi vecino Totoro" y nuestro amigo Hayao Miyazaki. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2024/12/cine-y-pediatria-780-mi-vecino-totoro-y.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (757). "Ponette", duelo y resurrección. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2024/07/cine-y-pediatria-758-ponette-duelo-y.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (353). "Un monstruo viene a verme" y a cuidar nuestros miedos. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2016/10/cine-y-pediatria-353-un-monstruo-viene.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (624). Lo que realmente importa en "Mi vida con Amanda". Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2021/12/cine-y-pediatria-624-lo-que-realmente.html>.
- González de Dios J. Cine y Pediatría (649). "Petite Maman", infancia grande. Disponible en: <https://www.pediatribasadaenpruebas.com/2022/06/cine-y-pediatria-649-petite-maman.html>.



Historia de la Medicina y la Pediatría

Pediatras en la Historia (10). Rafael García-Duarte Salcedo (1894-1936). Un mártir de la pediatría española

V.M. García Nieto*, M. Zafra Anta**

*Director de *Canarias Pediátrica*. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

**Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

“Siempre he sido librepensador, liberal y humanista. Y el sentimiento socialista lo llevo lleno de romanticismo en el corazón, a pesar de no servir como político. He amado a mi profesión y a mis maestros y he llevado el máximo de mis desvelos en beneficio del niño, por el que siempre he tenido singular predilección”⁽¹⁾

“Su personalidad extrovertida, su elegancia en el vestir y su gran capacidad de trabajo le hicieron enormemente popular en la ciudad, formando parte de esa minoría de *extravagantes...* impulsores de la modernidad de gobierno y costumbres, como Federico García Lorca, Alejandro Otero, Constanancio Ruiz Carnero y Juan J. de Santacruz, entre otros, víctimas en su mayor parte, del fanatismo desatado por la sublevación fascista de 1936”⁽¹⁾

Introducción

Federico García Lorca (1898-1936) es el más conocido entre las personas asesinadas en la ciudad de Granada en el verano de 1936 por sus afinidades republicanas y/o ideología de izquierdas. Entre ellos, se debe recordar la figura de Rafael García-Duarte Salcedo. Grandes hombres, muy válidos y necesarios para su sociedad, que perdieron la vida al encontrarse con seres que no consentían ni permitían que fueran portadores de otras ideas.

Familia de médicos

Con nuestro homenajeado, tres miembros de generaciones sucesivas de la misma familia se sucedieron en la Facultad de Medicina de Granada, comenzando por el abuelo Eduardo García Duarte (1830-1905), catedrático de Patología Quirúrgica y organizador de una Clínica Libre de Oftalmología. El padre, Rafael García-Duarte González (1865-1938), fue el primer catedrático numerario de Oftalmología de Granada y, a su vez, entre 1907 y 1917 acumuló la cátedra de *Enfermedades de la Infancia*. Don Rafael era miembro de la Junta Provincial de Protección de la Infancia desde 1908, que organizó el primer Consultorio de Lactantes y la primera Gota de Leche

de Granada en 1915. Ambos se distinguieron políticamente por su republicanismo⁽²⁾.

Biografía

Rafael García-Duarte Salcedo (Fig. 1) nació el 10 de agosto de 1894 en el seno de una familia granadina de tradición médica, universitaria y liberal. Duarte Salcedo ingresó en



Figura 1. Rafael García-Duarte Salcedo (1894-1936). Imagen que aparece en el Libro de Actas del V Congreso Nacional de Pediatría.

<https://doi.org/10.63149/j.pedint.63>

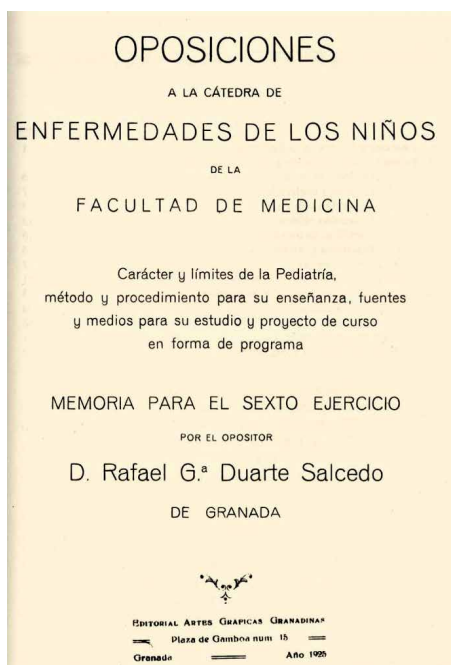


Figura 2. Memoria publicada para acceder al sexto ejercicio de las oposiciones a la Cátedra de Enfermedades de los Niños, que obtuvo García-Duarte en 1925⁽²⁾.

la Universidad de Granada para seguir el curso preparatorio para Medicina en 1911. En 1917, siendo “alumno interno de la Facultad de Medicina y gratuito de La Gota de Leche”, obtuvo un premio por la redacción de un librito o cartilla titulado: *Nociones de puericultura*⁽³⁾. Se licenció en 1918 con premio extraordinario. Leyó su tesis doctoral en 1920 sobre el tema “Algunas manifestaciones oculares graves en las enfermedades digestivas agudas de los niños”. Como tantos médicos jóvenes de la época, trabajó como médico militar, primero en el Cuerpo de Sanidad del Ejército de Tierra y, después, en la Armada.

En 1920 se trasladó a París, becado por la Junta de Ampliación de Estudios. En esa ciudad realizó varios cursos, uno de Higiene y Clínica de la Primera Infancia con el célebre Bernard-Jean Antoine Marfan (1858-1942) en *l'Hôpital des Enfants Malades*, otro de Clínica Médico-Infantil con Nobecourt, un tercero sobre tuberculosis osteo-articular y ortopedia práctica con Sorel y, finalmente, otro sobre difteria en *l'Hôpital des Enfants Malades* con Lereboullet. Obtuvo el título de Miembro diplomado en Puericultura por la Facultad de Medicina de París en julio de 1921⁽³⁾.

Comenzó el ejercicio de su profesión instalando una consulta en su domicilio particular y trabajando como ayudante de clases prácticas en la Cátedra de Niños desde 1922. Ese año fue nombrado director de la Gota de Leche de Granada. Bajo su dirección se ampliaron sus servicios, de tal modo que en 1927 se facilitaban diariamente 80 biberones, por 43 en 1921; se consiguió un mejor local y se amplió con la apertura de un consultorio gratuito para embarazadas y niños (1924), para la que contó con la colaboración de Alejandro Otero, catedrático de Ginecología de la misma Facultad. En marzo de 1925 fue nombrado auxiliar encargado de la misma cátedra y titular de la misma⁽⁴⁾ en diciembre del mismo año (Figs. 2 y 3). Fue Inspector Municipal de Sanidad a partir de 1927. Ganó la oposición a médicos puericultores del estado en 1931 con el número 1.

El 10 de mayo de 1930 ingresó como miembro de la Real Academia de Medicina de Granada, con el discurso titulado: “Comentario a las clasificaciones de la patología digestiva de la primera infancia”⁽³⁾.

En 1933 fue nombrado director del Instituto Provincial de Puericultura de Granada (Servicio de Higiene Infantil), dentro del esquema de Inspecciones Provinciales de la Dirección General de Sanidad (Fig. 4). El Instituto constaba de cuatro secciones, a saber, Puericultura prenatal, Puericultura



Figura 3. Fotografía realizada al finalizar el curso académico 1928-1929⁽²⁾.

INSTITUTO PROVINCIAL DE PUERICULTURA DE GRANADA

Servicio de Higiene Infantil

Asistencia sanitaria gratuita dependiente de la Dirección General de Sanidad
Asistencia benéfico-social dependiente de la Junta Provincial de Protección de Menores

Director: Prof. G.^a Duarte

SECCIÓN PRIMERA. Puericultura prenatal

Consulta de embarazadas.—Vigilancia de embarazo: análisis de orina y sangre; protección social: tratamiento antisifilítico; asistencia al parto: instrucción higiénica. Prof. D. Claudio Hernández López; ayud. D. Enrique Puyol Casado. Lunes, Miércoles y Viernes. De 11 a 12 de la mañana, en el Instituto de Higiene.

SECCIÓN SEGUNDA. Puericultura de 1.^a Infancia. (De 1 a 3 años)

Consulta de lactantes.—Asistencia a lactantes sanos y enfermos: Lactancia vigilada. Análisis de leche: Reconocimiento de nodrizas: Cantina Materna: Donación de leche esterilizada y medicinas: Rayos ultravioleta: Rayos X. Prof. D. Rafael García Duarte Salcedo; ayud. D. Antonio Galdó Villegas y D. Juan López Jiménez. Diaria. De 10 a 11 de la mañana, en la Gota de Leche, calle de Santo Domingo, número 1.

SECCIÓN TERCERA. Puericultura de 2.^a y 3.^a Infancia (De 3 a 14 años)

Consulta de Medicina General. Sección de Profilaxis.—Prevención de enfermedades contagiosas: Profesor D. Rafael García Duarte Salcedo; ayud. D. José Vida Lumpié y D. Luis García Gómez. Diaria. De 11 a 12 de la mañana, en el Instituto de Higiene.

SECCIÓN CUARTA. Especialidades (niños de cualquier edad)

Consulta de oídos, nariz y garganta.—Prof. D. José Megías Manzano; ayudante D. José López Raya. Martes y Sábados. De 11 a 12 de la mañana, en el Instituto de Higiene (San Lázaro).
Consulta de ojos.—Prof. D. Mariano Baena Ruiz, Martes, Jueves y Sábados. De 10 a 11 de la mañana, en el Instituto de Higiene.

Consulta de dientes.—Profesores D. Antonio Fernández López; D. Ramón Ruiz Alba. Martes y Viernes. De 9 a 10 de la mañana, en el Instituto de Higiene.

Consulta de piel y sífilis.—Prof. D. Enrique Linde Ocón. Lunes, Miércoles, y Viernes. De 12 a 1 de la mañana, en el Instituto de Higiene.

Laboratorio y análisis.—Profs. Dres. Suárez y Clavera, del Instituto de Higiene; ayudantes Dres. Muñoz Medina y Burgos, del Servicio de Puericultura. Diaria. De 9 a 12 de la mañana, en el Instituto de Higiene.

OTROS SERVICIOS. Se establece «La Escuela de Enfermeras». Conferencias de divulgación de Higiene Infantil. Cursos de Puericultura. Sesiones científicas. Misiones Puericultoras a los distritos de la Provincia.



Figura 4. Instituto Provincial de Puericultura de Granada. Servicio de higiene infantil⁽²⁾.

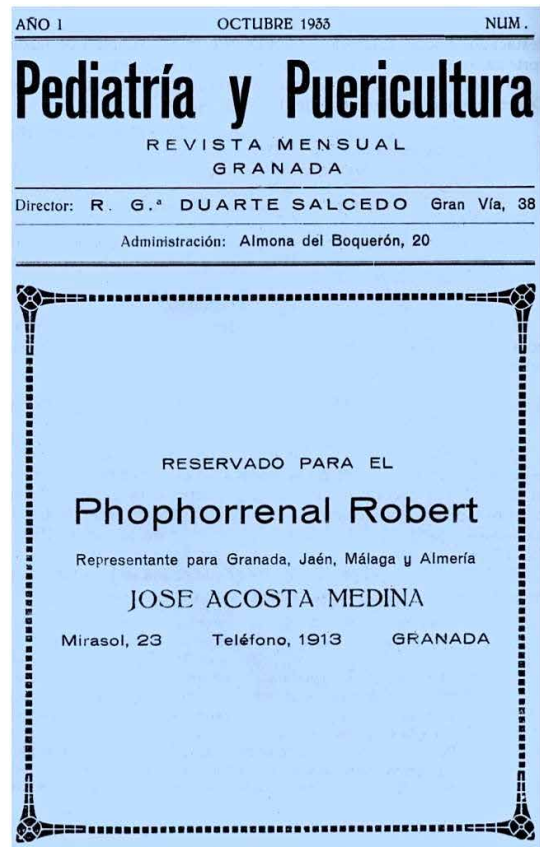


Figura 5. Portada del primer ejemplar de la revista *Pediatria y Puericultura* fundada en Granada por García-Duarte⁽²⁾.

de primera infancia, Puericultura de segunda y tercera infancia y Especialidades (*Oídos, nariz y garganta, Ojos, Dientes, Piel y sífilis, Laboratorio y análisis*). Ese año de 1933 fue el más productivo desde el punto de vista científico del autor, porque, además de la organización del V Congreso Nacional de Pediatría, instituyó la revista *Pediatria y Puericultura* (Fig. 5) y fundó la Sociedad de Pediatría de Granada.

Rafael García-Duarte Salcedo formó parte de una infrecuente generación de profesores de la universidad, aquellos que no utilizaron la cátedra especializada como trampolín para conseguir otras más tradicionales ubicadas en lugares de más prestigio e, incluso, con distintas características. La legislación vigente permitía que las cátedras universitarias tuvieran un elevado ritmo de rotación de sus ocupantes, al facilitar los traslados entre puestos vacantes.

Publicó diversos artículos de la especialidad en revistas nacionales como, por ejemplo: *Algunas consideraciones sobre las parálisis espasmódicas congénitas de la infancia* (Arch Esp Ped, 1923), *A propósito de la enfermedad de Tay Sachs* (Medicina Ibero, 1924), *Un caso de sarcoma suprarrenal e hirsutismo en un niño de diez años* (Acta Médica, 1925), *La imbecilidad mongólica* (Acta Médica, 1925), *Comentarios sobre las clasificaciones de las nefritis en la infancia* (Acta Médica, 1929), *El niño cetofílico* (Acta Médica, 1932) o *Un caso fronterizo entre la enfermedad de Oppenheim y la de Werding Hoffmann* (Pediatria y Puericultura, 1933)⁽¹⁾. Era miembro de la Sociedad de Pediatría

de Madrid (socio corresponsal desde 1917). Fue miembro, asimismo, de los Comités de Redacción de algunas revistas generales y pediátricas, tales como Actualidad Médica (Granada), Archivos Españoles de Pediatría (Madrid) y Anales de Pediatría (Barcelona).

Una característica de su concepción de la enfermedad fue la plena asunción del marco social de su presentación, esto es con la clara noción de que los contextos económicos, laborales y sociales de las familias desempeñan en la morbilidad un rol muy importante. Por ello, se ha considerado que fue un precursor de la pediatría social⁽¹⁾.

Su inconcluso tratado, *Los síndromes clínicos en Pediatría* (Granada, 1936; 1013 páginas, primer volumen) dedicaba una gran preponderancia a los aspectos físicos y psíquicos del desarrollo infantil, de manera pionera en nuestro país⁽²⁾. Estaba prevista la edición de tres nuevos tomos consecutivos, de tal modo que en 1939 se habría completado la obra⁽¹⁾.

Estuvo casado con Carmen García Hernández. Tuvieron dos hijos.

Su participación en los congresos nacionales de pediatría

Puesto que no ha sido un tema muy estudiado en trabajos previos, hemos decidido reflejar en lo posible la participación de García-Duarte en los cuatro congresos de pediatría a los que asistió.

Congresos II, III y IV

Recién incorporado al ejercicio de la pediatría, acudió al II Congreso Nacional de la especialidad (San Sebastián, 1923)⁽⁵⁾. Así, consta su inscripción en el libro de Actas en el que figura con domicilio en carretera del Genil 62, Granada⁽⁶⁾. Revisados los tomos de ese libro, no hemos constatado que presentara ninguna comunicación ni que participara en los coloquios habidos después de algunas ponencias.

Pero donde sí participó fue, dos años después, en el III Congreso (Zaragoza, 1925). Su dirección postal era la misma. En concreto, su nombre figura dos veces en la Discusión de sendas comunicaciones presentadas en la Sección Primera (*Higiene, alimentación y protección a la infancia*). Su primera participación fue en el coloquio surgido después de la comunicación dictada por Galan Bergua sobre el tema de *La sociedad y los ilegítimos*⁽⁷⁾. Ante un tema tan relevante, participaron varios congresistas, entre ellos, las abogadas y feministas Matilde Huici y Victoria Kent⁽⁸⁾. El resumen de las palabras de nuestro autor es el siguiente: “Hay que añadir a la ponencia oficial, que está algo incompleta en el tratamiento preventivo o profiláctico. Es preciso impedir la ilegitimidad, no solo por métodos coercitivos, sino para la difusión de la educación sexual. Fortaleciendo el espíritu de la mujer, quitando todo misterio al pavoroso concepto que rodea a todo lo que a la reproducción se refiere. Esta educación dará fuerza a la mujer y no caerá por abandono en momentos de peligro y de seducción. El torno debe ser sustituido por la oficina secreta de admisión, método científico y caritativo que sirve muchas veces como medio preventivo. Referente a inclusas dice que admite reforma mientras el cambio radical no venga. Mientras su raigambre esté en relación con la política. Es precisa una reforma en la administración, en el personal subalterno y en los médicos incluseros. Soy rebelde en el efectivo práctico de estos Congresos, y la prueba es que en el anterior Congreso de San Sebastián se acordaron conclusiones profundas y justas referentes a las modificaciones de las inclusas y de aquello no se hizo nada. Estima que no

debe haber un Congreso mientras no se lleven a la práctica las conclusiones del Congreso anterior”⁽⁷⁾. Nótese la valentía del joven doctor para rectificar al ponente y a las autoridades que habían hecho caso omiso de las conclusiones dictadas en el congreso anterior.

Ernesto Cacace (1872-1956) fue un pediatra italiano de la Universidad de Nápoles, que tenía un sólido prestigio, al menos, en España. Participó en los II y III Congresos Españoles de Pediatría. Fundó la Nipiología, equivalente a la pediatría y puericultura del lactante (los que no hablan, los que no dicen ni pío). Debió ser un hombre muy convincente a raíz de las conclusiones de los ponentes del Congreso de Zaragoza, que trataron el tema: “creación de la Sociedad Española de Nipiología... fundación de Institutos de Nipiología en todas las universidades... fundación de Institutos Nipiohigiénicos en las capitales de provincia”⁽⁹⁾. En Barbastro, población oscense donde nació *Andrés Martínez Vargas* (1861-1948), catedrático de pediatría de la Universidad de Barcelona, se creó el *Instituto Nipiológico de Barbastro*⁽¹⁰⁾. Centros similares se extendieron por Italia, algunos puntos de Europa y América Latina. No obstante, una vez fallecido el fundador y algunos de sus discípulos (p. ej., Giovanni de Toni), la Nipiología decayó. El recuerdo de este concepto se mantiene en las salas de hospitalización de lactantes de muchos hospitales del mundo. En el Congreso de Granada, Cacace leyó su comunicación sobre la Nipiología. En la discusión, varios autores intentaron puntualizar el término. Así, el Dr. Leal Crespo afirmó que “la Nipiología ha llegado tarde, no crea nada; los Institutos son una repetición de las Gotas de Leche, Casas de Cuna, en una palabra, cuantas obras sociales desarrollan”. A continuación, Duarte Salcedo puntualizó que: “El fondo del problema es la coordinación de todas las obras puericultivas de la primera infancia, pues mientras estén dispersas las instituciones, se pierden los esfuerzos y el dinero. Desde el punto de vista científico no hay discusión: Nipiología es un capítulo de la pediatría; es la puericultura de la primera infancia. La importancia grande de este asunto es el problema económico. En España no es posible crear Institutos Nipiológicos con toda



Figura 6. Comisión Organizadora del V Congreso Nacional de Pediatría (Granada, 1933)⁽²⁾.



Figura 7. “Los Sres. Congresistas en el Patio de los Leones escuchando las explicaciones del Sr. Flores”⁽¹⁵⁾.

la serie de personal y locales que necesita”. Propone pedir y estudiar la organización de las obras y la cooperación de los esfuerzos y programas, y que se convierta en realidad el Instituto Nacional de Puericultura de Madrid⁽¹¹⁾. En efecto, la Escuela Nacional de Puericultura vio la luz el año siguiente, instalándose en un edificio en la calle de Ferraz, en Madrid. La labor docente dio comienzo el día 8 de marzo de 1926 en que tuvo lugar su inauguración provisional⁽¹²⁾.

Enrique Suñer Ordóñez era catedrático de Enfermedades de la Infancia de Madrid desde 1921. Junto con don Gregorio Marañón, fue ponente invitado del III Congreso de Zaragoza, en el que desarrolló el tema *Estado actual del estudio de los trastornos nutritivos del lactante*. En la discusión, “El Dr. Duarte Salcedo dijo que la ponencia del Dr. Suñer es maestra, pues no hay trabajo ni aportación reciente que no esté consignado y criticado por él. Encuentra solamente la falta de la orientación española, de su escuela propia. Dice que no se plantea el problema de los problemas nacionales en los trastornos digestivos, cuya importancia bien lo merece. En las clasificaciones de la escuela alemana, la primera distinción que se hace es trastornos digestivos en los lactados naturalmente y trastornos en la lactancia artificial y, como en España, el 70 por 100 de las madres lactan a sus hijos y la lactancia artificial es excepción; estima que es un error aplicar la patología de la lactancia artificial, tan difundida en el extranjero, a la patología de la lactancia natural, que es la más frecuente en España. Lo que es un asunto sencillo, nos empeñamos en complicarlo a fuerza de inventar clasificaciones y enmarañar la terapéutica. Estima que al Dr. Suñer le corresponde el deber de hacer escuela doctrinal y marcar las normas de la pediatría española, cosa que no aparece en su ponencia”⁽¹³⁾. Puede observarse cómo el joven médico no se amilanaba ante las grandes figuras de nuestra pediatría.

En el IV Congreso (Valencia, 1928), nuestro autor presentó una comunicación titulada: “El diagnóstico radiográfico de la sífilis congénita del lactante”.

V Congreso

Se celebró en Granada del 8 al 12 de abril de 1933. Como se ha indicado antes, el Secretario General del mismo y presidente de la Comisión Organizadora (Figs. 6 y 7) fue Rafael García-Duarte Salcedo. El congreso debió haberse celebrado en 1931; las razones de la demora las hemos recordado previamente⁽⁸⁾.

En el Libro de Actas (Fig. 8) se cita que, para la segunda ponencia (*Orientación conveniente de la puericultura en España*, a cargo del Dr. Arce) de la *Sección de Higiene y Puericultura*, el grupo de Granada presentó tres comunicaciones, dos de ellas firmadas por el Dr. Galdó. La tercera rubricada por Duarte Salcedo se titulaba: “Plan mínimo de Puericultura necesario en la capital de Granada”. Empezó de este modo: “La modesta pero activa Sociedad de Pediatría de Granada me comisiona para presentar esta comunicación. Pero antes, y como cuestión previa, necesito un nuevo acuerdo de esta asamblea. Hasta aquí, y en congresos anteriores, solo se tomaban acuerdos generales que se elevaban a los poderes públicos. Y cuando se celebraban en provincias, el congreso no reportaba beneficios a la localidad, desaprovechando una buena ocasión para influir en las corporaciones locales. Granada, como cada provincia, tiene sus problemas, y sería pertinente

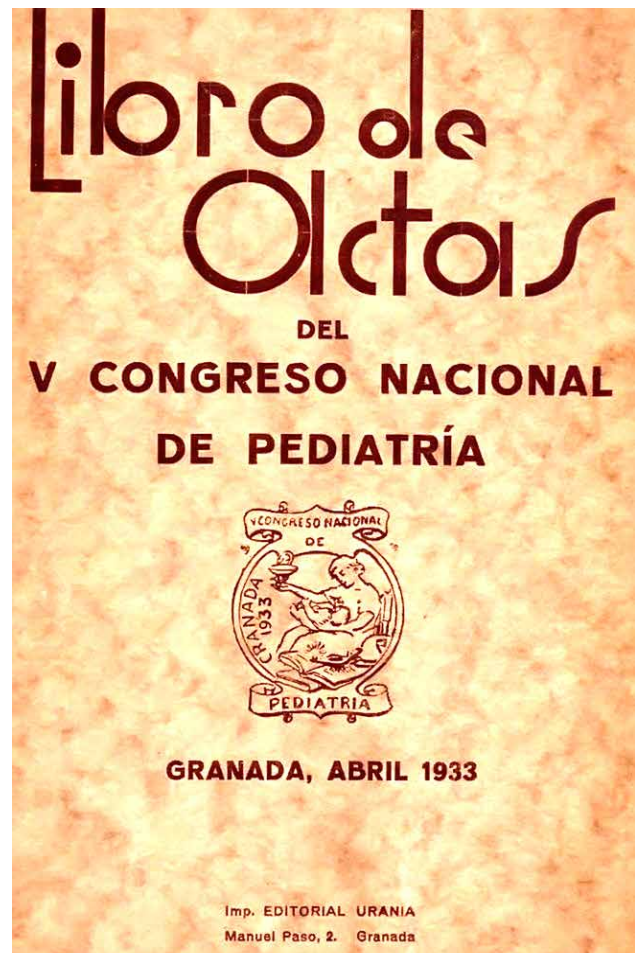


Figura 8. Portada del Libro de Actas del V Congreso Nacional de Pediatría. Granada, 1933.

que el Congreso apoyara e hiciera suyas nuestras gestiones. Es decir, que para presentar esta comunicación haga la proposición y se necesita el previo acuerdo de que los Congresos en provincias, a más de las conclusiones de índole general, lleguen a conclusiones de carácter local, que eleven a las corporaciones y que reporten un indudable beneficio.

(Así se acuerda).

Y ahora paso a enumerar en forma de índice las cuestiones discutidas y aprobadas por nuestra Sociedad de Pediatría que tienen un carácter y un interés puramente granadino.

Estimo que, a la hora de intentar un plan mínimo de organización puericultora en Granada, lo primero y principal es coordinar lo ya existente, aunar los esfuerzos y relacionar armónicamente las instituciones y los puericultores bajo un plan de unificación... pero lo contraproducente es que cada uno actúa con independencia, en un círculo limitado, unas veces sin criterio, otras sin amor, otras sin medios económicos.

Y las consecuencias de este estado de cosas son bien ostensibles: que se malgastan los esfuerzos y el dinero, sin un rendimiento proporcional para la infancia⁽¹⁴⁾.

En las páginas siguientes, el autor expuso un proyecto de plan general y, luego, lo que estimaba que debía corresponder a cada una de las corporaciones. Tanto esfuerzo desperdiciado tres años después por gentes tajantes y agresivas que no aceptaban la diversidad de opiniones y no sabían lo que significa ser liberal.

Trayectoria política

En abril de 1930, Rafael García-Duarte Salcedo ingresó en el PSOE y, unos meses más tarde, en la Unión General de Trabajadores. Además de sus antecedentes familiares en el tema, pudo influir en su decisión la circunstancia de su proximidad y convivencia con dos figuras señeras granadinas del socialismo que fueron Fernando de los Ríos y Alejandro Otero, ambos pertenecientes al Claustro de la Universidad de Granada.

Las elecciones municipales de abril de 1931 lo convirtieron en concejal del Ayuntamiento que proclamó la República en Granada. Ocupó durante un breve tiempo la concejalía de *Beneficencia y Sanidad*, desde donde apoyó la instalación del primer Centro de Salud urbano en el barrio del Albaicín.

En la reseña de los actos del V Congreso, Rafael hizo una manifestación de su vocación republicana: “El V Congreso de Pediatría es el primero que se celebra en el régimen republicano, y la Comisión Organizadora ni quiere ni debe omitir la manifestación de gustoso sometimiento, de acatamiento y decidido apoyo al Estado Republicano. Y no secamente, para cumplir un trámite oficial, sino con fervor y entusiasmo. Es la República la que ha recogido en su Constitución nuestras más antiguas y reiteradas aspiraciones⁽¹⁵⁾”.

En abril de 1934 se dio de baja del Partido y de la UGT. Según Rodríguez Ocaña y García-Duarte Ros, los ideales filantrópicos de Rafael García-Duarte fueron sometidos a dura prueba por la realidad política. Según esos autores, sus opiniones se reflejaron en dos artículos que publicó en *El Defensor* de Granada. “En ellos expresaba su pesar por la falta de entendimiento entre las organizaciones obreras (se da el pavoroso espectáculo de estar los unos en contra

de los otros con graves perjuicios para todos), la inquietud, producto de la situación económica agravada por la exaltación de la lucha de clases, criticando expresamente el activismo anarco-sindicalista, el cual, en su opinión, desfavorecía el camino republicano, facilitando, en cambio, el nacimiento de una dictadura monárquica, derechista y burguesa, con todos los agravantes de revancha, autocracia y tiranía. Igualmente rechazaba la idea de una dictadura roja, la más tiránica de todas las conocidas⁽¹⁾”.

Ni su abandono de la política activa ni sus gestos de ofrecerse como médico al nuevo gobernador militar Valdés, al inicio de la contienda de 1936, le libraron de su funesto final^(1,2).

Sus últimas horas

En el blog Foro de la Memoria, P. Vigueras da ciertos detalles de su apresamiento y muerte. Rafael fue detenido en su domicilio de la Gran Vía 38-40, en las primeras horas de la tarde del 10 de septiembre de 1936. Según Enrique Linde: “Estaba en la casa con su hijo Alejandro, que era el más pequeño. Precisamente abrió la puerta el niño. Rafael estaba escribiendo a máquina y tenía el pijama puesto, el mismo que llevaba cuando cambiamos su cadáver de una fosa independiente al mausoleo familiar”. “Cuando su mujer, Carmen García, volvió a casa y vio lo ocurrido, avisó a su cuñado Enrique Linde y juntos fueron al Gobierno Civil para conocer la situación de García-Duarte. Aunque al parecer no pudieron ver a Rafael, hubo un intercambio de notas entre el detenido y su esposa. La familia conserva una de ellas, que dice: Avisa a Montañer y a Sor Josefa. El detenido quería que se pusieran en contacto con el militar Alberto Serrano Montañer, íntimo amigo de la familia García-Duarte, y con la monja Sor Josefa Aldalus, para pedirles que intercedieran por él ante las autoridades del régimen”. Parece ser que esa misma noche llevaron a Rafael a la prisión de Granada. En la madrugada del 11 de septiembre, Rafael García-Duarte fue trasladado, junto con 24 personas más, desde la cárcel hasta el cementerio de la ciudad. Los sublevados fusilaban a los condenados a muerte ante las tapias del cementerio municipal. “Francisco Jiménez Callejas, sicario de la Escuadra Negra, apodado *El Pajaroero*, pudo ser uno de los hombres que detuvieron a García Duarte. Según Enrique Linde, *El Pajaroero* se llevó el automóvil del insigne pediatra y lo utilizó durante la guerra para dar el *paseo* a sus víctimas⁽¹⁷⁾”. “Su cadáver fue separado de los destinados a una fosa común por uno de los sepultureros, que tenía que agradecer el tratamiento de un hijo suyo, quien entregó sus objetos personales a la familia y les comunicó la situación de la tumba. Entre sus pertenencias figuraba una nota, dirigida a su esposa e hijos, donde generosamente pedía que perdonaran a los causantes de su muerte; firme y lúcido, aseguraba tener conciencia de haber hecho bien y animaba cariñosamente a los suyos: Miles de besos, muchos besos. Suerte. Arriba el espíritu. No decaer nunca, luchar⁽¹⁾”.

Epílogo

En el V Congreso Nacional de Pediatría se dio una paradoja singular. Nos referimos a que fue presidido por él, en palabras del Dr. Duarte Salcedo, “prestigioso profesor de

la Central, D. Enrique Suñer⁽¹⁵⁾. Este, poco después, en plena lucha fratricida, editó el libro *Los intelectuales y la tragedia de España*, en el que muchos nombres (Giner de los Ríos, Marañón, Pittaluga, Recasens, Novoa Santos –ya fallecido–, Negrín...) e instituciones (Libre de Enseñanza) fueron objeto de su animadversión. En febrero de 1939, dos meses antes del final de la guerra, Suñer fue nombrado presidente del *Tribunal de Responsabilidades Políticas*⁽¹⁶⁾. Dos grandes pediatras separados por la exageración e intolerancia en las ideas.

Manuel Bueno Fajardo fue un pediatra muy destacado de la Escuela de Pediatría de Rafael García-Duarte. Realizó su actividad profesional en la ciudad de Jaén. De su hijo Manuel Bueno Sánchez (1933-2016), el primer firmante de este artículo (VMGN) oyó en la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna unas lecciones maravillosas que, ciertamente, fueron el motivo de su elección de la profesión de pediatra; por ello, por esta concatenación en la escala de la docencia en el tiempo, VMGN se siente un discípulo, lejano ciertamente, pero discípulo de Rafael García-Duarte Salcedo.

Bibliografía

- Rodríguez Ocaña E, García-Duarte Ros O. Rafael García-Duarte Salcedo (1894-1936). Supuestos científico-sociales de un médico puericultor en la Segunda República española. *Dynamis*. 1984; 4: 175-97.
- Rodríguez Ocaña E. Rafael García-Duarte Salcedo y la consolidación de la pediatría en la España del primer tercio del siglo XX. En: *La pediatría en Granada en las primeras décadas del siglo XX*. Cuadernos de Historia de la Pediatría Española, nº 3. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2012. p. 4-16.
- Galdó Muñoz G. Obra médica del profesor Rafael García-Duarte Salcedo. Granada: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Granada. 1986.
- Granjel LS. Pediatría de entreguerras. En: *Historia de la pediatría española*. Barcelona: Edición Extraordinaria del XVI Congreso Internacional de Pediatría; 1980. p. 75-85.
- Gorrotxategi Gorrotxategi P, García Nieto VM, Zafra Anta M, Girón Vallejo O, Fernández Menéndez JM, Fernández Teijeiro JJ, et al., en representación del Comité de Historia de la Pediatría de la AEP. II National Congress of Paediatrics: The fight against child mortality. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2024; 100: 132-40.
- Congreso Nacional de Pediatría. Actas del congreso, tomo II. Lista de congresistas. Madrid: Imprenta del Hospital del Niño Jesús; 1924. p. III.
- Galán Bergua P. La sociedad y los ilegítimos. En: *Libro de Actas del III Congreso Nacional de Pediatría*. Zaragoza: La Académica. Tipografía de F. Martínez; 1925. p. 37-44.
- Gorrotxategi Gorrotxategi P, Zafra Anta MA, García Nieto VM. La participación de las mujeres en los cinco primeros congresos de pediatría. En: *Las mujeres pediatras en España*. Cuadernos de Historia de la Pediatría Española, nº 22. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021. p. 38-60.
- Galán Bergua P, Loste Echeto L. Orientaciones nipiológicas. En: *Libro de Actas del III Congreso Nacional de Pediatría*. Zaragoza: La Académica. Tipografía de F. Martínez; 1925. p. 209-20.
- Labay Matías M, Celaya Pérez A. Instituto Nipiológico de Barbastro. Su importancia para la infancia española y mundial. En: *La pediatría en Aragón*. Cuadernos de Historia de la Pediatría Española, nº 15. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2018. p. 26-38.
- Cacace E. Nipiología. Comunicazione al III Congresso spagnuolo di Pediatría in Zaragoza. En: *Libro de Actas del III Congreso Nacional de Pediatría*. Zaragoza: La Académica. Tipografía de F. Martínez; 1925. p. 221-33.
- de Arana Amurrio JJ, Fernández Menéndez JM. La Escuela Nacional de Puericultura. En: *En torno a la puericultura*. Cuadernos de Historia de la Pediatría Española, nº 16. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2018. p. 50-8.
- Suñer Ordóñez E. Estado actual del estudio de los trastornos nutritivos del lactante. En: *Libro de Actas del III Congreso Nacional de Pediatría*. Zaragoza: La Académica. Tipografía de F. Martínez; 1925. p. 235-70.
- Duarte Salcedo R. Plan mínimo de Puericultura necesario en la capital de Granada. En: *Libro de Actas del V Congreso Nacional de Pediatría*. Granada: Editorial Urania; 1933. p. 143-8.
- García-Duarte Salcedo R. Breve reseña de los actos del Congreso. En: *Libro de Actas del V Congreso Nacional de Pediatría*. Granada: Editorial Urania; 1933. p. 33-54.
- Fernández Teijeiro JJ, Ponte Hernando F. La Guerra Civil y la tragedia del profesor Enrique Suñer (1878- 1941). En: *El niño y los pediatras en la Guerra Civil Española*. Cuadernos de Historia de la Pediatría Española, nº 10. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2015. p. 30-8.
- Vigueras P. Rafael García-Duarte, el médico de los niños obreros, fusilado por los franquistas. Blog Foro de la Memoria, 2022. Disponible en: <https://www.elindependientedegranada.es/blog/rafael-garcia-duarte>.



Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Al Profesor Manuel Hernández Rodríguez (1933-2025)

In memoriam

Nacido el ocho de junio de 1933 (Vilvestre, Salamanca), el pasado seis de mayo de 2025, falleció en Madrid el profesor Manuel Hernández Rodríguez. Los pediatras españoles le debemos mucho en nuestra formación profesional, mereciéndose estas líneas de reconocimiento y agradecimiento.

Licenciado en Medicina por la Universidad de Salamanca (1957), con Premio Extraordinario, prosiguió posteriormente su especialización en Pediatría y Puericultura (1964), obteniendo el grado de Doctor en Medicina y Cirugía en 1966. Su formación en España continuaría con estancias en las Universidades de Montpellier, Londres, Seattle, Vancouver y San Francisco. Fue Jefe de Servicio de Pediatría en el Hospital Civil de Basurto (1967-1978), en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (1978-1984) y en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid (1986-2003). En 1974 obtuvo por oposición la plaza de Profesor Agregado de Pediatría de la Universidad del País Vasco (1974-1978), accediendo en 1978 a la plaza de Catedrático (1978). Ulteriormente, fue Catedrático de Pediatría de la Universidad de Alcalá de Henares (1978-1986) y, finalmente, de la Universidad Autónoma de Madrid (1986-2003). Obtuvo diferentes menciones nacionales e internacionales.

En su actividad docente, dirigió múltiples Cursos de Doctorado y de Formación Continuada, así como 7 *Masters* de Nutrición Clínica. En su actividad investigadora, cabe señalar la dirección de diversos proyectos de investigación financiados por instituciones públicas y privadas, con más de 150 publicaciones nacionales e internacionales y múltiples ponencias científicas.

Mención especial requiere la realización de dos ediciones del Tratado de Pediatría (1987 y 1994), tras su incorporación al Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid, así como la edición de las Curvas y Gráficas del estudio longitudinal de crecimiento realizadas por el equipo técnico del Instituto de Investigación sobre Crecimiento de la Fundación F. Orbegozo, publicadas en 1988 y, posteriormente, las desarrolladas en el estudio transversal. Asimismo, es de reseñar la edición de su libro sobre "Maduración ósea y predicción de talla —*Atlas y métodos numéricos*—", en 1991, presentado por el Profesor James Tanner.

El Profesor Hernández, D. Manuel, fue un hombre honesto, coherente, tenaz, perseverante, dialogante y respetuoso. Castellano austero, ejerció su autoridad humana e intelectual apostando sin fisuras por una medicina y educación universitaria públicas, valorando de forma ejemplar el esfuerzo y la dedicación al trabajo de las personas que colaboraron con él y aprendiendo de la experiencia de cualquiera que pudiera ofrecerla.

Le conocí bien, iniciando nuestra relación, profesional primero y personal y familiar después, a partir de 1981, cuando iniciara mi formación como médico residente en Pediatría en el

Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Desde el principio tuvimos amplias conversaciones sobre el desarrollo de una vida académica en un hospital universitario, con la asistencia a los pacientes, la docencia a los estudiantes de grado y postgrado y el desarrollo de una investigación activa, tanto clínica como básica aplicada al niño y adolescente.

El Profesor Hernández fue pionero en el estudio y aplicación de las bases fisiopatológicas modernas a la Pediatría, animándome en todo momento a proseguir mi formación en centros extranjeros para aprender "lo que hacen otros y compararlo con lo que hacemos aquí", le gustaba decir. Inicialmente, no le tocó vivir una época profesional fácil, pues nuestro país presentaba una economía precaria y aislamiento internacional, con una elevada morbilidad neonatal y enfermedades infantiles características de países no desarrollados y, posteriormente, con una Pediatría académica heterogénea que no iría de la mano del desarrollo de la Pediatría en el sistema nacional de salud. No obstante, más tarde, viviría la mejora de la economía, el incremento de los contactos

científicos internacionales y, finalmente, el desarrollo derivado de la creación del programa nacional de médicos internos residentes que consolidaría de forma eficaz y sin vuelta atrás a la Pediatría como disciplina médica independiente.

Junto al Profesor Ballabriga, disfrutamos de múltiples conversaciones sobre la situación actual y futura de la Pediatría. Como es natural entre personas con carácter e ideas firmes y críticas con el sistema, aunque siempre respetuosamente, no siempre estábamos de acuerdo, lo que generaba un mayor interés intelectual de los contenidos analizados, dando lugar a apuestas por saber lo que ocurriría en el futuro.

Hoy, que la Pediatría se acerca cada vez más a la medicina de precisión, estaría encantado de analizar los progresos en el conocimiento de la patogénesis de múltiples enfermedades infantiles que están conduciendo a una mejora extraordinaria de nuestros procedimientos diagnóstico-terapéuticos.

Para sus muchos alumnos y colaboradores, siempre nos quedará su inquietud intelectual, su gran labor y su enorme dedicación. Él siempre nos pidió que había que continuar trabajando para seguir progresando en nuestros conocimientos. En ello estaremos, pues en ello creemos. Gracias por su amistad y enseñanzas, que ya echamos de menos.

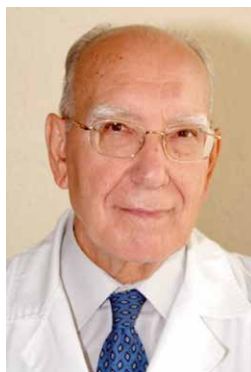
Profesor Jesús Argente Oliver

Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Infantil Universitario

Niño Jesús de Madrid

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España



Actualización bibliográfica

Evolución del patrón de resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en población pediátrica española: 2011-2022

Botija G, Barrio J, Martínez-Escribano B, Gallardo M, Urruzuno P, Alonso N, et al. Evolution of antibiotic resistance pattern of *Helicobacter pylori* in Spanish children: A 10-year multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jpn3.70123>.

Helicobacter pylori continúa siendo una infección prevalente en la edad pediátrica, especialmente en regiones con alta densidad de población o bajos recursos socioeconómicos. Aunque suele cursar de forma asintomática en niños, su erradicación está indicada en presencia de síntomas digestivos o antecedentes familiares de patología gástrica. La elección del tratamiento depende en gran medida de los patrones locales de resistencia a antibióticos. En los últimos años, se ha observado un aumento global en las tasas de resistencia, especialmente a claritromicina y metronidazol, lo que compromete la eficacia de los tratamientos empíricos convencionales. Este trabajo, liderado por un grupo español de gastroenterólogos pediátricos, aporta datos valiosos y actualizados sobre la evolución de estas resistencias en nuestro país.

Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en ocho hospitales españoles, en el que se analizaron 410 casos pediátricos de infección por *H. pylori* diagnosticados entre 2011 y 2022. Se incluyeron niños de entre 1 y 17 años, y se evaluaron las tasas de resistencia a claritromicina, metronidazol, amoxicilina, tetraciclina y levofloxacino, mediante cultivo y antibiograma. Los datos se agruparon en tres periodos para observar la evolución temporal y se recopilaron también variables clínicas, antecedentes de tratamiento y factores sociodemográficos relevantes.

Los resultados evidenciaron un preocupante incremento de la resistencia a claritromicina (del 27,6 % al 42,1 %) y a metronidazol

(del 35,6 % al 51,1 %) a lo largo de la década. Además, se observó un aumento de cepas con resistencia dual a ambos antibióticos, que alcanzaron el 23,5 % en el periodo más reciente. Por el contrario, las resistencias a amoxicilina, tetraciclina y levofloxacino se mantuvieron en niveles bajos. Las resistencias fueron más frecuentes en pacientes con tratamientos previos fallidos, con historia de uso reciente de antibióticos o procedentes de entornos urbanos. Estos hallazgos reflejan una presión antibiótica significativa en la población pediátrica española y destacan la importancia de conocer los patrones locales para ajustar los tratamientos.

Los autores subrayan la necesidad urgente de abandonar los tratamientos empíricos universales y avanzar hacia estrategias personalizadas, basadas en antibiogramas previos al inicio terapéutico. El estudio pone de manifiesto la importancia de implementar programas nacionales de vigilancia de resistencias en población pediátrica, algo especialmente relevante en nuestro entorno sanitario. La labor coordinada de este grupo español demuestra que la monitorización sistemática puede mejorar la eficacia de las terapias de erradicación y contribuir a frenar la expansión de cepas multirresistentes. Estos resultados deben ser tenidos en cuenta para actualizar protocolos y optimizar el abordaje clínico de la infección por *H. pylori* en niños en España.

Grupo de trabajo de Actualizaciones Bibliográficas de la SEPEAP



Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de Pediatría Integral.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de Pediatría Integral.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

CALENDARIO SALIDA NÚMEROS PEDIATRÍA INTEGRAL - Curso VIII (2025-2029)

Volumen XXIX - 2025

NÚMERO	TEMA	FECHA SALIDA Nº	FECHA FINAL test acreditación online
1 enero-febrero	Hepatología	28 febrero	30 junio 2025
2 marzo	Nutrición I	30 marzo	30 julio 2025
3 abril-mayo	Nutrición II	30 mayo	30 septiembre 2025
4 junio	Endocrinología I	30 junio	30 octubre 2025
5 julio-agosto	Endocrinología II	30 agosto	30 diciembre 2025
6 septiembre	Neurología I	30 septiembre	30 enero 2026
7 octubre-noviembre	Neurología II	30 noviembre	30 marzo 2026
8 diciembre	Vacunas	30 diciembre	30 abril 2026

Temas del próximo número

Volumen XXIX - 2025 - Número 6

“Neurología I”

1. Retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual
2. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
3. Diagnóstico precoz y seguimiento del trastorno del espectro autista
4. Lactante hipotónico
5. Trastornos de la marcha
6. Síndromes neurocutáneos



Aniversario

Pediatría Integral



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

39 CONGRESO NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA Y ATENCIÓN PRIMARIA, SEPEAP

IV CONGRESO INTERNACIONAL

HISPANO-LUSO DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA



Sevilla

16-18 OCTUBRE 2025

BARCELÓ SEVILLA CONVENTION CENTER



SECRETARÍA TÉCNICA

GRUPO PACIFICO
The power of meeting

Castelló, 128, 7ª Planta | 28006 Madrid
congresosepeap@pacifico-meetings.com
www.congresosepeap.org