

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario



Editorial

34 Congreso Nacional de la SEPEAP 182
M. Sampedro Campos

Temas de Formación Continuada (★)

Pubertad precoz y adelantada 183
F.J. Mejorado Molano, L. Soriano Guillén

Retraso puberal 191
J.I. Labarta Aizpún, M. Ferrer Lozano,
A. de Arriba Muñoz, M. Vara Callau

Talla baja idiopática y variantes normales de talla baja 208
J. Pozo Román

Obesidades en la infancia 220
G.Á. Martos-Moreno, J. Argente

© Regreso a las Bases

Pubertad normal 231
J. Pozo Román

© El Rincón del Residente

Imágenes en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico

**10 Cosas que deberías saber sobre...
la prevención de malaria en el niño viajero** 232
Con el fonendo en la mochila

The Corner 233

© De Interés Especial

**Trastorno de evitación y restricción de
la ingestión de alimentos en Pediatría:
un diagnóstico novedoso para una
entidad frecuente en la práctica clínica** 234
Y. Suspes Cruz, S. Orejarena Serrano

© Representación del niño en la pintura española

Blasco de Grañén y el dominio de la policromía 235
J. Fleta Zaragozano

Noticias 236

(★)





Directora Ejecutiva

Executive director

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD
Madrid

Subdirectores Ejecutivos

Deputy Executive Directors

J. de la Flor i Brú, MD
Barcelona

T. de la Calle Cabrera, MD
Salamanca

Jefe de Redacción

Managing Editor

J. Pozo Román, MD, PhD
Madrid

Consejo Editorial *Editorial Board*

S. Ammerman, MD
San Francisco (EE. UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD
República Dominicana

J. Campistol Plana, MD, PhD
Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD
Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD
París (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD
Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD
Lérida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD
Barcelona

M. García Boyano, MD
Madrid

V. García Nieto, MD, PhD
Canarias

F. García-Sala Viguer, MD
Valencia

A. Girard, MD, PhD
Argentina

D. Gómez de Andrés, MD, PhD
Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Madrid

J. López Ávila, MD, PhD
Salamanca

J.C. López Robledillo, MD, PhD
Madrid

F. López Sánchez, PhD
Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD
Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD
Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD
Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD
Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD
Madrid

P. Moleiro, MD
Portugal

F. Moraga Llop, MD, PhD
Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD
Madrid

J. Naranjo, MD, PhD
Ecuador

I. Noriega Echevarría, MD, PhD
Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD
Murcia

J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD
Salamanca

D. Rodríguez Álvarez, MD
Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD
Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD
Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD
Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD
Santiago de Compostela

F. Santos Simarro, MD, PhD
Madrid

T. Silber, MD, PhD
Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD
Londres (Inglaterra)

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor

† F. Prandi Farras

Presidente de Honor

J. del Pozo Machuca

Presidente

F. García-Sala Viguer

Vicepresidente

J. Pellegrini Belinchón

Secretario General

C. Coronel Rodríguez

Tesorero

A. Hernández Hernández

Presidente de la Fundación Prandi

M.Á. Learte Álvarez

Vocales

R. Mazas Raba

M.Á. Learte Álvarez

B. Aguirrezabalaga González

B. Pelegrin López

Director Fundador

J. del Pozo Machuca

Director de la WEB

J. López Ávila

Vocales Regionales

Andalucía occidental y Extremadura

B. González García-Mier

Andalucía oriental

J.M. González Pérez

Aragón, La Rioja y Soria

M.I. Lostal Gracia

Asturias-Cantabria-Castilla y León

M.M. Matilla Barba

Baleares

E. Verges Aguiló

Canarias. Las Palmas

G. Cabrera Roca

Canarias. Tenerife

I. Miguel Mitre

Castilla-La Mancha

J.A. González Mateos

Cataluña

J. de la Flor i Bru

Comunidad Valenciana

R. Mínguez Verdejo

Galicia

M. Sampedro Campos

Madrid

M. Villa Arranz

Murcia

Á. Casquet Barceló

Navarra

R. Pelach Paniker

Grupos de Trabajo (Coordinadores)

Actualizaciones Bibliográficas

F.J. López Ávila

Asma y Alergia

J. Pellegrini Belinchón

Dermatología

B. Pelegrin López

Docencia y MIR

O. González Calderón

Dolor

I. Manrique Martínez

Educación para la Salud y Hábitos de Vida Saludables

R. Mazas Raba

Gastroenterología y Nutrición

A. Hernández Hernández

Investigación y Calidad

V. Martínez Suárez

Neonatología y Lactancia Materna

J. Miranda Mallea y S. Martínez Arenas

Neurodesarrollo

A. García Ron

Pediatría Social

J. García Pérez

Profesional

A. Hernández Hernández

Simulación

L. Sánchez Santos

Sueño

R. Mínguez Verdejo

Técnicas Diagnósticas en A.P.

J. de la Flor i Brú

Vacunas

B. Aguirrezabalaga González



En portada

Diagrama microscópico de células adiposas (adipocitos) con núcleo de mitocondrias y triglicéridos como concepto de diagrama de anatomía aislado.

En la actualidad, debería emplearse el término "obesidades", ya que la base fisiopatológica de la acumulación excesiva de tejido adiposo, como manifestación fenotípica común, presenta una gran variabilidad interindividual. Por ello, es preciso individualizar el diagnóstico y tratamiento, tanto de la obesidad como de las comorbilidades asociadas.

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

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión 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. 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 tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica 10 números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se distribuye entre los pediatras de España directamente. SWETS es la Agencia Internacional de Suscripción elegida por la revista para su distribución mundial fuera de este área.

© 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 Convención 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, venta, 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 contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).

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 está impresa en papel libre de ácido. La política de los editores es utilizar siempre este papel, siguiendo los estándares ISO/DIS/9706, fabricado con pulpa libre de cloro procedente de bosques mantenidos.



Temas de Formación acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, integrada en el Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de los Profesionales Sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud. Enseñanza no reglada y sin carácter oficial. 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 más uno)
- 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

Summary



Editorial

34th National Congress of SEPEAP 182
M. Sampedro Campos

Topics on Continuous Training in Paediatrics (★)

Precocious and early puberty 183
F.J. Meorado Molano, L. Soriano Guillén

Delayed puberty 191
J.I. Labarta Aizpún, M. Ferrer Lozano,
A. de Arriba Muñoz, M. Vara Callau

Idiopathic short stature and short stature variants 208
J. Pozo Román

Childhood obesities 220
G.Á. Martos-Moreno, J. Argente

© Return to the Fundamentals

Normal puberty 231
J. Pozo Román

© The Resident's Corner

Images in Clinical Pediatrics. Make your diagnosis
10 things you should know about...
prevention of malaria in the traveling child
With the phonendoscope in the backpack 232

The Corner 233

© Of Special Interest

Avoidance and restriction disorder of food
ingestion in Pediatrics: a novel diagnosis
for a frequent entity in clinical practice 234
Y. Suspes Cruz, S. Orejarena Serrano

© Representation of children in Spanish painting

Blasco de Grañén and the mastery of polychromy 235
J. Fieta Zaragozaano

News 236

(★)



“ Cuando se publique esta carta, estaremos en la fase de desaceleración de la Pandemia de COVID-19, que estamos padeciendo en el mundo. Espero que no nos impida celebrar nuestro Congreso y que podamos reunirnos un año más, para saludarnos y poner en común nuestros conocimientos. En A Coruña os esperamos a todos con los brazos abiertos ”



M. Sampedro Campos

Pediatra de Atención Primaria. Presidente del XXXIV Congreso de la SEPEAP

Editorial

34 CONGRESO NACIONAL DE LA SEPEAP

Desde la Editorial de esta prestigiosa Revista, como Presidente del Comité Organizador, me dirijo a todos mis compañeros pediatras de España, en nombre propio y en nombre de los restantes miembros de los Comités Científico y Organizador, para animaros a asistir al XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, que se celebrará en A Coruña del 15 al 17 de Octubre de 2020.

Cuando la Junta Directiva de la SEPEAP me concedió el honor de organizar nuestro Congreso anual, una fuerte carga se posó sobre mi espalda. Pero, a ciencia de ser honrado, tal carga se va haciendo más liviana con el paso de los meses, y os explicaré porqué: la colaboración y orientación de la Junta Directiva, la labor del día a día, codo con codo, de mis compañeros de organización y, sobre todo, la gran disposición que he encontrado en todos los Ponentes, Moderadores y demás participantes en el organigrama del Congreso, me han hecho el camino más fácil.

Como reflejo en mi carta de bienvenida a los participantes, los gallegos somos gente hospitalaria y A Coruña es una ciudad con mucha historia, de gran belleza, que va a recibir por primera vez a nuestro colectivo de pediatras, pienso que os dejará un grato recuerdo. La sede del Congreso, en el Palexco, situado en plena dársena de barcos de recreo, se presenta como un marco precioso, que hará que los desplazamientos de los hoteles a la sede del Congreso, sean un agradable paseo recibiendo la brisa del mar.

Y pasemos a la parte científica, en la que hemos puesto todo nuestro interés para que sea un programa novedoso, que abarque importantes temas de actualidad, y pensamos que lo hemos conseguido. Para ello, contamos con los mejores Ponentes de toda España. Iniciamos nuestro Congreso con temas tan interesantes como Patología de sueño y asma. Talleres tan novedosos como Terapia con perros en niños con autismo; y otros no menos interesantes como: Niño diabético, Test de diagnóstico rápido en AP, Exantemas en la infancia, Ortopedia infantil, etc.

Mesas Redondas sobre patologías de gran prevalencia en nuestros niños, que tratan de Problemas psiquiátricos o de la Enfermedad celíaca.

Seminarios con profesionales de gran prestigio, que nos mostrarán los últimos avances en Vacunología, o en Seguimiento del recién nacido prematuro en Atención Primaria.

Encuentros con Expertos para que nos pongan al corriente de los últimos avances de la Pandemia de Coronavirus, que estamos sufriendo en la actualidad. Y que a 4 o 5 meses vista, cuando se celebre nuestro Congreso, tendremos muchos más datos que en este momento.

También tendremos temas del día a día, como Casos clínicos en Urgencias pediátricas o Endocrinología.

Y, por supuesto, el tiempo dedicado a nuestros Residentes de Pediatría, también se contempla, con una Mesa redonda dedicada a ellos y las Sesiones de Comunicaciones. Los Residentes son el futuro de la Pediatría y deben estar en primera fila siempre en nuestro Congreso.

Cuando se publique esta carta, estaremos en la fase de desaceleración de la Pandemia de COVID-19, que estamos padeciendo en el mundo.

Espero que no nos impida celebrar nuestro Congreso y que podamos reunirnos un año más, para saludarnos y poner en común nuestros conocimientos.

En A Coruña os esperamos a todos con los brazos abiertos para daros un abrazo y con los vientos de nuestros dos mares soplando para acariciaros la cara.

Posdata:

Como sabréis la gran mayoría, cuando se publique la Revista, se habrá trasladado el Congreso para Octubre de 2021 por la razón de todos conocida.

La SEPEAP, en octubre 2020, hará un Congreso virtual, que incluye algunos temas que estaban programados para el Congreso presencial, así que para 2021 incluiremos nuevos temas en nuestro programa, que espero os parezcan interesantes.

En 2021 y coincidiendo con Año Santo Compostelano, os seguiremos esperando con los brazos abiertos.

Pubertad precoz y adelantada

F.J. Mejorado Molano*, L. Soriano Guillén*

*Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Instituto de Investigación Biomédica-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid



Resumen

La pubertad es un momento clave entre la infancia y la edad adulta. El inicio precoz de la misma puede causar problemas emocionales y una menor talla adulta. Es preciso conocer los signos que nos indican una pubertad precoz y diferenciarlos de variantes de la normalidad, como la pubertad adelantada. El origen central e idiopático es la causa más frecuente, con un predominio claramente femenino. Entre las pruebas iniciales, destaca la edad ósea que puede ser solicitada por el pediatra de Atención Primaria. El tratamiento de elección son los análogos de hormona liberadora de gonadotropinas. Es importante un seguimiento estrecho en el centro de salud de ciertos grupos de riesgo, como las niñas obesas y las niñas con antecedente de adopción internacional.

Abstract

Puberty is a key step between childhood and adulthood. Its early onset can cause emotional problems and shorter adult height compared to target height. It is necessary to know the signs that indicate precocious puberty and differentiate them from normal variants such as early puberty. The most frequent is idiopathic central precocious puberty, predominantly in females. One of the most important initial tests is bone age that can be requested by the Primary Care Pediatrician. The main treatment are gonadotropin-releasing hormone analogues. In Primary Care, a close monitoring of certain risk groups such as obese girls and internationally adopted girls is very important.

Palabras clave: Pubertad precoz; Pubertad adelantada; Telarquia prematura aislada.

Key words: Precocious puberty; Early puberty; Premature thelarche.

Introducción

La pubertad precoz es aquella que se inicia antes de los ocho años en niñas y de los nueve años en niños.

La pubertad es un complejo proceso biológico de transición entre la infancia y la edad adulta, regulado por diferentes elementos, entre los que destacan: determinantes genéticos y diversos factores ambientales. Durante esta etapa, los niños y niñas desarrollarán importantes cambios corporales y conductuales para alcanzar la maduración de los caracteres sexuales secundarios, su talla adulta y la capacidad de reproducción⁽¹⁾.

En niñas, la pubertad se inicia con la aparición y progresión de **telarquia bilateral**, mientras que en los niños, viene marcada por el **aumento del volumen testicular** (≥ 4 ml). El rango de norma-

lidad de aparición de estos caracteres sexuales secundarios viene definido por criterios estadísticos, aconteciendo entre los ocho y trece años en niñas, y entre los nueve y catorce años en niños^(2,3).

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, se considera pubertad precoz aquella que se inicia **antes de los ocho años en niñas y de los nueve años en niños**^(4,5). En una situación intermedia nos encontraremos a una variante de la normalidad, como es la **pubertad adelantada**: aparición de caracteres sexuales secundarios entre los ocho y nueve años en niñas, y entre los nueve y diez años en niños.

Clasificación

La pubertad precoz se clasifica en tres tipos^(6,7) (Tabla I):

1. **Pubertad precoz central (PPC) o gonadotropín-dependiente:** aquella

en la que hay un aumento de hormona foliculo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) tras una activación precoz del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y la liberación de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas).

2. **Pubertad precoz periférica (PPP) o gonadotropín-independiente:** provocada por un aumento de esteroides sexuales sin objetivar elevación de FSH y LH, suprimiendo el eje sexual por retroalimentación negativa.

3. **Pubertad precoz mixta (PPM) o periférica secundariamente central:** se han descrito de manera anecdótica pacientes con PPP de larga evolución que, al ser tratados, frenan súbitamente la supresión del eje gonadal y este se activa con la liberación de GnRH.

Tabla I. Etiología de la pubertad precoz

<i>Pubertad precoz central</i>	<i>Pubertad precoz periférica</i>
<p>IDIOPÁTICA</p> <p>GENÉTICA</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mutaciones activantes de <i>KISS1R</i> – Mutaciones activantes de <i>KISS1</i> – Mutaciones inactivantes de <i>MKRN3</i> – Mutaciones inactivantes <i>DLK1</i> – Alteraciones cromosómicas <p>PATOLOGÍA ENDOCRANEAL</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hamartoma hipotalámico – Otras anomalías congénitas: <ul style="list-style-type: none"> • Quiste aracnoideo • Hidrocefalia • Displasia septo-óptica • Malformación de Chiari • Mielomeningocele – Tumores del Sistema Nervioso Central: <ul style="list-style-type: none"> • Glioma • Ependimoma • Astrocitoma • Pinealoma • Germinoma • Craneofaringioma – Traumatismo craneoencefálico – Radioterapia – Hemorragia intracraneal – Enfermedad granulomatosa – Infección del Sistema Nervioso Central – Parálisis cerebral secundaria a encefalopatía hipóxico-isquémica en el periodo neonatal 	<p>GENÉTICA</p> <ul style="list-style-type: none"> – Niñas <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de McCune-Albright – Niños <ul style="list-style-type: none"> • Testotoxicosis • Hiperplasia suprarrenal congénita • Hipoplasia suprarrenal congénita por mutación del gen <i>NROB1</i> • Síndrome de McCune-Albright (excepcional) <p>ADQUIRIDA</p> <ul style="list-style-type: none"> – Niñas <ul style="list-style-type: none"> • Quistes ováricos • Tumores ováricos • Tumores de la glándula suprarrenal que secreten estrógenos • Ingesta o contacto accidental con esteroides sexuales – Niños <ul style="list-style-type: none"> • Tumores testiculares (células de Leydig) • Tumores de la glándula suprarrenal • Tumores germinales secretores de β-HCG • Ingesta o contacto accidental con esteroides sexuales

Epidemiología

La pubertad precoz es una enfermedad con baja prevalencia y de predominio femenino. La gran mayoría de los casos se corresponden a pubertad precoz central.

Dentro de los tipos de pubertad precoz, se estima que la PPC constituye más del 95% de los casos frente a menos del 5% de la PPP. A su vez, dentro de la PPC, la prevalencia de patología endocraneal es claramente superior en los niños que en las niñas.

La PPC es una enfermedad relativamente rara, con una prevalencia estimada de un 0,1% y una incidencia de aproximadamente 6 casos por millón de personas y año, con un claro predominio femenino (10-25:1). Así, en los últimos años, se ha descrito un aumento notable de la incidencia anual en niñas, llegando a 25-50 casos por 100.000 niñas/año.

Finalmente, conviene puntualizar que las niñas con antecedente de adopción internacional presentan un riesgo notablemente más elevado de desarrollar PPC que las niñas de su entorno^(6,7).

Comorbilidades

La consecuencia más frecuentemente asociada a la pubertad precoz es la pérdida de potencial de talla adulta secundaria a una aceleración del ritmo de crecimiento, adelanto de maduración ósea y cierre prematuro del cartílago de crecimiento. A partir de diferentes series históricas de pacientes con PPC sin tratamiento médico, se ha conocido que la talla final alcanzada por niñas era de 145-154 cm y en niños de 150-156 cm⁽⁸⁾.

En el ámbito social y psicológico, la mayoría de estudios han sido realizados en niñas y tienen una naturaleza retrospectiva, describiéndose **problemas conductuales y emocionales** que aumentan: riesgo de actividad sexual temprana, consumo de drogas y trastornos de la conducta alimentaria⁽⁹⁾.

Por último, el adelanto puberal en niñas se ha relacionado a largo plazo con un **aumento de la prevalencia de obesidad y del riesgo cardiovascular**, así como mayor incidencia de **cáncer de mama**⁽⁹⁾.

Etiopatogenia

Pubertad precoz central

La más frecuente es la idiopática, pero en los últimos años, se han descubierto causas genéticas, como la alteración en el gen *MKRN3*. El hamartoma hipotalámico es la causa endocraneal más frecuente.

En la mayoría de los casos, es de origen idiopático, sobre todo en el sexo femenino. No obstante, en los últimos años, se han descubierto nuevas alteraciones moleculares que podrían explicar casos que anteriormente se hubieran catalogado de idiopáticos, más aún si existe agregación familiar. Las causas de PPC son las siguientes:

- **Genéticas:**
 - **Gen del receptor de kipeptina (*KISS1R*):** mutación activante en heterocigosis, descrita en una única paciente adoptada en 2008⁽¹⁰⁾.
 - **Gen de kipeptina (*KISS1*):** alteraciones moleculares activantes de este gen en heterocigosis descritas en 2010, en tres pacientes. Actualmente, se consideran variantes de significado incierto⁽¹¹⁾.
 - **Gen “makorin ring finger protein 3” (*MKRN3*):** mutaciones inactivantes en heterocigosis. Desde la primera publicación, en el año 2013, se ha convertido en la principal causa genética de PPC idiopática (PPCI), explicando el 33-46% de los casos familiares y el 0,4-5% de los casos esporádicos. Se localiza en la región crítica del síndrome de Prader-Willi (15q11-q13) y tiene **impronta genómica materna**; así, el gen proveniente del alelo materno no se expresa, por lo que las mutaciones heredadas del padre son las causantes de PPC⁽¹²⁾.
 - **Gen “delta-like noncanonical notch ligand 1” (*DLK1*):** en 2017, se describió por primera vez una delección de este gen era causante de PPCI en cuatro niñas de la misma familia. La abuela paterna presentaba la misma mutación. Al igual que lo anteriormente descrito en *MKRN3*, este gen también presenta un fenómeno de impronta materna. Además, se relaciona con mayor prevalencia de obesidad⁽¹³⁾.

- **Patología endocraneal:** existe gran diferencia entre sexos, ya que en varones, puede explicar entre el 30-70% de los casos, frente al 10% en niñas⁽¹⁴⁾.
 - **Hamartoma hipotalámico:** causa orgánica más frecuente. Se trata de una lesión congénita benigna, no neoplásica, que suele situarse en la base del tercer ventrículo. La pubertad precoz suele manifestarse antes de los cuatro años y puede asociarse a crisis epilépticas gelásticas (risa inapropiada).
 - Tumores del sistema nervioso central como: gliomas, ependimomas y astrocitomas.
 - Malformaciones del sistema nervioso central como: quistes e hidrocefalia, entre otros.
 - Traumatismo craneoencefálico.

Pubertad precoz periférica

Los tumores secretores de esteroides sexuales o β -HCG pueden ser causantes de PPP^(7,15).

Causas genéticas

- **Síndrome de McCune-Albright (SMA):** se caracteriza por la tríada de: pubertad precoz, manchas café con leche y displasia ósea. Además, puede asociar otros trastornos endocrinos. Este síndrome es producido por mutaciones activadoras somáticas postcigóticas en el gen *GNAS*, que codifica la subunidad α de la proteína G de membrana (20q13.32). Las mutaciones son heterocigotas y, por tanto, pueden aparecer en el alelo materno, alelo paterno o ser *de novo*.
- **Testotoxicosis o pubertad precoz familiar del varón:** debido a una mutación activante del receptor de LH (*LHR*) que se hereda de forma autosómica dominante. Entre el primer y cuarto año de vida, puede objetivarse la aparición de pubarquia y alargamiento del tamaño del pene, junto con incremento de la velocidad de crecimiento y unos valores sanguíneos de testosterona anormalmente elevados para la edad. A diferencia de otros cuadros de PPP en el niño, en esta patología existe un aumento del volumen testicular

bilateral, pudiendo hacer sospechar en un primer momento, que se trata de una PPC. Por ello, los antecedentes familiares van a resultar de suma utilidad.

- **Hiperplasia suprarrenal congénita:** en niños, tanto en la forma clásica como la de presentación tardía, se manifiesta por la aparición de pubarquia/axilarquia e incremento del pene, pero no del tamaño testicular, junto a aceleración del crecimiento y adelanto de la edad ósea. En niñas, suele presentarse con signos de adrenarquia precoz sin telarquia, por lo que inicialmente no entraría en el diagnóstico diferencial de pubertad precoz.
- **Hipoplasia suprarrenal congénita por mutación del gen *NROB1* (antiguo *DAX1*):** las mutaciones en este gen pueden manifestarse como un efecto dual relativo al desarrollo puberal. Aparte de insuficiencia suprarrenal, en la adolescencia o en la etapa adulta, se manifiesta como hipogonadismo hipogonadotrofo. No obstante, se han descrito casos en la infancia causantes de pubertad precoz de origen testicular.

Causas adquiridas

- **Patología tumoral:** en niñas, pueden existir tumores secretores de estrógenos en ovarios y, en menor medida, en la glándula suprarrenal. En este último caso, generalmente se tratará de tumores de secreción mixta (andrógenos y estrógenos). Además, los quistes ováricos funcionales benignos también pueden comportarse de esta manera. Por otra parte, en el caso de los niños, debemos descartar tumores secretores de andrógenos en testículo (tumores de células de Leydig) o en la glándula suprarrenal. La hormona gonadotropina coriónica humana (β -HCG) tiene una acción parecida a la LH sobre el testículo, por lo que tumores germinales secretores de β -HCG (hígado, cerebro, mediastino, gónadas) pueden provocar una PPP por un aumento en la síntesis de testosterona.
- De forma excepcional, se han documentado casos de ingesta o contacto accidental con esteroides sexuales.

Pubertad adelantada

Es una variante de la normalidad, donde los niños y niñas presentan un desarrollo y crecimiento acelerados desde la infancia, alcanzando generalmente una talla final normal.

La pubertad adelantada, mucho más frecuente entre las niñas, es aquella que se inicia **entre los ocho y nueve años en niñas, y entre los nueve y diez años en niños**, por tanto, dentro de los límites inferiores de la normalidad.

Estos niños y niñas presentan, desde edades tempranas, un crecimiento acelerado que se manifiesta por una talla por encima de su talla genética y un desarrollo temprano de los caracteres sexuales secundarios. Dentro de su entorno escolar, son niños y niñas que destacan generalmente por su altura. Finalmente, suelen alcanzar una talla final acorde con su talla genética, pero antes que los demás. En otras palabras, dejan de crecer antes que la mayoría de niños de su edad. De esta forma, conviene preparar a las familias sobre la evolución anteriormente comentada. Este punto es muy relevante a la hora de hablar con las familias, ya que estos niños y niñas no se benefician de ningún tratamiento frenador de la pubertad. En suma, se considera una **variante de la normalidad**⁽¹⁾.

Aproximación diagnóstica

En niñas, la telarquia debe ser bilateral y progresiva, a diferencia de la telarquia prematura aislada. En niños, es importante la exploración genital para descartar una asimetría testicular y posible tumor⁽¹⁵⁾ (Tablas II y III).

Anamnesis

- **Niñas:** el rasgo fundamental es la presencia de **telarquia antes de los ocho años**. Esta debe ser **bilateral y progresiva**, a diferencia de una variante de la normalidad como es la telarquia prematura aislada, que suele ser unilateral y fluctuante, sin cambios en la pigmentación de la areola. Junto a la telarquia bilateral y progresiva, acontece un aumento en la velocidad de crecimiento y aceleración de la edad ósea. Tampoco es raro encontrar inicio de pubarquia

Tabla II. Aproximación diagnóstica en la pubertad precoz (PP)

Anamnesis

- **Historia previa**
 - Niñas: tiempo de evolución de telarquia, uni/bilateral, progresiva/fluctuante
 - Niños: tiempo de evolución del incremento del tamaño testicular y/o pene
 - Aparición de pubarquia y/o axilarquia
 - Gráficas de crecimiento
 - Síntomas de hipertensión craneal (cefalea, vómitos, alteraciones visuales)
- **Antecedentes personales**
 - Curso del embarazo y tipo de parto
 - Antropometría perinatal
 - Enfermedades previas
 - Tratamientos crónicos
- **Antecedentes familiares**
 - Madre: talla y edad menarquia
 - Padre: talla y desarrollo puberal
 - Casos familiares de pubertad precoz

Examen físico

- **Datos antropométricos**
 - Peso y talla (valor absoluto y Z-score)
 - IMC (valor absoluto y Z-score)
 - Velocidad de crecimiento (cm/año y Z-score)
- **Estadio puberal de Tanner**
 - Grado de telarquia, coloración de areolas y molestias locales
 - Tamaño y simetría de testículos
 - Grado de pubarquia/axilarquia
- **Lesiones cutáneas**
 - Manchas café con leche
 - Estrías
 - Acné
 - Exceso de vello corporal
- **Exploración abdominal**
- **Examen neurológico y fondo de ojo**

Pruebas complementarias

- **Estudios de imagen**
 - Radiografía de mano-muñeca izquierda (edad ósea)
 - Ecografía testicular
 - Ecografía abdominopélvica
 - RM craneal
- **Estudios hormonales**
 - Test de estímulo con LHRH
 - Valores sanguíneos de testosterona
 - Valores sanguíneos de 17-β-estradiol
- **Estudios genéticos**
 - **PP Central**
 - a.Gen *MKRN3* (casos familiares)
 - b.CGH-arrays (cuadro sindrómico)
 - **PP Periférica**
 - a.Gen *GNAS* (Síndrome de McCune-Albright)
 - b.Gen *LHR* (testotoxicosis)

Tabla III. Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz

Pubertad adelantada

- Variante de la normalidad
- Aparición de caracteres sexuales secundarios junto a aceleración de la velocidad de crecimiento y maduración ósea:
 - Entre los ocho y nueve años en niñas
 - Entre los nueve y diez años en niños
- Crecimiento y desarrollo acelerados desde edades tempranas
- Generalmente, talla final acorde a la genética

Telarquia prematura aislada

- Variante de la normalidad
- Aparición de telarquia antes de los ocho años
- Más frecuente en menores de dos años
- Suele ser fluctuante sin cambios en la pigmentación de la areola
- No se acompaña de pubarquia ni axilarquia
- Velocidad de crecimiento normal
- No suele acompañarse de un adelanto significativo de la edad ósea
- Tendencia a regresión espontánea, particularmente las que comienzan antes de los dos años
- Pronóstico de talla final acorde a la genética

Adrenarquia prematura idiopática

- Variante de la normalidad
- Aparición de vello púbico y/o axilar y/o incremento del olor corporal:
 - Antes de los ocho años en niñas
 - Antes de los nueve años en niños
- Niñas: sin telarquia
- Niños: sin aumento del tamaño testicular
- Mucho más frecuente entre las niñas
- Diagnóstico de exclusión:
 - Test de ACTH normal (descartando hiperplasia suprarrenal congénita)
 - Ecografía abdominopélvica y andrógenos basales normales (descartando patología tumoral)
- Presentan cierto adelanto puberal alcanzando talla final acorde a la genética

y/o axilarquia, normalmente tras la telarquia. La aparición de vello púbico o axilar sin otros datos de virilización ni telarquia, nos indican adrenarquia prematura y no una pubertad precoz⁽¹⁶⁾.

- **Niños:** necesitamos interrogar sobre el aumento del tamaño testicular y de las bolsas escrotales, incremento del pene y/o aparición de vello púbico o axilar antes de los 9 años. La evolución de estos signos se acompaña de un aumento de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea.
- En ambos sexos, resulta de suma importancia interrogar sobre sintomatología sugerente de hipertensión intracraneal como: cefalea, vómitos o alteraciones de la agudeza visual.

Además, deben recogerse datos perinatales y analizar la evolución ponderoestatural en las gráficas de referencia. Además, preguntaremos sobre el posible contacto con fármacos que contengan esteroides sexuales.

- Información sobre la talla de los padres y el desarrollo de su pubertad, así como de familiares cercanos por el carácter genético y de agrupación familiar de algún tipo de PPC, como se ha descrito anteriormente.

Examen físico

- **Niñas:** comprobar la existencia de telarquia mediante inspección y palpación. Constatar si es uni o bilateral. En ocasiones, es difícil diferen-

ciar entre la presencia de una verdadera telarquia o adipomastia, por lo que los cambios en la pigmentación areolar o aumento de la sensibilidad local pueden sernos de utilidad.

- **Niños:** la exploración genital mediante palpación, debe centrar nuestra atención. En primer lugar, para descartar la presencia de asimetría testicular, sugerente de patología tumoral. Además, un volumen testicular superior o igual a 4 ml nos debe hacer sospechar PPC, mientras que un volumen inferior a 4 ml indica un posible origen periférico.
- En niños y niñas, se recogerán los datos antropométricos, tanto en valor absoluto como en *Z-score*, y se calculará el índice de masa corporal (IMC) para valorar el estado nutricional. Mediante inspección, hay que prestar especial atención a la presencia de estigmas cutáneos, como manchas café con leche, y la existencia de vello púbico y/o axilar. La palpación del abdomen es importante para descartar masas abdominales y una exploración neurológica, junto a un fondo de ojo, es útil para descartar patología intracraneal.

Pruebas complementarias

La edad ósea es la prueba a realizar de entrada ante una sospecha de pubertad precoz. El test de estímulo con LHRH sigue siendo la prueba fundamental para estudiar una activación central de la pubertad (14,15,17).

Estudios de imagen

- **Radiografía de mano-muñeca izquierda:** suele realizarse de entrada a todos los pacientes con sospecha de pubertad precoz, para calcular la edad ósea que suele tener una aceleración marcada. Pese a lo extendido de su uso, esta prueba tiene ciertas limitaciones: se basa en la comparación de una serie de imágenes editadas hace décadas que podrían no representar a la población actual, así como una importante variabilidad intra e interobservador. También se utiliza, no en pocas ocasiones, para la predicción de talla final. Sobre este último particular, conviene aclarar que el intervalo de confianza al 95% de dicha predicción es de aproximadamente +/- 6 cm.

- **Ecografía testicular:** de obligada realización en niños con asimetría testicular, para descartar patología tumoral.
- **Ecografía abdominopélvica:** a día de hoy, presenta un doble uso. Así, ayuda a descartar patología tumoral suprarrenal y ovárica, causantes de PPP. Además, permite valorar signos de impregnación estrogénica, tales como: incremento del tamaño y volumen uterino, relación *fundus/cérvix*, presencia de línea endometrial y volumen ovárico.
- **Resonancia magnética craneal:** útil para descartar patología intracraneal.

Estudios hormonales

- En los últimos años, se han desarrollado distintas técnicas de laboratorio que utilizan anticuerpos monoclonales, permitiendo disminuir el punto de corte de determinación de hormona luteinizante (LH). Por ello, algunos autores han propuesto el uso de LH basal como método diagnóstico para diferenciar entre PPC y PPP. No obstante, a día de hoy, el **test de estímulo con LHRH** (hormona liberadora de gonadotropinas) a una dosis de 100 µg/m² por vía intravenosa, sigue siendo la referencia para este cometido. El punto de corte de LH a partir del cual se confirma un origen central, oscila entre 5 y 8 UI/l, según los autores consultados; en pacientes menores de 2 años, el punto de corte se sitúa en 10 UI/l.
- En el niño, resulta de suma utilidad el uso de testosterona, puesto que valores por encima de 0,5 ng/ml sugieren una activación temprana de la pubertad. Por el contrario, en niñas, el uso de 17-β-estradiol presenta poca ayuda por su escasa sensibilidad.

Estudios genéticos

- **Pubertad precoz central:** ante una PPCI con varios casos familiares, se recomienda el estudio del gen *MKRN3*. Si este resulta negativo y hay elevada prevalencia de obesidad, podemos considerar el estudio del gen *DLK1*. Si nos encontramos ante un cuadro sindrómico sin etiquetar, en el cual la pubertad precoz se asocia a otras alteraciones como

cardiopatía o retraso mental, sería aconsejable realizar un CGH-arrays (hibridación genómica comparada).

- **Pubertad precoz periférica:** si sospechamos un caso de síndrome de McCune-Albright, se debería realizar un estudio pareado de mutaciones en el gen *GNAS* de muestras procedentes de sangre periférica y de tejidos afectos, como la piel y ovario. En un niño con sospecha de testotoxicosis, habría que estudiar el gen del receptor de hormona luteinizante (*LHR*).

Tratamiento

En la PPC, los análogos de GnRH son los fármacos de elección^(7,14,15,17).

Pubertad precoz central

Se utilizan **análogos de hormona liberadora de gonadotropinas** (análogos de GnRH). Estos compuestos estimulan continuamente las células gonadotropas hipofisarias, provocando su desensibilización (“*down-regulation*”) y logrando disminuir la secreción de LH y FSH.

Estos preparados se vienen utilizando desde hace más de tres décadas y han sido comercializados con diferentes formas de administración y posología. La evidencia de un gran número de series clínicas con datos a talla adulta, muestra el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la talla final en niñas, particularmente menores de seis años con PPC. Conviene señalar que, por motivos éticos, no se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados. Además, los datos disponibles sobre niños son muy escasos. Teniendo en cuenta esta evidencia científica, la indicación de tratamiento con análogos de GnRH se **sugeriría** en:

- Niños menores de nueve años.
- Niñas menores de seis años, ya que en este grupo de edad es donde el beneficio es claramente mayor a talla adulta.
- Individualizar el inicio de tratamiento en niñas entre seis y ocho años, teniendo en cuenta: pronóstico de talla adulta con respecto a la talla genética, la maduración psicosocial de la paciente, la predicción de edad de aparición de la menarquia y la opinión de los padres. En el caso de

adopción, estas niñas suelen presentar problemas de adaptación social que podrían verse perjudicadas por un marcado adelanto puberal.

No existe unanimidad científica sobre el momento más apropiado para **finalizar el tratamiento**. Parece evidente que prolongarlo en exceso podría empeorar las expectativas de talla final al minimizar el crecimiento residual tras su finalización. Conociendo que la media de aparición de la menarquía tras la retirada del fármaco se aproxima a los 12 meses, se sugiere plantear la retirada de los análogos de GnRH en las niñas a partir de los 10 años de edad cronológica. Por añadidura, se aconseja no continuar con dicha terapia más allá de los 12 años de edad cronológica en niños.

En Europa, el análogo de GnRH con el que se tiene mayor experiencia es la **triptorelina intramuscular en forma depot mensual**, a dosis de 80-120 µg/kg. En los últimos años, se vienen desarrollando varios estudios pilotos con otros fármacos, tales como: acetato de leuprolide trimestral, triptorelina semestral o implantes subcutáneos de histerelina anuales. Hasta el momento, no disponemos de datos a talla adulta y el coste de los mismos es elevado.

Los **efectos secundarios** del tratamiento son escasos y, en general, se tratan de reacciones locales en la zona de inyección, como eritema o celulitis, o reacciones urticariales. En niñas, se han descrito síntomas similares a la menopausia (calor, rubor, cambios de humor) y sangrado vaginal en el primer mes de tratamiento. Además, algunos autores han señalado un aumento del índice de masa corporal a largo plazo y hay dudas sobre mayor incidencia de síndrome de ovario poliquístico. El efecto sobre la densidad mineral ósea es transitorio y la fertilidad futura no parece estar afectada.

Pubertad precoz periférica

A diferencia de lo que ocurre en la PPC, los datos procedentes de la literatura científica son escasos por la baja frecuencia de los casos. Además, la mayoría de estudios publicados corresponden a grupos reducidos de pacientes, sin grupo control, en los que no en todos se dispone de datos sobre la talla final.

- **Síndrome de McCune-Albright:** se emplean fármacos como inhibidores de la aromatasas o inhibidores del receptor de estrógenos. Además, precisan con cierta frecuencia el uso de análogos de GnRH, al constatarse una activación central de la pubertad (PP mixta).
- **Testotoxicosis:**
 - Inhibidor de la síntesis de testosterona, como ketoconazol.
 - Inhibidor de receptor de andrógenos junto a inhibidor de aromatasas de última generación.

Función del pediatra de Atención Primaria

- **Conocer los datos de sospecha** de una pubertad de inicio precoz y derivar a la consulta de Endocrinología infantil. Al mismo tiempo, puede solicitar una **edad ósea** del paciente para su valoración en la primera consulta del hospital. Asimismo, resulta de sumo interés aportar los datos de la evolución del peso y talla de, al menos, los dos últimos años.
- En la situación concreta de un niño con asimetría testicular, sería aconsejable la solicitud de una ecografía testicular urgente desde la propia consulta del pediatra de Atención Primaria.
- Más de dos casos de PPCI en la misma familia: derivar para realizar el estudio genético del gen **MKRN3** de los casos índices y, si este resulta positivo, extenderlo a los niños y niñas prepuberales de la familia para que, en el caso de confirmarse, seguir estrechamente su desarrollo y seguimiento en consultas de Endocrinología infantil.
- **Prevención de grupos de riesgo** con un seguimiento estrecho de la aparición temprana de caracteres sexuales secundarios, especialmente en niñas:
 - **Obesidad:** instaurar medidas dietéticas y conductuales para alcanzar un normopeso en la etapa prepuberal, sobre todo, entre los seis y ocho años^(18,19).
 - Niñas procedentes de adopción internacional: tratar de conseguir una ganancia ponderal progresiva y no excesivamente rápida tras la llegada al país de acogida⁽²⁰⁾.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Soriano-Guillén L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. *Pediatr Integr*. 2015; XIX(6): 380-8.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 291-303.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 13-24.
- 4.** Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2366-77.
- 5.*** Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 265-74.
- 6.** Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty: epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 336.e1-e13.
- 7.** Soriano-Guillén L, Argente J. Peripheral precocious puberty: clinical, diagnostic and therapeutic principles. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76: 229.e1-10.
- 8.** Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod. Update* 2004; 10: 135-47.
- 9.** Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics*. 2008; 121: S218-30.
10. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-Activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 709-15.
11. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2276-80.
- 12.** Macedo DB, Silveira LF, Bessa DS, Brito VN, Latronico AC. Sexual Precocity-Genetic Bases of Central Precocious Puberty and Autonomous Gonadal Activation. *Endocr Dev*. 2016; 29: 50-71.
- 13.** Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, et al. Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 1557-67.
- 14.*** Soriano-Guillén L, Argente J. Central Precocious Puberty, Functional and Tumor-Related. *Best Pract Res Clinical Endocrinol Metab*. 2019. doi.org/10.1016/j.beem.2019.01.003.
- 15.*** Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad Precoz. Disponible en: IV Edición Manual de Pediatría Profesor Manuel Cruz. Madrid: Ergon S.A.; 2019. p. 798-803.

- 16.** Gavela-Pérez T, Mejorado Molano FJ, Soriano-Guillén L. Adrenarquia Prematura. *Adolescercere*. 2017; V(3): 31-42.
- 17.** Soriano-Guillén L, Sarafoglou K, Argente J. Precocious puberty. *Precocious puberty*. En: *Textbook Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism, 2nd Edition*. Editors: Sarafoglou K, Hoffmann G, Roth R. Cenveo Publisher. 2017; p. 643-61.
- 18.** Soriano-Guillén L, Martínez-Villanueva J, Gavela-Pérez T, Corredor-Andrés B, Muñoz-Calvo M. Alteraciones nutricionales y endocrinológicas del adolescente. *Medicine*. 2018; 12: 3553-623.
- 19.** Gavela-Pérez T, Garcés C, Navarro-Sánchez P, López Villanueva L, Soriano-Guillén L. Earlier menarcheal age in Spanish girls is related with an increase in body mass index between pre-pubertal school age and adolescence. *Pediatr Obes*. 2015; 10: 410-5.
- 20.** Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4305-13.
- precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 265-74.
- Artículo de revisión sobre el tema, por parte de autores expertos con un especial desarrollo del enfoque diagnóstico y los distintos puntos de corte del test de LHRH, entre varios grupos de estudio.
- Soriano-Guillén L, Argente J. Central Precocious Puberty, Functional and Tumor-Related. *Best Pract Res Clinical Endocrinol Metab*. 2019. doi.org/10.1016/j.beem.2019.01.003.
- Artículo de revisión reciente, donde destacan imágenes de patologías causantes de pubertad precoz central, así como imágenes ecográficas abdominopélvicas de los signos que podemos encontrar en la misma.

Bibliografía recomendada

- Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central

Caso clínico

Niña de 2 años y 10 meses derivada por su pediatra a la consulta de Endocrinología Infantil para valoración de telarquia fluctuante desde los 2 años y 4 meses. No se ha objetivado presencia de pubarquia ni axilarquia.

En el domicilio no existen fármacos que contengan esteroides sexuales.

No se aportan gráficas de crecimiento. Según nos informan los padres, aparentemente no han notado incremento de la velocidad de crecimiento. Aporta edad ósea (EO) solicitada desde su centro de salud que corresponde a tres años.

Antecedentes familiares

Madre: talla 160 cm y menarquia a los 11 años. Padre: talla 189 cm y desarrollo puberal normal. Sin otros casos familiares de pubertad precoz. Talla genética: 168 +/- 5 cm (percentil 90).

Antecedentes personales

Embarazo controlado sin incidencias. Parto eutócico a las 39 semanas, Apgar 9/10. PRN: 3.500 gramos (p50-75); LRN: 49 cm (p50-75). Periodo neonatal sin incidencias. Lactancia materna hasta los 10 meses. Diversificación alimentaria reglada y bien tolerada. Sin alergias ni ingresos previos.

Exploración física a los 2 años 10 meses

Peso: 15,2 kg (p75-90); talla: 98 cm (p90-97); IMC: 15,82 (p25-50). Fenotipo normal. No se palpa bocio. Sin lesiones cutáneas reseñables. Abdomen: sin visceromegalias ni distensión abdominal. Genitales externos femeninos normoconfigurados.

Estadio puberal Tanner I (telarquia izquierda 1 x 1 cm, telarquia derecha 1,5 x 2 cm, sin molestias locales ni cambios en la pigmentación de la areola, sin pubarquia ni axilarquia).

Pruebas complementarias

Se realiza una ecografía abdominopélvica con parámetros prepuberales: útero de 28 mm de diámetro, sin línea endometrial visible, relación cuello/fundus de 1.

Evolución

La sospecha diagnóstica inicial fue de telarquia prematura aislada sustentada en: telarquia no progresiva sin cambios en la pigmentación de la areola, EO acorde con la edad cronológica, talla acorde con talla genética y datos prepuberales en la ecografía pélvica. Se decide seguimiento clínico.

En los siguientes meses, se objetiva aumento progresivo de la telarquia, así como de la velocidad de crecimiento (8 cm en 7 meses). Ante estos hallazgos, se solicita una nueva radiografía de mano-muñeca izquierda que muestra una EO de 5 años para una EC de 3 años y 6 meses. Con estos datos, se realiza el siguiente estudio hormonal:

- 17-β-estradiol de 43,7 pg/ml (<11).
- Test de LHRH: LH basal 1,3 y pico de 72,5 UI/L.

Con estos hallazgos, se confirma una activación central de la pubertad, motivo por el que se realiza una RM craneal que resulta normal.

Con el diagnóstico de PPCI, se inicia tratamiento con análogos de GnRH, frenando la progresión de la pubertad y logrando desaceleración de la velocidad de crecimiento en los siguientes meses.



Cuestionario de Acreditación

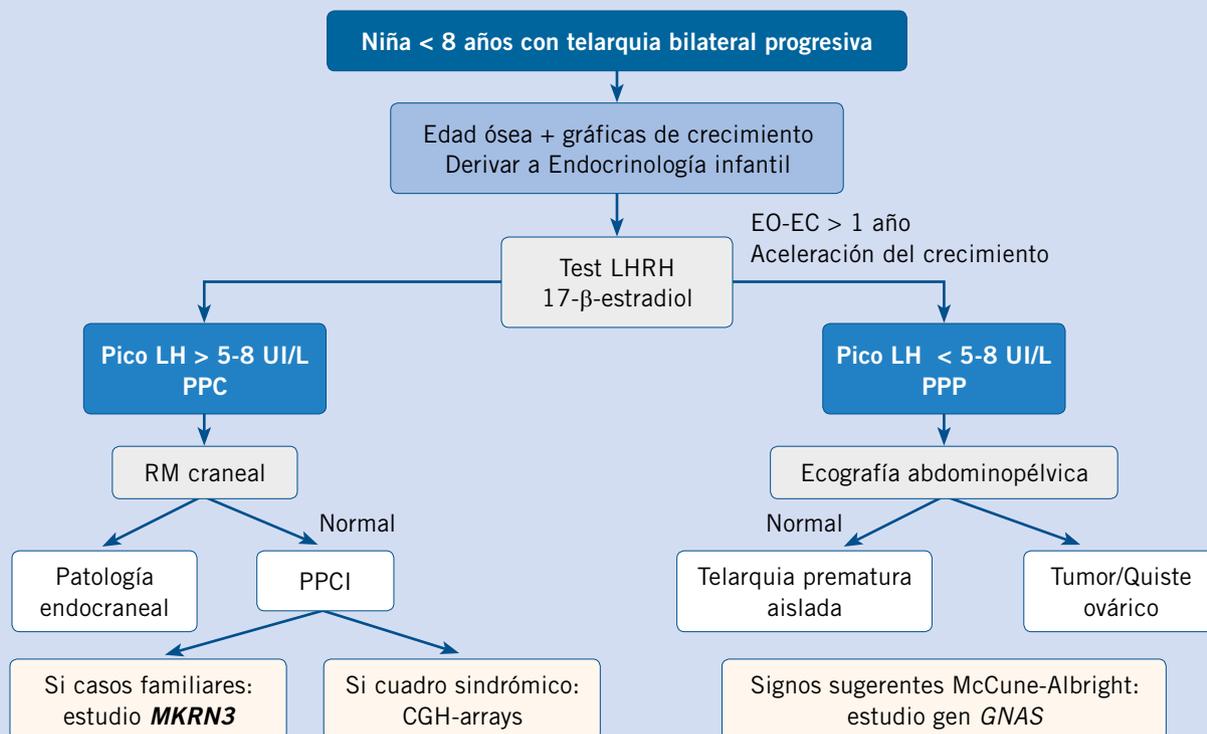
Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatríaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

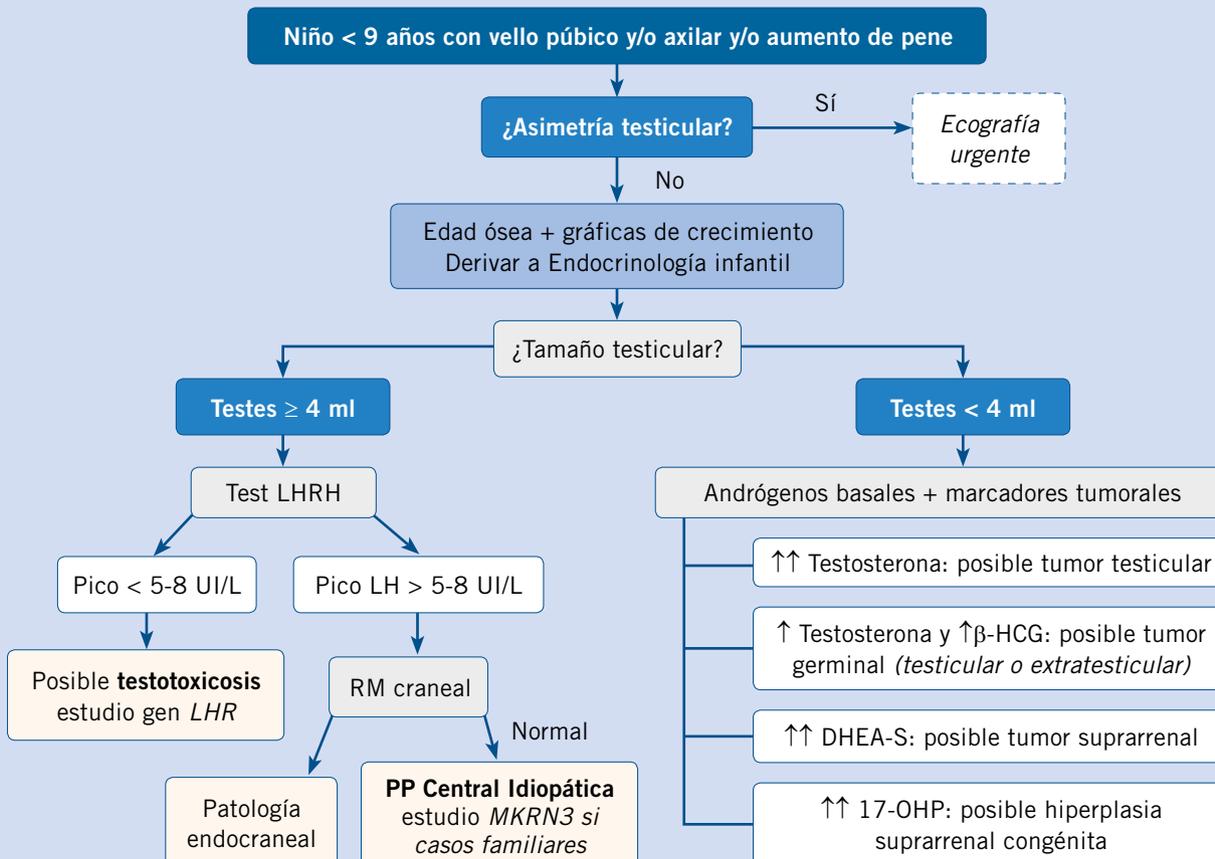
continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Algoritmo 1. Diagnóstico de pubertad precoz (PP) en niñas



EO: edad ósea; EC: edad cronológica; PPC: PP Central; PPCI: PP Central Idiopática; PPP: PP periférica.

Algoritmo 2. Diagnóstico de pubertad precoz (PP) en niños





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 85% 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".

Pubertad precoz y adelantada

1. Respecto a la pubertad adelantada, señale la opción FALSA:

- Es una variante de la normalidad.
- Los niños/as suelen alcanzar una talla final acorde a la genética.
- En la infancia, siempre tienen un crecimiento y desarrollo igual a los de su misma edad.
- En niñas, acontece entre los ocho y nueve años de edad.
- No se benefician de ningún tratamiento frenador de la pubertad.

2. Respecto a la pubertad precoz central (PPC), señale la opción CORRECTA:

- Es más frecuente en niñas que en niños.
- La patología endocraneal es la causa más frecuente en niñas.
- Actualmente, la principal causa genética de PPCI Idiopática es la delección en el gen *DLK1*.
- El eje hipotálamo-hipófisis-gónadas está suprimido.
- Las niñas con antecedente de adopción internacional no tienen mayor riesgo de desarrollar una PPC que las de su entorno.

3. Respecto a la pubertad precoz periférica (PPP), señale la opción FALSA:

- Existe una retroalimentación negativa y supresión del eje sexual.
- Existe una elevación sanguínea de FSH y LH.
- El síndrome de McCune-Albright se caracteriza por la tríada de: pubertad precoz,

manchas café con leche y displasia ósea fibrosa.

- En el varón, una de las causas puede ser la testotoxicosis.
- Ingesta o contacto accidental con esteroides sexuales pueden provocar una PPP.

4. En el diagnóstico de una pubertad precoz, es FALSO que:

- La edad ósea es una herramienta complementaria en la que valoraremos si existe adelanto respecto a la edad cronológica.
- Ante una asimetría de testes, es importante realizar urgentemente una ecografía testicular para descartar tumor.
- Los niveles elevados de testosterona en el varón pueden ser indicativos de pubertad precoz.
- En varones, un volumen testicular <4 ml descarta una activación precoz de la pubertad.
- En niñas, los cambios en la pigmentación areolar o aumento de la sensibilidad local pueden ayudar para diferenciar telarquia de adipomastia.

5. Respecto al tratamiento de la pubertad precoz, señale la opción FALSA:

- Los análogos de hormona liberadora de gonadotropinas son de elección en la pubertad precoz central.
- En la testotoxicosis, puede ser de utilidad un inhibidor de la síntesis de testosterona.
- Los análogos de GnRH suelen presentar numerosos efectos secundarios y son fármacos mal tolerados.
- La finalización del tratamiento con análogos de GnRH es con-

trovertida y no hay una unanimidad científica.

- La triptorelina intramuscular en forma *depot* mensual es el fármaco con mayor experiencia en nuestro país.

Caso clínico

6. ¿Cuál de estas entidades NO debería ser considerada en el diagnóstico diferencial?

- Adrenarquia prematura idiopática.
- Tumor del sistema nervioso central.
- Tumor ovárico.
- Quiste ovárico.
- Mutación inactivante en gen *MKRN3*.

7. De las siguientes, a su juicio, ¿qué prueba considera de MENOR utilidad en el diagnóstico?

- Edad ósea.
- Test de LHRH.
- RM craneal.
- 17- β -estradiol.
- Ecografía abdominopélvica.

8. Respecto al tratamiento de la paciente, señale la opción INCORRECTA:

- Puede presentar reacciones locales en la zona de inyección.
- Debería plantearse su retirada a partir de los 10 años de edad.
- Prolongar en exceso el tratamiento, podría limitar las expectativas de talla final.
- La triptorelina intramuscular en forma *depot* mensual es el fármaco de elección.
- A lo largo del tratamiento, la FSH y LH sanguíneas seguirán aumentadas.

Retraso puberal

J.I. Labarta Aizpún^{*,1,2}, M. Ferrer Lozano^{**1,2},
A. de Arriba Muñoz^{***1,2}, M. Vara Callau^{**1,2}

*Jefe de Servicio de Pediatría. Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Zaragoza.

**Facultativo Especialista de Pediatría.

***Facultativo Especialista de Pediatría. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad de Zaragoza.

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet.

²Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Zaragoza



Resumen

El retraso puberal es una situación muy frecuente que se define como ausencia de inicio de la pubertad a los 13 años en las mujeres y a los 14 años en los varones. El concepto de retraso puberal también incluye la falta de progresión o pubertad incompleta y el infantilismo o ausencia de pubertad. La afectación psicológica puede ser importante y ello es el motivo principal de consulta. Las causas de retraso puberal son múltiples, pero la más frecuente es el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). Las enfermedades crónicas, en función de la severidad y duración, pueden causar también retraso puberal. El hipogonadismo puede ser por fallo hipotálamo-hipofisario (hipogonadotropo) o por fallo gonadal primario (hipergonadotropo). El diagnóstico diferencial entre el hipogonadismo hipogonadotropo y el retraso constitucional puede ser difícil y exige una valoración especializada. El RCCD no suele requerir tratamiento salvo que exista una afectación psicológica importante. El tratamiento del hipogonadismo depende de la etiología y tiene como objetivos fundamentales: inducir el desarrollo puberal y preservar la fertilidad. El pediatra de Atención Primaria debe ser capaz de identificar un retraso puberal y diferenciar si se trata de un retraso constitucional o de un posible hipogonadismo, en cuyo caso deberá remitir el paciente a una Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Abstract

Delayed puberty is a very common condition and it is defined as the absence of onset of puberty at 13 years of chronological age in girls and 14 years in boys. It also includes the lack of normal progression or incomplete pubertal development and infantilism. Delayed puberty may cause psychological distress. There are different causes of delayed puberty but the most frequent is the normal variant constitutional delay of growth and puberty. Chronic diseases, depending on severity and duration, may also produce delayed puberty. Hypogonadism might be either due to abnormal hypothalamic – pituitary function (hypogonadotropic) or to primary gonadal failure (hypergonadotropic). It is difficult to differentiate between constitutional delay of growth and puberty and hypogonadotropic hypogonadism and this usually requires a specialized consideration. Constitutional delay of growth and puberty does not usually require medical treatment unless there is an important psychological distress. Treatment of hypogonadism depends on its etiology and the main objectives are to induce puberty and preserve fertility. General pediatricians should be able to recognize a pubertal delay and a normal variant, constitutional delay of puberty, and refer the patient to a specialized Pediatric Endocrine Unit when hypogonadism is suspected.

Palabras clave: Retraso puberal; Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo; Hipogonadismo.

Key words: *Delayed puberty; Constitutional delay of growth and puberty; Hypogonadism.*

Introducción

La cronología de la pubertad, tanto en su inicio como en su progresión, es muy variable en función de factores genéticos y ambientales, y es necesario conocerla antes de poder hablar de un trastorno patológico de la pubertad.

La pubertad es la fase del desarrollo humano que lleva a la adquisición de la madurez sexual y a la capacidad reproductiva, y supone la transición de la infancia a la edad adulta. En este periodo: se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, se alcanza la fertilidad, se desarrollan cambios en la

composición corporal y en las proporciones corporales, tiene lugar una aceleración del crecimiento lineal, se alcanza la talla adulta y se producen cambios psicológicos y emocionales propios de la adolescencia.

Este proceso requiere un eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG)

intacto, tanto a nivel funcional como anatómico. El fenómeno final que pone en marcha la pubertad es el aumento, tanto en número como en amplitud de los picos de secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por parte de las neuronas hipotálamicas productoras de GnRH y ello conlleva el aumento en la secreción de gonadotropinas y, consecuentemente, de esteroides sexuales. El eje HHG es ya activo durante la época fetal y continúa su actividad en la primera infancia. En el varón, los niveles de LH se incrementan dramáticamente tras el nacimiento y, posteriormente, van disminuyendo hasta el 6º mes; por el contrario, en la mujer, predominan los niveles de FSH, que permanecen elevados durante los primeros 24 meses de vida postnatal. Posteriormente y hasta el inicio de la pubertad, los niveles de LH y FSH son bajos, pero detectables; si bien, se ha demostrado que se mantiene la pulsatilidad de la secreción de gonadotropinas con niveles moderadamente más elevados durante la noche que por el día⁽¹⁾.

El inicio de la pubertad es el resultado final de la interacción de determinantes genéticos y de un gran número de factores reguladores que incluyen elementos endógenos y señales ambientales. La reactivación de la actividad pulsátil de GnRH es el elemento clave en el inicio de la pubertad. Este evento parece estar iniciado por dos mecanismos complementarios como son la pérdida del tono inhibitorio transináptico y la activación de los estímulos favorecedores, que provienen tanto de señales transinápticas como de la glia⁽²⁾. En el momento actual, el descubrimiento del sistema kisleptina/receptor de kisleptina ha contribuido a mejorar el conocimiento de la regulación de la secreción de GnRH. Las kisleptinas son secretadas por neuronas hipotálamicas y son esenciales en la regulación de la síntesis y liberación de GnRH. A su vez, la síntesis de este péptido se ha mostrado sensible a los niveles de esteroides gonadales y al estado nutricional y metabólico. Ello ha hecho que las kisleptinas sean un factor primordial en la neuroregulación de la pubertad.

La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función

del componente genético (racial y familiar) y ambiental (condiciones intrauterinas, estado nutricional, ambiente afectivo, enfermedades crónicas y disruptores endocrinos). Esta variabilidad, tanto en el inicio (*timing*) como en la progresión (*tempo*), es muy importante considerarla antes de poder hablar de un trastorno patológico de la pubertad. Desde un punto de vista clínico, el inicio de la pubertad lo marca la aparición de los caracteres sexuales secundarios, botón mamario en la mujer y testes de 4 mL en el varón. El Estudio Longitudinal Andrea Prader aporta datos de normalidad en cuanto al inicio y a la secuencia del desarrollo puberal⁽³⁾, que sigue una secuencia predecible y que está categorizada los estadios por Tanner. En dicho estudio, el primer signo puberal de las mujeres es la aparición de la telarquia (II) que ocurre a una edad media de 10,7 años, seguida 2,5 meses más tarde por el inicio del vello pubiano, un año más tarde por la axilarquia y la menarquia ocurre a los 12,6 años. Los varones alcanzan un volumen testicular igual o mayor a 4 mL a una edad media de 12,3 años, la pubarquia se inicia inmediatamente después y la axilarquia aparece casi 2 años más tarde. La edad de inicio puberal muestra una variabilidad de unos 4-5 años entre individuos de la misma población y condiciones de vida similares (entre 8-13 años en las mujeres y entre 9-14 años en los varones). Trabajos recientes, como el estudio longitudinal español de crecimiento⁽⁴⁾, dividen el crecimiento en 5 grupos diferentes según la forma de madurar y se demuestra que todos ellos, en ambos sexos, pese a comenzar la pubertad a edades diferentes y tener una duración muy distinta, alcanzan una talla adulta similar y acorde a su genética. Esta variabilidad parece estar determinada por factores genéticos (50-80% de la variabilidad) y ambientales.

Es un hecho bien conocido, como la edad de inicio de la pubertad se ha adelantado en los últimos siglos con mayor consistencia en las mujeres que en los varones⁽⁵⁾; si bien, esta tendencia se habría detenido en las últimas décadas. Esta aceleración secular se ha relacionado con una mejoría en las condiciones de vida. Otras variables implicadas han sido: mayor prevalencia de obesidad /

sobrepeso, inactividad física, cambios en los hábitos dietéticos y el posible efecto de los disruptores ambientales. Los factores genéticos no se podrían descartar, ya que este proceso ocurre con mayor intensidad en unas poblaciones que en otras.

Concepto y clasificación

El concepto de retraso puberal incluye no solo el retraso en su inicio, sino también su falta de progresión o pubertad detenida, y el infantilismo sexual o ausencia de pubertad. Las causas son múltiples y se clasifican en tres categorías: retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, hipogonadismo hipogonadotrope e hipogonadismo hipergonadotrope.

El retraso puberal es una situación frecuente en la práctica asistencial. Es importante su correcta identificación, ya que puede conllevar repercusiones psicosociales que son habitualmente el motivo de consulta. La falta de desarrollo puberal y el retraso de crecimiento, que habitualmente le acompaña, son motivo de daño psicológico en forma de menor autoestima e introversión, que puede conllevar fracaso escolar y problemas sociales.

Las alteraciones que cursan con retraso puberal pueden tener diversas formas de presentación y no existe un consenso claro en su definición. Se entiende por **pubertad retrasada** a la ausencia de cualquier signo de pubertad a la edad en que la ha iniciado el 97% de la población general de la misma área geográfica, es decir, a una edad cronológica superior a 2-2,5 desviaciones estándar respecto a la media de la población de referencia. Desde el punto de vista práctico, se considera que un varón tiene un retraso puberal, cuando no ha alcanzado un volumen testicular de 4 mL a los 14 años de edad cronológica y, en una niña, cuando no ha iniciado el desarrollo mamario a la edad de 13 años. Se habla de **pubertad no progresiva**, **pubertad detenida** o **pubertad incompleta** cuando la pubertad, iniciada tardíamente o no, presenta una ausencia de progresión de los caracteres sexuales durante dos años o cuando transcurren más de 5 años entre los primeros signos de pubertad y el desarrollo genital completo en el varón

Tabla I. Clasificación y etiología del retraso puberal

1. Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo**2. Hipogonadismo hipogonadotropo (HH)****– Congénito**

1. Deficiencia aislada de gonadotropinas:
 - HH con anosmia/hiposmia: síndrome de Kallmann:
 - a. Genético: asociado a mutaciones conocidas
 - b. Idiopático: no asociado a mutaciones conocidas
 - HH sin anosmia: hipogonadismo hipogonadotropo aislado:
 - a. Genético: asociado a mutaciones conocidas
 - b. Idiopático: no asociado a mutaciones conocidas
 - Hipogonadismo por déficit aislado de LH
 - Hipogonadismo por déficit aislado de FSH
2. Deficiencia combinada de gonadotropinas: hipopituitarismo
3. Asociado a síndromes

– Adquirido

1. Orgánico por lesión hipotálamo-hipofisaria
2. Funcional o secundario a enfermedades crónicas

3. Hipogonadismo hipergonadotropo**– Congénito**

1. Varones:
 - Síndrome de Klinefelter
 - Disgenesia gonadal XY/XO
 - Síndromes de regresión testicular:
 - a. Anorquia
 - b. Síndrome de los testículos rudimentarios
 - Resistencia a las gonadotropinas: déficit receptor LH / FSH
 - Defectos de la síntesis de testosterona
 - Defectos de la acción de testosterona:
 - a. Déficit de 5 α reductasa
 - b. Síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos
2. Mujeres:
 - Síndrome de Turner
 - Disgenesia gonadal pura
 - Resistencia a las gonadotropinas: déficit receptor LH / FSH
 - Déficit de síntesis de estrógenos
 - Síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos
3. Ambos sexos:
 - Síndromes malformativos:
 - a. Noonan, Distofia de Steinert, Smith-Lemli-Optiz, Alström

– Adquirido

1. Varones:
 - Orquitis bilateral infecciosa (parotiditis)
2. Mujeres:
 - Ooforitis autoinmune
 - Fallo ovárico precoz idiopático
 - Galactosemia
3. Ambos sexos:
 - Radioterapia/quimioterapia/cirugía
 - Castración traumática y torsión gonadal bilateral
 - Hemocromatosis

y la menarquia en la mujer, en la que el término amenorrea primaria indica la ausencia de la menarquia a los 15 años de edad^(6,7). Se han publicado recientemente nomogramas que evalúan la progresión de la pubertad, expresándolo en desviación estándar por año, permitiendo identificar una progresión anormal en forma de precocidad o retraso. Se entiende por amenorrea secundaria la ausencia de menstruaciones tras la existencia de sangrado uterino previo durante 6 meses o tras un período de tiempo igual a tres ciclos previos regulares. Por último, se habla de **ausencia de pubertad o infantilismo sexual**, cuando la pubertad no llega a iniciarse.

Las causas que pueden provocar un retraso puberal son múltiples, pero se pueden agrupar en tres categorías (Tabla I).

- **Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.** También se conoce como retraso puberal simple, retraso constitucional de la pubertad o retraso constitucional de la adolescencia. Es una variante de la normalidad que consiste en un trastorno temporal de la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales por retraso madurativo.
- **Hipogonadismo hipogonadotropo.** Se incluyen todas las condiciones clínicas que asocian, bien de forma permanente o transitoria, ya sea por causa congénita o adquirida, una secreción deficiente de gonadotropinas y secundariamente una insuficiencia gonadal y déficit de esteroides sexuales. En este grupo, se incluye el retraso puberal secundario a enfermedades crónicas, resultado de un hipogonadismo hipogonadotropo funcional.
- **Hipogonadismo hipergonadotropo.** Se trata de un hipogonadismo producido por daño gonadal primario, que determina unos niveles disminuidos de esteroides gonadales y, secundariamente, una elevación de las gonadotropinas, debido a la pérdida del retrocontrol negativo.

El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) es la causa más frecuente de retraso puberal y se produce en un 3-5% de la población.

En diferentes series analizadas, supone aproximadamente el 65-82% de las causas de retraso puberal en los varones y el 30-56% en las mujeres. El hipogonadismo hipogonadotropo funcional por enfermedad crónica es la segunda causa más frecuente y supone aproximadamente el 16-20% de los casos, siendo más frecuente en mujeres y ligado a patología nutricional. La tercera causa sería el hipogonadismo hipogonadotropo permanente (congénito y tumoral) y, finalmente, el hipogonadismo hipergonadotropo, especialmente de origen sindrómico⁽⁸⁾.

Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

Es la causa más frecuente de retraso puberal y supone una variante de la normalidad, motivada por un retraso madurativo del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. Es frecuente la presencia de antecedentes familiares y un retraso de crecimiento asociado, que puede ser el motivo de consulta junto con la afectación psicológica.

Es un motivo muy frecuente de consulta, tanto de talla baja como de retraso puberal. Es de etiología desconocida y, aunque pueden existir casos esporádicos, en la gran mayoría existen antecedentes familiares semejantes; hasta el 80% de los varones y el 75% de las mujeres tienen un familiar de primer grado afecto de RCCD⁽⁹⁾ y se ha propuesto una herencia autosómica dominante. Los varones consultan con más frecuencia que las mujeres, sobre todo, por la talla baja acompañante; con menos frecuencia, el motivo de consulta es la afectación psicológica por el retraso puberal, especialmente cuando la talla no está muy afectada.

El RCCD se caracteriza por presentar un tempo lento de maduración que da lugar a un retraso del crecimiento con un patrón típico, en el que el retraso de la talla es armónico con el retraso de la edad ósea. Existe un retraso de la maduración sexual por falta de activación del eje HHG que conlleva un déficit temporal de GnRH y, secundariamente, de gonadotropinas y de hormonas sexuales. El patrón de crecimiento de estos niños/as es muy característico y se podría resumir de la siguiente manera⁽¹⁰⁾:

- Peso y talla normales al nacimiento.
- Velocidad de crecimiento normal durante los primeros 12-18 meses de vida, con disminución posterior hasta los 2-4 años, en la que el percentil de talla se sitúa en su carril genético.
- Desde los 2-4 años hasta el período prepuberal, la velocidad de crecimiento adquiere un ritmo normal, pero por debajo de la media.
- El fenómeno de depresión prepuberal de la velocidad de crecimiento se encuentra exacerbado, mostrando un distanciamiento más acusado de la curva normal de talla para su edad cronológica.
- Retraso de la talla importante para la edad cronológica, pero no para la edad ósea, la cual presenta un retraso de 2-3 años.
- El estirón puberal es tardío, pero acorde a la edad ósea, y se caracteriza por presentar un menor intervalo de tiempo desde el comienzo de la pubertad hasta iniciar el estirón, y por ser un pico de velocidad de crecimiento inferior y menos intenso cuanto mayor sea el retraso⁽¹¹⁾.

Los signos clínicos de pubertad empiezan a una edad ósea apropiada, aproximadamente los 11-12 años en las niñas y los 13-14 años en los niños, y no se retrasan más allá de los 16 años y los 18 años de edad cronológica, respectivamente. Todos los niños/as alcanzan de forma espontánea, aunque más tarde, una maduración puberal completa y, la mayoría, una talla adulta normal y adecuada para la talla genética, si bien, en un 15% de los pacientes, la talla adulta se sitúa por debajo de la talla esperada familiar. El impacto que el RCCD tiene en la salud adulta no es totalmente conocido, existiendo algunos trabajos que indican una afectación negativa sobre: talla adulta, densidad mineral ósea, funcionamiento psicosocial, nivel educacional y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y metabólica. Por otro lado, ejercería un papel protector para el desarrollo de cáncer de mama y de endometrio, y cáncer de próstata⁽¹²⁾.

Hipogonadismo hipogonadotropo

El hipogonadismo hipogonadotropo (HH) se caracteriza por niveles disminuidos o ausentes de LH y/o FSH. El HH puede ser congénito o adquirido, permanente o transitorio, de severidad variable y aislado o asociado a otros defectos hormonales. Las enfermedades crónicas, en función de su severidad y duración, pueden producir un retraso puberal y suponen la segunda causa más frecuente de retraso puberal.

El HH es una condición producida por una insuficiencia hipotálamo-hipofisaria, que da lugar a una secreción insuficiente de gonadotropinas. Su etiología es diversa y puede ser de origen hipotalámico o hipofisario.

Hipogonadismo hipogonadotropo congénito

Deficiencia aislada de gonadotropinas

Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos definidos por una disminución de los esteroides gonadales, asociado a una secreción normal o baja de gonadotropinas hipofisarias. Se caracterizan por ausencia parcial o completa de secreción pulsátil endógena de GnRH, ausencia de anomalías anatómicas del área hipotálamo-hipofisaria y secreción normal del resto de hormonas hipofisarias. El HH congénito se clasifica en dos grandes grupos:

1. HH que cursa con anosmia o hiposmia, conocido como el síndrome de Kallmann (SK).
2. HH con olfacción normal y se le denomina HH aislado o idiopático (HHI).

Fisiopatológicamente, el primero se relaciona con una diferenciación y desarrollo anormal de las neuronas GnRH y, el segundo, con trastornos de la secreción y/o acción del GnRH. Hasta la fecha, se han encontrado más de 30 genes diferentes implicados en el SK y/o HHI; sin embargo, en más del 50% de los casos, no se ha identificado un gen responsable⁽¹³⁾.

Los hallazgos clínicos del HH varían en función de la edad de presentación, severidad (completa o parcial) y duración. Puede ser sospechado en la *edad*

neonatal, si el paciente presenta micropene y/o criptorquidia. La frecuencia de criptorquidia en pacientes con HH congénito varía entre el 30-50% y, de micropene, entre un 20-40%, que es muy superior a la frecuencia en la población general de 1-3% y 0,015%, respectivamente⁽¹¹⁾. En la edad prepuberal, no suele haber signos clínicos evocadores. Las manifestaciones clínicas del HH se presentan típicamente en la *edad puberal*, en forma de retraso o ausencia de aparición de los caracteres sexuales secundarios. En la adolescencia, los varones suelen presentar: hábito eunucoide (relación segmento superior/segmento inferior menor a 1 y una envergadura de los brazos 6 cm mayor que la talla), voz aguda, escaso vello, testes prepuberales y pene infantil. Las formas parciales pueden presentar un inicio puberal hasta un estadio II-III de Tanner pero, posteriormente, se detiene su progresión. La composición corporal muestra menor masa muscular y una distribución del tejido graso tipo ginoide; puede aparecer ginecomastia y la edad ósea está retrasada. Estos pacientes no experimentan el brote puberal y mantienen una velocidad de crecimiento prepuberal. Sin embargo, la talla adulta de estos pacientes no se suele ver afectada. En las mujeres, la presentación clínica habitual es de amenorrea primaria (90%) y menos del 10% tienen alguna forma de sangrado antes de instaurarse la amenorrea. La pubarquia es muy variable, oscilando desde ausencia hasta una aparición normal de vello pubiano⁽¹⁴⁾.

Además de la forma congénita de inicio en la infancia, se ha descrito una forma de HHI de inicio en la *edad adulta*. En este grupo de pacientes, la pubertad se presenta normalmente pero, posteriormente, existe regresión de la función reproductora, caracterizada por disminución de la libido, impotencia, pérdida de masa ósea y fracturas, oligozoospermia con testes normales y amenorrea secundaria, e infertilidad. Aunque el HH se había considerado como una condición patológica de por vida, por su etiología genética, existe un 20% de pacientes que exhiben una recuperación del eje HHG tras el tratamiento. No existen factores clínicos predictivos de esta recuperación, si bien, es más frecuente en varones que en

mujeres. Estas formas de HH reversibles requieren un seguimiento, ya que se han demostrado recaídas en la evolución posterior^(13,15).

Síndrome de Kallmann

El SK es la causa más frecuente de deficiencia aislada de gonadotropinas, aunque en algunas series, el HHI supera al SK. El SK es un cuadro clínico heterogéneo, tanto a nivel clínico como genético, más prevalente en varones que en mujeres, con una incidencia de 1/10.000 y 1/50.000, respectivamente⁽¹⁶⁾. Los casos esporádicos son más frecuentes que las formas hereditarias. Los pacientes con SK tienen manifestaciones clínicas asociadas como defectos craneofaciales (paladar hendido, paladar ojival, hiperterlorismo); agenesia dental (hipodontia); sordera neurosensorial; anomalías digitales (clinodactilia, sindactilia, campodactilia); agenesia renal unilateral; defectos septales cardíacos y defectos neurológicos asociados como: alteraciones oculomotoras (ptosis y movimientos anormales), sinquinesias bimanuales o movimientos en espejo de las manos, y ataxia cerebelosa. Otras anomalías descritas han sido: agenesia de los conductos deferentes y alteraciones esqueléticas (mano/pie hendido o en "pinza de langosta"). Cuando hay grandes deleciones y afectan a genes contiguos, se han descrito otras manifestaciones como ictiosis, retraso mental o talla baja severa⁽¹⁷⁾. En el SK, se han descrito tres modelos de herencia, lo que sugiere la participación de diferentes genes: recesivo ligado al cromosoma X, autosómico dominante y autosómico recesivo.

SK ligado al gen ANOS1. El gen *ANOS1* (previamente conocido como *KAL1*) está localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X (Xp22.3) y codifica la proteína anosmina-1. Entre los miembros de una misma familia y entre familias diferentes, se ha descrito una penetrancia incompleta del hipogonadismo y de la anosmia; sin embargo, los pacientes con mutaciones del gen *ANOS1* muestran característicamente una afectación severa de la función reproductora. Las mutaciones en el gen *ANOS1* se han encontrado en el 8-11% de las formas esporádicas y en el 14-50% de las formas recesivas ligadas al X.

SK ligado a otros genes. Otros genes implicados en el SK en un modelo de herencia autosómico dominante son: el gen *FGR1* (receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos), responsable de aproximadamente el 10-17% de los SK; *FGF8*, *FGF17* (factor de crecimiento de los fibroblastos 8 y 17); *CHD7* (cromodominio helicasa 7 de unión al ADN); *HS6ST1* (heparán-sulfato 6-O-sulfotransferasa-1); *SOX10* (SRY-box-10); *SEMA3A*; *SEMA7A* (semaforina 3A y 7A); *WDR11* (proteína 11 contiene repetición dominio WD) e *IL17RD* (receptor D interleukina 7). Genes implicados en un modelo de herencia autosómico recesivo son: *PROKR2* (receptor 2 de la prokineticina), *PROK2* (prokineticina-2), *FEZ1* (fasciculación y elongación de la proteína zeta 1) y *NELF* (factor LHRH nasal embriológico)⁽¹³⁾.

Hipogonadismo hipogonadotropo idiopático

El déficit aislado de GnRH sin anosmia, conocido como HH aislado o idiopático, suele ser esporádico, aunque puede transmitirse con carácter autosómico recesivo. Desde el punto de vista neuroendocrino, ambos grupos (HHI y SK) son indistinguibles. Entre los genes asociados al HHI se encuentran: *GNRHR* (receptor del factor liberador de gonadotropinas), *GNRH1* (factor liberador de gonadotropinas), *KISS1R* (receptor 1 de kisseptina), *KISS1* (kisseptina), *TACR3* (neurokinina B), *TAC3* (receptor de neurokinina B), *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *FGF8*, *FGF17*, *NELF*, *CHD7*, *HS6T1* y *WDR11*. Se estima que aproximadamente el 40-50% de las formas autosómicas recesivas y el 10-16% de las formas esporádicas de HHI, se deben a mutaciones en el gen *GNRHR*. La hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X se asocia a hipogonadismo hipogonadotropo y está causada por una mutación en el gen *NROB1* (receptor nuclear subfamilia 0 grupo B1, también conocido como *DAX1*), que se localiza en la región Xp21.3-21.2. También se han descrito otros HHI asociados a déficit del gen de la leptina (*LEP*), su receptor (*LEPR*) y del gen de la prohormona convertasa (*PCSK1*), cuadros que asocian obesidad mórbida de inicio precoz^(17,18). El examen detallado de las familias con HHI revela que son genes con baja penetrancia

y expresividad variable, lo que ha llevado a la hipótesis del efecto sinérgico aditivo de diferentes genes (oligogenicidad), para explicar fenotipos más severos. Hasta en un 7-15% de los casos de HHI, se ha descrito una compleja transmisión hereditaria con la participación de dos o más genes patogénicos (herencia digénica/oligogénica), entre los que se encuentran fundamentalmente: *PROK2*, *PROKR2* y *FGFR1*⁽¹⁹⁾.

Hipogonadismo por déficit aislado de LH

Se debe a una mutación del gen *LHB* (subunidad β de LH). Los varones afectados tienen hábito eunucoide, testículos normales y espermatogénesis reconocible, aunque incompleta, que se restablece con el tratamiento con gonadotropinas (hCG: gonadotropina coriónica humana). Rara vez son fértiles, ya que la espermatogénesis no es activa. La biopsia testicular muestra diversos grados de maduración de la espermatogénesis y escasas células de Leydig. No se ha descrito en mujeres.

Hipogonadismo por déficit aislado de FSH

En mujeres, se presenta como amenorrea e infertilidad, con niveles elevados de LH, indetectables de FSH y disminución de estradiol y progesterona. En varones, se presenta como hipogonadismo con niveles bajos de testosterona y azoospermia. Se debe a una mutación en el gen *FSHB* (subunidad β de FSH).

Deficiencia combinada de gonadotropinas: panhipopituitarismo

Mutaciones en los factores de transcripción hipofisarios, pueden producir potencialmente hipogonadismo hipogonadotropo aislado o asociado a otros déficits hormonales adenohipofisarios. Aunque en su mayoría son esporádicos, pueden existir casos familiares genéticos. Se han descrito alteraciones en el gen *PROP1* (Prophet of Pit 1), *LHX3*, *LHX4* (Lim Homeobox 3 y 4), *SOX2* (SRY box 2) y *HESX1* (Homeobox ES 1), entre otros. Se han descrito mutaciones en el gen *SOX2* y *HESX1*, en pacientes con displasia septo óptica. La displasia septo óptica está causada por una anomalía del prosencéfalo, consistente en hipoplasia del nervio óptico y ausencia del *septum pellucidum*. Se aso-

Tabla II. Síndromes asociados a hipogonadismo hipogonadotropo y/o retraso puberal

Síndrome	Fenotipo	Genética
Prader-Willi	Hipotonía precoz, facies especial, hipogenitalismo, obesidad, retraso mental y alteraciones de conducta	Deleción / ausencia de expresión región improntada paterna región 15q11.2-12
CHARGE	Coloboma, anomalías cardíacas, atresia de coanas, retraso crecimiento, anomalías genitales, anomalías auditivas y del pabellón auricular, dismorfia facial, hipotonía, paladar hendido y disfagia	<i>CHD7</i> , <i>SEMA7A</i>
Bardet-Biedl	Obesidad, polidactilia postaxial, retinitis pigmentosa, retraso mental, riñones poliquisticos y hipogenitalismo	<i>BBS1-11</i>
Gordon Holmes	Ataxia cerebelosa y coriorretinopatía	<i>RNF216</i> , <i>OTUD4</i> , <i>PNPLA6</i>
Waardenburg	Pigmentación anormal, hipoacusia sensorial, displasia canal semicircular, enfermedad de Hirschsprung, dismorfia facial y cardiopatía congénita	<i>SOX10</i>
Hartsfield	Ectrodactilia (pie y/o mano hendida, sindactilia), holoprosencefalia, dismorfia facial con nariz bulbosa corta y paladar hendido	<i>FGFR1</i>
Borjeson-Forssman-Lehmann	Obesidad, retraso mental, epilepsia, facies dismórfica, talla baja, dedos cónicos y cortos	<i>PHF6</i>
4H	Hipogonadismo hipogonadotropo, hipodancia e hipomielinización (leucodistrofia)	<i>POLR3B</i>

CHD7: Cromodominio helicasa 7 de unión al ADN; *BBS1*: Bardet Biedl Syndrome1-11; *RNF216*: Ring Finger Protein 216; *OTUD4*: OTU domain-protein 4; *PNPLA6*: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 6; *SOX10*: SRY-box-10; *FGFR1*: Receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos; *PHF6*: PHD finger protein 6; *POLR3B*: Polimerasa 3 ARN subunidad B.

cia a disfunción hipotálamo-hipofisaria y defectos hormonales variables, entre los que puede incluirse el déficit de gonadotropinas. Defectos de línea media como: ausencia del *septum pellucidum*, labio leporino, paladar hendido o anomalías en el desarrollo del prosencéfalo, pueden asociar disfunción hipotálamo-hipofisaria e HH^(10,11).

Hipogonadismo asociado a síndromes polimalformativos

Se han descrito un importante número de cuadros sindrómicos que, junto a otras manifestaciones clínicas, presentan retraso puberal y/o HH (Tabla II).

Hipogonadismo hipogonadotropo adquirido

Orgánico o secundario a lesiones hipotálamo-hipofisarias

El hipogonadismo se puede producir por trastornos o lesiones del SNC que dan lugar a una disfunción hipotálamo-hipofisaria por compresión, infiltración o destrucción, en dependencia de la lesión. Las características más importantes son el comienzo tardío de la sintomatología, que incluye fallo del crecimiento, asociación con defectos hormonales de la hipófisis anterior y posterior, y presencia elevada de trastornos visuales. Los tumores extraselares

interfieren con la síntesis de GnRH y, en consecuencia, con la estimulación y secreción de gonadotropinas hipofisarias; los más frecuentes son los craneofaringiomas, seguidos de los germinomas, astrocitomas y gliomas. En el caso de los adenomas hipofisarios, sobre todo, si son macroadenomas, se produce un efecto masa que interfiere con la función hipofisaria. Los prolactinomas pueden debutar como pubertad retrasada o detenida. La histiocitosis de células de

Langerhans es una causa poco frecuente de HH, que se produce por infiltración de la región hipotálamo-hipofisaria. Otras enfermedades infiltrativas que pueden causar HH son hemocromatosis y sarcoidosis. La radioterapia craneal (tumores/leucemias) puede ocasionar un descenso gradual de la función hipotálamo-hipofisaria e hipogonadismo. El efecto de la radioterapia es acumulativo y el hipopituitarismo aparece siguiendo un patrón previsible: el déficit de GH

aparece en primer lugar, seguido por la afectación de las gonadotropinas, ACTH y TSH. Se aconseja una evaluación anual del eje gonadotropo en pacientes que han recibido dosis \geq a 30 Gy y/o con antecedentes de cirugía en el área hipofisaria. La prevalencia de déficit de gonadotropinas en niños supervivientes de cáncer es del 10,8%⁽²⁰⁾. El uso de radioterapia con protones ha disminuido la prevalencia de hipopituitarismo.

Tabla III. Fisiopatología del retraso puberal asociado a las enfermedades crónicas

Enfermedad	Malnutrición	Corticoides	Inflamación	Otras
Gastrointestinal	+			
– Enfermedad inflamatoria	+	+	+	
– Enfermedad celiaca	+	–	+	
– Hepatopatías crónicas		+	–	
Reumatológica				
– Artritis idiopática juvenil	–	+	+	
– Lupus eritematoso	–	+	+	
– Conectivopatías inflamatorias	–	+	+	
Respiratoria				
– Fibrosis quística	+	+/-	+	
– Asma crónico	–	+	+	
Neuromuscular				
– Parálisis cerebral	+	–	+	
– Distrofia muscular Duchenne	–	+	+/-	
Renal				
– Insuficiencia renal crónica	+	–	+	Uremia
– Síndrome nefrótico	+ (pérdida proteínas)	+	+	
Cardiológica				
– Cardiopatía congénita	+	–	–	Hipoxia
Oncohematológica				
– Talasemia mayor	+/-	–	–	Hipoxia/depósito hierro central
– Leucemia	+/-	+	–	Radioterapia/quimioterapia
– Efectos del tratamiento del cáncer	–	–	–	
– Anemias crónicas	+/-	+	–	
– Inmunodeficiencias	+	–	–	
Psiquiátrica				
– Trastorno de la conducta alimentaria	+	–	–	
– Ejercicio intenso	+	–	–	Hipogonadismo central
– Estrés	+	–	–	Hipogonadismo central
Endocrinopatías				
– Déficit de GH	–	–	–	Hipogonadismo central
– Hipotiroidismo primario	–	–	–	
– Diabetes mellitus	+	–	-/+	
– Hiper cortisolismo	–	+	–	
– Hiperprolactinemia	–	–	–	
Otras				
– Infecciones recurrentes	+	–	–	
– Consumo marihuana	+	–	–	

Funcional o secundario a enfermedades crónicas

Todas las enfermedades crónicas pueden ocasionar un retraso del crecimiento y de la pubertad en función de la severidad y de la duración de la noxa, y suponen un motivo muy frecuente de consulta (Tabla III). Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples e implican modificaciones del eje somatotropo (GH-IGF1) y gonadal a través tres factores: estado de inflamación crónica (citoquinas proinflamatorias como TNF- α , interleukina-1 y -6), déficit nutricional (hipoleptinemia) y tratamiento crónico con glucocorticoides⁽²¹⁾. Ambos fenómenos, hipocrecimiento y retraso puberal, se consideran mecanismos adaptativos a una situación de desnutrición, absoluta o relativa, que revierten al tratar la causa. Estos pacientes tienen, además, riesgo de sufrir una menor ganancia de masa ósea. La presentación clínica simula el RCCD con hipocrecimiento, edad ósea retrasada y niveles bajos de gonadotropinas y esteroides. La anorexia nerviosa y los trastornos de la conducta alimentaria pueden cursar con amenorrea primaria o secundaria, en ocasiones, incluso antes de la pérdida de peso; en otras ocasiones, presentan una pubertad detenida con posterior progresión de los caracteres sexuales secundarios al mejorar la enfermedad de base. El ejercicio físico intenso, particularmente en actividades que requieren bajo peso, como el ballet y gimnasia rítmica, puede alterar la pubertad, especialmente en el sexo femenino, en forma de retraso y enlentecimiento de la pubertad, amenorrea primaria y una mayor incidencia de irregularidades menstruales tras la menarquia. El estrés mantenido interfiere en el ciclo menstrual y puede producir anovulación crónica y amenorrea hipotalámica funcional^(11,21).

Es especialmente importante descartar causas anatómicas en las mujeres que presentan desarrollo puberal normal y amenorrea primaria como himen imperforado, *septum* transversal vaginal o síndrome de Rokitansky (espectro de anomalías en el desarrollo de los conductos de Muller, caracterizado por aplasia congénita de útero y de los 2/3 superiores de vagina que puede ir o no asociado a otras malformaciones). En estas pacientes, el eje HHG es normal y el defecto es una anomalía anatómica.

Hipogonadismo hipergonadotropo

El hipogonadismo hipergonadotropo se caracteriza por un fallo gonadal primario y niveles elevados de LH y/o FSH. Puede ser de causa congénita, como el síndrome de Turner y el síndrome de Klinefelter, o adquirida en donde el tratamiento del cáncer por radioterapia y/o quimioterapia, adquiere especial importancia.

El hipogonadismo hipergonadotropo se debe a una insuficiencia gonadal primaria, bien por causas congénitas o adquiridas, con una actividad normal del eje hipotálamo-hipofisario, en el que la disminución de esteroides gonadales produce una pérdida del retrocontrol negativo de las gonadotropinas, por lo que se incrementan sus niveles plasmáticos.

Hipogonadismo hipergonadotropo congénito

Sexo masculino

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo masculino, presente en 1/1.000 y 1/500 recién nacidos vivos varones. La anomalía cromosómica más frecuente es el cariotipo 47,XXY (80%). Se han descrito formas variantes como cariotipo normal; 48,XXXY; mosaicismos (47,XXY/46,XY; 47,XXY/46,XX; 47,XXY/46,XY/45,X); y formas con varios gonosomas X o Y. La talla suele estar en percentiles normales o altos, habitualmente por encima de lo esperado por su familia, y, en la edad adulta, alcanzan una talla superior a la talla genética. La expresión clínica varía en función de la edad. En la edad prepuberal puede pasar desapercibido y se suele presentar de tres formas:

1. Asintomático o con alteraciones en el fenotipo tipo dismorfia facial discreta (epicanto, mentón pequeño, hipertelorismo).
2. Alteraciones neuropsicológicas, ya que, aunque el coeficiente intelectual suele ser normal, o estar en el límite inferior, es característico el retraso en el área del lenguaje, detectable ya en edades tempranas.
3. Alteraciones de los genitales externos en forma de hipogonadismo y/o

criptorquidia, pero ello es muy poco frecuente.

En la edad de la adolescencia, se observa generalmente desarrollo puberal espontáneo, bien a una edad normal o retrasada, pero en cualquier caso, la pubertad no es progresiva, ya que los testículos permanecen pequeños, entre 3 y 6 ml, siendo de consistencia dura a la palpación. El grado de virilización suele ser satisfactorio con pene de tamaño normal, ya que la función de la célula de Leydig se afecta tardíamente. Es frecuente la ginecomastia uni o bilateral (60%). La mayoría de los pacientes tiene infertilidad por azoospermia, aunque se han descrito casos de espermatogénesis incompleta y de paternidad. Presentan con más frecuencia que la población general cáncer de mama, enfermedades autoinmunes, síndrome metabólico, osteoporosis y trastornos venosos⁽⁶⁾.

Síndromes de regresión testicular

Incluyen una serie de trastornos caracterizados porque, en un momento determinado del desarrollo fetal y por un mecanismo desconocido (oclusión vascular o torsión), tiene lugar la regresión de la gónada. Si el trastorno se produce después de la fase crítica de diferenciación sexual, entre la semana 12 y 14, da lugar a la *anorquia congénita* (1/20.000 varones). Cuando se produce después de la semana 14, da lugar al *síndrome de testículos rudimentarios* que se caracteriza por testes pequeños, criptorquidia y micropene, generalmente hipospádico, por insuficiencia intersticial y tubular en grado variable.

Otros

Las mutaciones inactivadoras del gen del receptor de LH (resistencia a la LH), en función de su severidad, causan un espectro variable de manifestaciones, desde una feminización completa a una insuficiente virilización con micropene y retraso puberal; este cuadro se asocia con hipoplasia de las células de Leydig. Sin embargo, hasta en un 30-50% de casos con fenotipo compatible con hipoplasia de células de Leydig, no se han encontrado mutaciones en el gen del receptor de LH, indicando que otros genes están implicados en la resistencia a las gonadotropinas. La deficien-

cia del receptor de FSH (resistencia a FSH) puede producir en el varón: oligozoospermia y subfertilidad. También destacan los defectos enzimáticos de la biosíntesis de testosterona o de la acción de la testosterona, bien por deficiencia de la 5 α reductasa o por ausencia del receptor de andrógenos (síndrome de insensibilidad a los andrógenos) que, en las formas parciales, cursa con una insuficiente virilización⁽¹⁰⁾.

Sexo femenino

Síndrome de Turner

Se define por la combinación de una clínica determinada (talla baja, disgenesia gonadal, fenotipo característico) y ausencia total o parcial de un cromosoma X, bien como línea regular o como mosaicismo. Su incidencia es de 1/2.500 RN vivas. Un 50-60% de las pacientes presentan una fórmula 45,X y, en el resto, se han descrito otras anomalías citogenéticas (deleción, isocromosoma y cromosoma en anillo). Con síntomas menos evidentes aparecen los mosaicismos, siendo el más frecuente 45,X/46,XX. El retraso de crecimiento es muy constante y la mayoría se sitúan por debajo del percentil 3 antes de la edad puberal y alcanzan una talla adulta 20 cm inferior a la media. Presentan fenotipo característico (hábito recio, cara triangular y cuello alado) y anomalías radiológicas como: paladar ojival, cúbito valgo o acortamiento del 4º metacarpiano. La disgenesia gonadal determina una ausencia de pubertad e infertilidad, si bien, hasta un 20% puede iniciar un desarrollo puberal espontáneo, pero no es progresiva. Presentan mayor prevalencia de alteraciones cardiovasculares (válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta e hipertensión), malformaciones renales, otitis de repetición y pueden tener otras endocrinopatías asociadas como: tiroiditis de Hashimoto, obesidad e intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes tipo 2⁽²²⁾.

Disgenesia gonadal pura

La padecen las pacientes que tienen fenotipo femenino normal e infantilismo sexual, sin alteraciones cromosómicas estructurales y su cariotipo puede ser XX o XY. En la *forma XX*, los genitales externos e internos son femeninos, semejantes al síndrome de Turner, con: cintillas gonadales, vagina,

útero y trompas. No tienen fenotipo turneriano. La talla es normal o alta, con hábito eunucoide. No tienen desarrollo puberal y presentan amenorrea primaria. También hay formas incompletas, aunque terminan presentando amenorrea secundaria. En esta forma es rara la transformación maligna de las gónadas, por lo que no está indicada la gonadectomía. El diagnóstico se confirma por laparoscopia. La *forma XY* fue descrita por Swyer en 1955; las pacientes tienen cintillas gonadales y genitales externos femeninos. La mayoría presenta pubertad retrasada y niveles anormalmente elevados de gonadotropinas séricas. El tratamiento incluye la extirpación quirúrgica de las cintillas gonadales, debido al riesgo de malignización, siendo el gonadoblastoma el tumor más frecuente⁽¹⁰⁾.

Otros

La deficiencia del receptor de LH produce en la mujer oligomenorrea, amenorrea secundaria y anovulación. La deficiencia del receptor de FSH causa un fenotipo moderado con desarrollo puberal normal y amenorrea primaria o secundaria. El déficit de síntesis de estrógenos, bien por deficiencia de 17 α hidroxilasa/17-20 desmolasa (gen *CYP17A1*) o por déficit de aromataza (gen *CYP19A1*), puede producir hipogonadismo hipergonadotropo. La ausencia completa del receptor de andrógenos cursa en sujetos XY, con un fenotipo de mujer y amenorrea primaria (síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos).

Síndromes como Noonan, distrofia miotónica de Steintert, Smith-Lemli-Opitz o Alström, pueden asociar fallo gonadal primario en ambos sexos.

Hipogonadismo hipergonadotropo adquirido

En el varón, una causa frecuente es la *orquitis* y, de estas, la más típica es la secundaria a la parotiditis. Puede producirse atrofia testicular por *castración traumática o quirúrgica*, y las lesiones han de ser bilaterales para producir hipogonadismo. El tratamiento *quimioterápico* puede ocasionar daño gonadal directo en función de la dosis y dar lugar, a largo plazo, a: oligospermia o azoospermia, disminución del tamaño testicular y elevación de la FSH. Al igual que en

la mujer, los agentes alquilantes son los más lesivos. La *radioterapia* puede dañar la función testicular. En el varón, y a diferencia de la mujer, el daño gonadal puede afectar de manera diferente a la función endocrina (la esteroidogénesis por la célula de Leydig es más resistente) y a la fertilidad (el túbulo seminífero y la célula de Sertoli son más sensibles). Dosis de 2-4 Gy se han asociado con daño transitorio de la espermatogénesis y dosis de 12 Gy pueden producir una disfunción de la célula de Leydig⁽²⁰⁾. En ocasiones, puede ocurrir un hipogonadismo mixto (primario y central), cuando se combinan los efectos de la quimioterapia y la radioterapia corporal total, sobre todo, si se ha administrado un refuerzo de radioterapia craneal. El testículo es más radiosensible a edades infantiles, a diferencia de lo que ocurre en la mujer, ya que el ovario es más sensible a edades puberales o postpuberales.

En la mujer, puede producirse también hipogonadismo hipergonadotropo por una *castración traumática o quirúrgica*. La *ooforitis autoinmunitaria* produce lesión ovárica por infiltración de linfocitos, dando lugar a detención de la pubertad y amenorrea primaria; puede presentarse de forma aislada, pero la mayoría de las veces, se asocia a otras endocrinopatías autoinmunitarias. El tratamiento con *quimioterapia* produce menos daño en el ovario que en el testículo. Los agentes alquilantes son especialmente dañinos para la reserva folicular (ciclofosfamida, busulfan, ifosfamida y procarbazona) de una manera dosis-dependiente. La afectación del ovario es mayor si se dan en estadio puberal avanzado y a mayor edad; si se da en la prepubertad, el daño ovárico puede recuperarse. El daño es más prevalente si se asocia radioterapia en forma de irradiación corporal total, previa a un trasplante de células hematopoyéticas, o de radioterapia craneoespinal para tumores del SNC. El daño ovárico ocasionado por la *radioterapia* depende de la dosis. Es frecuente la insuficiencia ovárica completa con dosis superiores a 5-10 Gy directas y se manifiesta clínicamente por detención de la pubertad, amenorrea, infertilidad y menopausia precoz⁽²⁰⁾. Otras causas de hipogonadismo primario son la *insuficiencia ovárica prematura idiopática* y la *galactosemia*, único error con-

Tabla IV. Diagnóstico diferencial entre retraso constitucional del crecimiento y desarrollo e hipogonadismo hipogonadotrofo

	Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo	Hipogonadismo hipogonadotrofo
Frecuencia	Muy elevada	Poco frecuente
Antecedentes familiares	Muy frecuente	Posible
Crecimiento edad prepuberal	Lento	Normal
Crecimiento edad puberal	Lento	Lento
Hábito corporal	Normal	Eunucoide
Edad ósea (edad prepuberal)	Retrasada	Normal
Edad ósea (edad puberal)	Retrasada	Retrasada
Genitales	Infantiles / normales	Hipogenitalismo (micropene)
Criptorquidia	Infrecuente	Frecuente
Anosmia	No	Sí (SK) / no (HH idiopático)
Anomalías asociadas	No	Sí (SK) / no (HH idiopático)
Evolución espontánea	Favorable, aparece la pubertad	Desfavorable, ausencia de pubertad o de progresión

SK: síndrome de Kallmann. HH: hipogonadismo hipogonadotrofo.

génito del metabolismo conocido, que tiene un efecto directo sobre la gónada; actúa sobre el ovario, pero no sobre el testículo^(10,11).

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica incluye una anamnesis familiar y personal detallada, y exploración clínica completa (desarrollo genital, crecimiento, búsqueda de anomalías asociada y edad ósea). Las pruebas complementarias deben estar orientadas en función de la sospecha clínica y el diagnóstico diferencial entre RCCD y el HH idiopático requiere una valoración especializada.

Los signos clínicos de alerta del retraso puberal que obligan a emprender un estudio son: la falta de desarrollo mamario en una chica 13 años de edad y un volumen testicular inferior a 4 ml en un chico de 14 años de edad. También requiere evaluación, la falta de progresión de la pubertad, incluso si la edad de inicio ha sido normal. El diagnóstico se basa en: una evaluación clínica, pruebas complementarias generales y específicas del eje HHG y en estudios orientados a realizar un diagnóstico etiológico (v. Algoritmo al final del artículo).

Evaluación clínica

En la *historia clínica*, la anamnesis familiar ha de investigar la presencia de pubertad retrasada en familiares de primer y segundo grado (edad de afeitado, edad de la menarquia, talla familiar) y búsqueda de otros signos orientativos (infertilidad/subfertilidad, hiposmia/anosmia, consanguinidad). La anamnesis personal debe hacer hincapié en: datos perinatales (embarazo, parto, auxología perinatal); primera infancia (micropene, criptorquidia); historia de enfermedades previas; tratamientos crónicos; patología tumoral (cirugía, radioterapia, quimioterapia); trastornos de la conducta alimentaria; estado nutricional; psicológico; ejercicio intenso y/o estrés; y evaluación de la olfacción (hiposmia/anosmia).

El *examen físico* incluye: exploración física general, genital y auxológica, además del estudio de la maduración ósea. Es necesario una reconstrucción de la gráfica de crecimiento (talla, peso, IMC, segmentos corporales); ya que, el retraso de crecimiento suele ir asociado al retraso puberal, especialmente en: RCCD, enfermedades crónicas y síndrome de Turner. En los pacientes con

HH congénito, la talla y la velocidad de crecimiento suelen ser normales en la infancia y tienen ausencia de brote puberal. La adrenarquia está retrasada en el RCCD y suele ocurrir a una edad normal en el HH. Se deben buscar signos específicos de: enfermedades crónicas (enfermedad inflamatoria, desnutrición, enfermedades sistémicas, etc.); rasgos fenotípicos específicos (síndromes de Klinefelter, Turner, CHARGE); evaluación de la presencia de obesidad y retraso cognitivo (síndrome Prader Willi, Bardet Biedl); y anomalías propias del SK (hiposmia/anosmia, agenesia renal/malformación renal unilateral, paladar hendido, hipoacusia sensorial uni o bilateral). Se requiere una exploración detallada del desarrollo puberal (volumen testicular, desarrollo mamario, inicio, progresión) y, en mujeres con amenorrea primaria, descartar causas anatómicas.

La *edad ósea* está retrasada de manera importante en el RCCD y es acorde al desarrollo puberal. En las enfermedades crónicas y déficits hormonales (GH y/o TSH), también está retrasada y refleja el tiempo de evolución. En el HH suele estar normal o ligeramente retrasada y, a diferencia del RCCD, no se observa desarrollo puberal espontáneo cuando la edad ósea es de 13 años en la mujer y de 14 años en el varón⁽¹¹⁾. En la tabla IV se presenta el diagnóstico diferencial clínico entre RCCD e HH.

Pruebas complementarias generales

Si la historia y exploración hacen pensar en una enfermedad crónica, habrá que realizar pruebas orientadas a la sospecha clínica. Inicialmente, puede ser necesario realizar ciertos exámenes básicos como: bioquímica general, marcadores de enfermedad celiaca, hemograma, hierro, ferritina, VSG y, cuando se sospeche déficit hormonal, realizar estudio de hormonas tiroideas, prolactina y de IGF-I.

Estudio del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal

El nivel sérico de *gonadotropinas* define el hipogonadismo hipogonadotrofo e hipergonadotrofo al estar disminuidas y aumentadas, respectivamente. El valor de su determinación depende de la edad y de la intensidad del trastorno. En la edad prepuberal, la determinación basal

de las gonadotropinas no es informativa, ya que no discrimina entre la normalidad y patología. En la adolescencia, las determinaciones basales de gonadotropinas tienen un valor limitado, ya que no son capaces de discriminar entre estadio prepuberal y estadios iniciales de la pubertad. En el HH se observan valores muy bajos o indetectables, pero dichos valores pueden ser normales en las formas parciales. Unos niveles de basales de LH > 0,65 UI/L excluyen un HH grave, no así una forma parcial⁽²³⁾; otros autores han propuesto unos niveles de FSH < 1,2 UI/L, como punto de corte para diferenciar los HH en los varones⁽²⁴⁾.

En el lactante existe un período inicial tras el nacimiento en el que el eje HHG está activado, periodo conocido como minipubertad, que dura 6 meses en el varón y 24 meses en la mujer. En ese periodo, las gonadotropinas basales sí son informativas y unos niveles disminuidos en los primeros 3-6 meses de vida orientan hacia un HH congénito. En el hipogonadismo hipergonadotropo (disgenesia gonadal, anorquia, síndrome de regresión testicular, síndrome de Klinefelter, Turner), los niveles de gonadotropinas, especialmente la FSH, pueden estar elevados en la minipubertad (<2-3 años) y/o a partir de los 10 años de edad en las niñas.

Los niveles de *testosterona y estradiol* son de poca utilidad en la edad prepuberal y en las fases iniciales de la pubertad, ya que sus niveles séricos se encuentran por debajo del nivel de detección en la mayoría de los inmunoanálisis. Cuando se usan inmunoensayos sensibles con umbral de detección de 10 pg/ml, las mujeres con HH tienen niveles de estradiol inferiores o en el límite bajo de la normalidad. En el varón, cuando el testículo alcanza un volumen testicular de 8-10 ml, el nivel de testosterona aumenta por encima del intervalo prepuberal (1,7 nmol/l o 0,5 ng/ml) y, en ese estadio, su determinación puede ser útil para descartar un hipogonadismo. Habitualmente, los pacientes con HH congénito tienen niveles de testosterona inferiores a 0,86 ng/ml o 3 nmol/l⁽¹⁴⁾.

La principal dificultad es el *diagnóstico diferencial entre el RCCD y el HH*, sobre todo en su forma idiopática, aislada y parcial, y cuando la edad ósea no está en rango puberal⁽²³⁾. La realización del *test de GnRH* permite evaluar la

integridad del eje y valorar su respuesta, que es dosis dependiente y variable en función de la edad. En condiciones normales con una edad ósea superior a 11 años, se demuestra un incremento significativo de la respuesta de LH (multiplica por 3-6 veces su valor con respecto al nivel basal) y de FSH (multiplica por 1,5-2 veces su valor basal). Los pacientes con RCCD presentan una respuesta más intensa que los pacientes con HH. En el HH, la respuesta al test de GnRH es nula; pero, en función del nivel de afectación (hipotalámico o hipofisario) y de la severidad del mismo, se pueden observar respuestas variables; en un 30% de casos, se pueden solapar sus valores con los encontrados en el RCCD. Se ha propuesto una respuesta de LH < 5,8 UI/l y FSH < 4,6 UI/l como los puntos de corte de mejor sensibilidad y especificidad^(24,25). La variabilidad en la respuesta observada, hace que en la práctica esta prueba no permita diferenciar estas dos situaciones. Se han utilizado *modificaciones del test de GnRH convencional* administrando GnRH en infusión iv durante 4 horas o mediante la administración de bolos repetidos. También, se han utilizado diferentes *análogos de GnRH* como estímulo liberador de gonadotropinas como: naftarelina, triptorelina o leuprolide, pero la falta de validación de los resultados obtenidos en series pequeñas, ha limitado mucho su aplicación. El *test de hCG*, restringido al sexo masculino, mide la respuesta de testosterona por estimulación de las células de Leydig; los pacientes con RCCD muestran una respuesta positiva y los HH ausente o débil (< 2,3 ng/mL o 7,97 nmol/l). El *test de GnRH cuando se combina con un test de hCG* (medición de testosterona a los 3 y 19 días), ofrece una mayor significación diagnóstica con una sensibilidad y especificidad cercana al 100%, describiéndose en el HH, una respuesta significativamente inferior al RCCD⁽²⁶⁾. La *secreción pulsátil de gonadotropinas durante el sueño* puede ser de utilidad. Los niños con retraso puberal muestran una secreción pulsátil de LH cuando alcanzan una edad ósea de 12-13 años, no así en los HHI; si bien, con métodos ultrasensibles, se han detectado pulsos de LH de baja amplitud en los HHI. En el varón, las determinaciones de *inhibina B* y de *hormona antimulleriana* son

útiles para determinar la función de las células de Sertoli durante la infancia y la prepubertad, al estar disminuidas en los hipogonadismos. La determinación de la hormona antimulleriana ha mostrado tener menor sensibilidad y especificidad que la inhibina B. Unos niveles de inhibina B inferiores a 35 pg/ml en varones con un volumen testicular inferior o igual a 3 ml o menor de 65 pg/ml si el volumen es de 3-6 ml orientan hacia un HH⁽²⁷⁾; si bien, se ha descrito que hasta un 40% de los HH (formas parciales o adquiridas) tienen valores superiores y un 7% de los RCCD tienen valores inferiores⁽⁸⁾. No todos los estudios son concordantes con estos resultados. La asociación de inhibina B < a 110 pg/mL y LH basal < 0,3 UI/L aumenta la especificidad al 98%⁽²⁸⁾. Para otros autores, la combinación de testes <1,1 mL, inhibina B disminuida y LH máxima en el test de GnRH <4,3 UI/L, se ha propuesto como la mejor manera para diferenciar el HH del RCCD en el varón adolescente⁽¹¹⁾. Los niveles de inhibina B se correlacionan con el volumen testicular y la función tubular, y unos niveles disminuidos son un factor predictivo de infertilidad; en la mujer, unos niveles disminuidos de hormona antimulleriana, se correlacionan con: menor volumen ovárico, menor reserva de folículos antrales y niveles disminuidos de FSH⁽¹⁴⁾. Recientemente, se ha descrito cómo la infusión de kisseptina produce un pico de LH en el RCCD, pero no en el HHC⁽⁸⁾; si bien, formas parciales podrían responder a la infusión continua. La determinación de INSL3 (factor similar a la insulina 3), basal o tras estímulo con hCG, es un marcador en estudio de la función de la célula de Leydig⁽¹³⁾, que permitiría diferenciar los RCCD de los HH congénitos. En definitiva, no existe ninguna prueba que permita distinguir con certeza un RCCD de un HH. La prueba de oro es la observación clínica con la constatación de un desarrollo puberal completo a los 18 años (RCCD), frente a un desarrollo ausente (HH severo) o incompleto (HH parcial). Sin embargo, la opción de "esperar y ver" no es posible, ya que los pacientes exigen un diagnóstico precoz. El diagnóstico de RCCD es, en definitiva, un diagnóstico de exclusión⁽²⁹⁾.

El RCCD cuando se acompaña de talla baja e hipoprecimiento, en ausen-

cia de enfermedad crónica, obliga a realizar un diagnóstico diferencial con el déficit de GH. Ello es especialmente difícil y se fundamenta, sobre todo, en el estudio del patrón de crecimiento, que debe ser interpretado acorde a su ritmo madurativo y a la edad ósea. Para diferenciar estas dos situaciones, se ha propuesto clásicamente realizar un estudio del eje GH-IGF tras primación con esteroides sexuales, pero al no existir criterios de normalidad para interpretar los resultados, su utilización ha caído en desuso.

Estudio etiológico

En ocasiones, el cariotipo puede ayudar al diagnóstico (síndrome de Turner, Klinefelter), pero puede ser necesario realizar estudios genéticos más avanzados (estudio de genes candidatos, panel de genes, exoma, MLPA o cGH array). Es difícil establecer una correlación genotipo-fenotipo en el SK, pero hay ciertas anomalías que se asocian con más prevalencia a ciertos genotipos como: sinquinesia (*ANOS1*), agenesia dental (*FGF8* y *FGFR1*), anomalías digitales (*FGF8* y *FGFR1*) e hipoacusia (*CHD7*)⁽³⁰⁾. La RM craneal permite el estudio de patología orgánica intracranial, anomalías del área hipotálamo hipofisaria o de la línea media y estudio de la vía olfatoria (agenesia o hipoplasia de los bulbos o nervios olfatorios típica del SK). La ecografía abdominal puede ser necesaria para descartar: anomalías vaginouterinas (agenesia o malformación uterina, *septum* vaginal); estudio de tamaño y morfología de los ovarios (disgenesias gonadales); descartar malformaciones asociadas (renales) o localización y tamaño de testes criptorquídicos. En ocasiones, puede ser necesaria realizar una laparoscopia (disgenesias gonadales, síndrome de Swyer y síndrome de Rokitansky).

Tratamiento

El RCCD no suele requerir tratamiento, salvo que exista una afectación psicológica importante, y bastará con tranquilizar a la familia y al paciente. El tratamiento del hipogonadismo depende de la etiología y tiene como objetivos fundamentales inducir el desarrollo puberal, establecer una pauta de mantenimiento en la edad adulta y preservar la fertilidad.

Retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo

El RCCD es una variante de la normalidad y, por lo tanto, en la gran mayoría de casos, únicamente será necesario tranquilizar al adolescente y a la familia, explicarle la benignidad y transitoriedad del proceso, y bastará con hacer un seguimiento clínico para comprobar un desarrollo puberal normal. Aquellos casos en los que exista afectación psicológica y repercusiones emocionales (menor autoestima, fracaso escolar) y sociales (aislamiento), serán candidatos a un tratamiento hormonal⁽³¹⁾.

En el *varón* se administran dosis bajas de ésteres de testosterona en forma de preparados depot (50 mg/mes intramuscular en forma de cipionato), a partir de los 14 años de edad cronológica, o 12-12,5 años de edad ósea, durante un periodo de 3-6 meses. La testosterona estimula el crecimiento, induce la aparición de caracteres sexuales secundarios y como a dosis bajas no se inhiben las gonadotropinas, se favorece el desarrollo puberal. No se considera necesario iniciar el tratamiento por debajo de esa edad, por el riesgo de acelerar la edad ósea y afectar a la talla adulta. El primer ciclo de tratamiento debe ir seguido de un periodo de observación clínica (6 meses) y, si es necesario, se puede repetir la administración en forma de un segundo ciclo; si tras ello no se produce un inicio del desarrollo puberal, es muy posible que se trate de un HH. La oxandrolona ha quedado en desuso y la utilización de los inhibidores de aromataza de nueva generación (letrozole) permanece en investigación, habiéndose publicado estudios prometedores⁽³²⁾.

En la *mujer* es menos frecuente su indicación y se aconsejarían dosis bajas de estrógenos a partir de los 13 años de edad cronológica u 11 años de edad ósea. Se utiliza 17β estradiol (vía oral 5 microgramos/kg/d o, preferiblemente, transdérmico 3,1-6,2 microgramos/día que equivale a 1/8-1/4 de parches de 25 microgramos), durante 3-6 meses, para ir aumentando en ciclos sucesivos, si es necesario.

Hipogonadismos

La etiología marca la pauta de actuación. El retraso puberal de las enfermedades crónicas exige el trata-

miento de la enfermedad de base y, si es necesario inducir el desarrollo puberal, se utilizan pautas semejantes al RCCD. En el HH congénito del varón, el tratamiento del micropene se ha basado clásicamente en el uso de ésteres de testosterona intramuscular a unas dosis de 25 mg/mes durante 3 meses en el primer año de vida; otras opciones, son el uso tópico de cremas de testosterona al 5% o de dihidrotestosterona. La criptorquidia requiere el uso de la cirugía antes de los 12-18 meses de vida y el tratamiento con hCG o GnRH ha mostrado muy poca utilidad. Existen estudios que han utilizado la administración sc de gonadotropinas (rLH y rFSH) en el primer año de edad para simular la minipubertad fisiológica del lactante. Se ha demostrado un efecto beneficioso sobre el crecimiento del pene y la función testicular, valorada por el incremento del volumen testicular, ya que se estimula la proliferación de las células de Sertoli y de los túbulos de seminíferos, y aumento de los niveles de inhibina B, testosterona y hormona antimülleriana. Todavía no se conoce si esta pauta puede mejorar la respuesta posterior al tratamiento para inducir el desarrollo puberal y la fertilidad pero en principio sería más beneficiosa que la administración de testosterona^(14,33) y sería la primera opción a considerar.

Los objetivos del tratamiento del hipogonadismo en el adolescente y edad adulta son: inducir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, acelerar el crecimiento, inducir el estirón puberal y optimizar la talla adulta, asegurar una libido y una potencia sexual normal en el varón, preservar la fertilidad cuando sea posible y evitar las complicaciones cardiovasculares, metabólicas, psicossociales y osteoporosis (Tabla V).

Inducción de los caracteres sexuales secundarios

En el *varón*, la testosterona es un tratamiento eficaz para la inducción y el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios, y para la estimulación del crecimiento. Existen preparados por vía oral, parenteral y transdérmica. Se inicia a una edad ósea de 12-12,5 años. La mayoría de autores utilizan cipionato de testosterona a una dosis inicial de 50 mg/mes (35 mg/m²/mes) durante 6 meses, seguido por 100 mg/mes

Tabla V. Tratamiento del hipogonadismo

Inducción de la pubertad en la mujer

17 β estradiol (parches) – Dosis inicial: 0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nocturno (3,1 – 6,2 μg)
 – Incremento a 0,08-0,12 $\mu\text{g}/\text{kg}$, cada 6 meses (3,1 – 6,2 μg)
 – Incremento gradual hasta 25 $\mu\text{g}/\text{día}$
 – Dosis máxima adulta de 50-100 $\mu\text{g}/\text{día}$

17 β estradiol (oral) (valerato de estradiol) – 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (0,5 mg/día)
 – Incrementos 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, cada 6-12 meses
 – Dosis máxima: 1-2 mg/día

Etinilestradiol (oral) – 2 $\mu\text{g}/\text{día}$
 – Incrementar a 4 $\mu\text{g}/\text{día}$, si es necesario

Progestágeno – Progesterona micronizada: 200 mg/día
 – Acetato de medroxiprogesterona: 10 mg/día

Tratamiento de la fertilidad en la mujer

GnRH pulsos – Bomba iv: 75-500 ng/kg bolus, cada 90 min
 – Adaptar dosis según respuesta

– Bomba sc: 15-30 μg / bolus, cada 90 min
 – Adaptar dosis según respuesta

– Fase luteínica: continuar con bomba de GnRH
 – Añadir hCG 1.500 UI/3 días, 3 dosis

Gonadotropinas – hMG (FSH + LH) 75-150 UI sc día
 – Adaptar dosis según crecimiento folicular

– Inducción ovulación: hCG 6.500 UI dosis sc

– Fase luteínica: hCG 1.500 UI/3 días, 3 dosis sc
 – Progesterona 200 mg /día intravaginal

Inducción de la pubertad en el varón

Testosterona – Ésteres de testosterona (cipionato):
 • Dosis inicial: 50 mg/mes im
 • Incremento 50 mg, cada 6-12 meses
 • Hasta una dosis de 200-250 mg/mes
 • Dosis adaptada según niveles valle de testosterona
 • Dosis adulta: 250 mg/2-4 semanas

– Undecanoato de testosterona (como mantenimiento):
 • Dosis adulta: 1.000 mg/10-14 semanas im

– Gel de testosterona (como mantenimiento):
 • Dosis en adulto: 50-80 mg/día

Gonadotropinas – hCG: dosis inicial 250 UI sc x 2/semana
 – Incremento 250-500 UI, cada 6 meses
 – Hasta dosis máxima de 1.500 UI sc x 3/semana

– rFSH: dosis 75-150 UI sc x 3/semana

Tratamiento de la fertilidad en el varón

GnRH pulsos – Bomba sc: 25-600 ng/kg bolus, cada 120 min
 – Adaptar dosis según respuesta clínica y niveles de testosterona

Gonadotropinas – hCG: 500-2.500 UI sc x 2-3/semana
 – Adaptar dosis según niveles de testosterona
 – rFSH: 75-225 UI x 2-3/semana
 – Adaptar dosis según niveles FSH y espermograma

(70 mg/m²/mes) durante un año, hasta llegar a 200-250 mg/mes (140-150 mg/m²/mes) en los primeros dos años de tratamiento, y así alcanzar unos niveles de testosterona entre 15-20 nmol/l (4,3-5,7 ng/ml); la dosis adulta es de 200-250 mg/15-21 días. En adolescentes con diagnóstico tardío, se puede iniciar el tratamiento a dosis mayores (100 mg/mes) para conseguir una virilización más rápida. Una alternativa a la vía parenteral, es la administración oral de undecanoato de testosterona a la edad de 13 años y en dosis de 20-40 mg/día durante 6-12 meses, incrementando la dosis a 80 mg/día a los 14 años de edad; tiene el inconveniente de que tiene una vida media muy corta, produce niveles de testosterona erráticos y en España no está comercializada. En la edad adulta y como mantenimiento, se prefiere el uso de 1.000 mg/12 semanas de undecanoato de testosterona im. Hay preparados de testosterona de uso tópico (gel o parches) que son más útiles como mantenimiento que como inducción de la pubertad. La testosterona no produce aumento del volumen testicular ni estimula la espermatogénesis, ya que para ello se requiere un incremento de la testosterona intratesticular. Por ello, si en el curso del tratamiento con testosterona se observa un aumento del volumen testicular, se debe pensar en una forma reversible de HH; en ese caso, se debe suspender el tratamiento y realizar seguimiento, ya que estas formas pueden recidivar más tarde.

En los HH, se pueden utilizar las gonadotropinas para inducir el desarrollo puberal. Existen diversos protocolos, bien de hCG sola (dosis inicial de 250 UI sc x 2/semana y aumento progresivo, según respuesta clínica y analítica) o combinada con rFSH (75-150 UI sc x 3/semana), que se añadiría cuando se alcanzan unos niveles de testosterona de 5,2 nmol/l (1,5 ng/mL). En pacientes con formas severas de HH de inicio prepuberal, se ha demostrado beneficioso la primación previa con rFSH antes del tratamiento combinado de hCG + rFSH⁽³⁴⁾ monitorizado por el volumen testicular y la inhibina B. La administración de gonadotropinas tiene, como inconveniente, la necesidad de una buena adherencia, ya que requiere de inyecciones frecuentes durante un periodo prolongado^(33,35).

En la *mujer*, los estrógenos están disponibles en preparados naturales (17β estradiol y estrógenos equinos) y sintéticos (etinil estradiol). En la mujer, los objetivos del tratamiento son alcanzar un adecuado desarrollo mamario que asegure un bienestar psicológico, estimular el crecimiento uterino, optimizar el crecimiento y asegurar una buena ganancia de masa ósea. La pauta de tratamiento debe iniciarse con dosis bajas, incrementándose progresivamente, con el propósito de imitar la evolución puberal fisiológica. No se ha definido la edad idónea de comienzo, pero se recomienda hacia los 11 años de edad ósea. La pauta de elección es la vía transdérmica con 17β estradiol. Se prefiere la vía transdérmica, ya que es más fisiológica y natural, tiene menor hepatotoxicidad al evitar el paso inicial por el hígado, mejor perfil cardiovascular y menor riesgo trombótico, menor interferencia con la secreción de IGF-I y mejor feminización que los estrógenos equinos o sintéticos. Se inicia con dosis bajas (aproximadamente 1/8 o 1/4 de la dosis adulta) para ir aumentando gradualmente cada 6-12 meses. La dosis inicial es de 0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (equivalente aproximadamente a 3 μg día o 1/8 de parche de 25 μg); en los primeros 4-6 meses, se administra solo en periodo nocturno. Posteriormente, se mantendría todo el día y se administraría 2 veces por semana; en el segundo año, se aumentaría a 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (6 $\mu\text{g}/\text{día}$ o 1/4 de parche de 25 μg). La dosis se iría aumentando progresivamente (incrementos de 0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 6 meses) hasta llegar gradualmente a la dosis de 25 $\mu\text{g}/\text{día}$. La dosis adulta de sustitución es de 50-100 $\mu\text{g}/\text{día}$. La monitorización del tratamiento se realiza con la clínica (desarrollo mamario y velocidad de crecimiento), niveles de estradiol, volumen uterino, tensión arterial, edad ósea y densidad mineral ósea. Tras 2-3 años de tratamiento sustitutivo, o antes si aparece sangrado menstrual, es necesario añadir un progestágeno cíclico (en forma de progesterona natural micronizada 200 mg/día o acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día, del día 10 al día 21 de cada ciclo) para protección uterina y establecer ciclos menstruales regulares. Una vez completado el desarrollo puberal, es necesario establecer terapia hormonal sustitutiva de mantenimiento

(asociación estrógenos-progestágenos en forma cíclica o continua)^(36,37).

Tratamiento de la fertilidad

Las gonadotropinas o la administración pulsátil de GnRH se pueden utilizar para inducir la fertilidad en el HH, pero no en el hipogonadismo primario.

En el *varón*, la espermatogénesis depende de la concentración intratesticular de testosterona sintetizada en la célula de Leydig tras la acción de la LH, y no del nivel de testosterona circulante, y de la acción de la FSH sobre la célula de Sertoli y la maduración de las espermatogonias; por ello, la fertilidad depende del uso de GnRH o de la administración exógena de gonadotropinas (hCG sola o combinada con FSH). El tratamiento con hCG puede ser útil para completar el desarrollo puberal e inducir la fertilidad; si tras 6-12 meses de monoterapia no se constata una respuesta positiva, se podría añadir rFSH. Se han publicado diferentes pautas y, en la actualidad, se prefiere la vía sc antes que la im. La administración de GnRH es una opción lógica en casos de lesiones de origen hipotalámico y ausencia de daño hipofisario y, debido a su secreción episódica, se requiere una administración pulsátil en forma de minibomba de infusión vía sc o iv; de esta manera, se incrementa la síntesis de gonadotropinas y la maduración testicular. Los pacientes que peor responden son aquellos con signos clínicos de ausencia de "minipubertad" (criptorquidia, micropene, testes pequeños, niveles bajos de inhibina B). Por el contrario, en las formas parciales o adquiridas, con inicio del desarrollo testicular, volumen superior a 4 mL y posterior detenimiento, responden mucho mejor. En el adolescente sin desarrollo puberal, el uso de gonadotropinas (hCG sola o combinada con FSH) puede inducir la pubertad y estimular la fertilidad, y se ha demostrado que la terapia combinada hCG+FSH tiene mejor resultado sobre la fertilidad que la monoterapia de hCG⁽³⁸⁾. En los casos severos se ha visto que el tratamiento previo con FSH, antes de los pulsos de GnRH o de las gonadotropinas, y un inicio precoz del tratamiento, son dos factores que se relacionan con una mejor fertilidad⁽³¹⁾. En general, se puede decir que el tratamiento con gonadotropinas mejora la espermatogénesis⁽³⁴⁾, pero raras veces la

normaliza; si bien, un recuento bajo de espermatozoides no presupone infertilidad. En el síndrome de Klinefelter, la extracción y criopreservación de espermatozoides previa a la degeneración de los túbulos seminíferos y al uso de testosterona, es una opción futura y en investigación para el tratamiento de la fertilidad.

En la *mujer* con hipogonadismo hipogonadotropo, el tratamiento con bolos de GnRH o gonadotropinas puede permitir inducir la ovulación y alcanzar un embarazo⁽³¹⁾; el pronóstico y éxito del tratamiento es bueno, ya que el HH no se asocia con una menor reserva ovárica. En la mujer, la aplicación de GnRH pulsátil, si se dispone, es el tratamiento ideal de la infertilidad producida por insuficiencia hipotalámica, y su administración prolongada normaliza generalmente las secreciones hipofisaria y gonadal, incluyendo ovulación y embarazos en una tasa próxima a la observada en mujeres normales. En las mujeres con fallo gonadal primario, las técnicas de reproducción asistida ofrecen una solución a la infertilidad; la criopreservación de oocitos antes del tratamiento gonadotóxico es una opción a considerar en mujeres con enfermedades oncológicas.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria es quién primero se va a enfrentar con el posible caso de un adolescente con retraso puberal que habitualmente consultará, bien por afectación psicológica o por retraso de crecimiento, y talla baja. Debe ser capaz de identificar a un varón que, a los 14 años, tenga un volumen testicular inferior a 4 ml o a una mujer que, a los 13 años, no haya iniciado el desarrollo mamario. Una vez detectado el caso debería realizar un diagnóstico diferencial que diferencie tres situaciones posibles. La posibilidad más frecuente es que se trate de un RCCD y, para ello, se apoyará en anamnesis familiar, exploración física, valoración auxológica y realización de edad ósea; en segundo lugar, descartar una posible enfermedad crónica de base y, para ello, realizará una anamnesis personal completa, especialmente dirigida al ámbito nutricional; y en ter-

cer lugar, pensar en la posibilidad de un hipogonadismo. El conocimiento del RCCD, como una variante de la normalidad del desarrollo puberal, es labor del pediatra de Atención Primaria quien tranquilizará a la familia y al adolescente, haciéndoles ver la benignidad y la transitoriedad de dicha condición. En la valoración del desarrollo puberal, tan importante es detectar un retraso en su inicio como una detención en su progresión y/ una falta de desarrollo puberal completo (testes de > de 15 ml en varón o menarquia en la mujer). La detención de una pubertad iniciada es preocupante y sugestivo de patología adquirida y, por ello, debe ser motivo de derivación. Es importante saber diferenciar una variante de la normalidad de trastorno patológico del desarrollo puberal y, en este segundo caso, derivar a una Unidad de Endocrinología Pediátrica precozmente, para realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

1. Soriano-Guillén L. Pubertad normal y variantes. *Pediatr Integral*. 2015; 19(6): 380-8.
- 2.** Ojeda S, Lomniczi A. Puberty in 2013: unravelling the mystery of puberty. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 67-9.
3. Ferrández Longás A, Bager L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B, et al. Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood: anthropometric, puberty, radiological and intellectual data. *Ped Endocrinol Rev*. 2005; 2: 425-62.
4. Ferrández A, Carrascosa A, Audí L, Bager L, Rueda C, Bosch-Castañe J, et al. Longitudinal pubertal 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.
- 5.** Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the World, secular trends, and changes alter migration. *Endocr Rev*. 2003; 24: 668-93.
- 6.** Pozo Román J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral*. 2015; 19(6): 389-410.
- 7.** Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. *Pediatr Ann*. 2018; 47: e16-e22.
- 8.** Raivio T, Miettinen PJ. Constitutional delay of growth versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019. doi.org/10.1016/j.beem.2019.101316.
9. Wehkalampi K, Widén E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Pattern of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 723-28.
- 10.** Mayayo E, Labarta JI, Sinués B, Ferrández A. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Pombo M (4ª ed.) Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 524-50.
- 11.*** Howard SR, Dunkel L. Delayed puberty: phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms, and recent discoveries. *Endocr Rev*. 2019; 40: 1285-317.
12. Zhu Y, Chan YM. Adult consequences of self-limited delayed puberty. *Pediatrics*. 2017; 139: e20163177.
- 13.** Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11: 547-64.
- 14.*** Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamaki J, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev*. 2019; 40: 669-710.
15. Ribeiro SR, Vieira TC, Abucham J. Reversible Kallmann syndrome: report of the first case with a KAL1 mutation and literature review. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156: 285-90.
16. Dodé C, Hardelin JP. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17: 139-46.
17. Maione L, Dwyer AD, Francou B, Guiochon-Mantel A, Binart N, Bouligand J, et al. Genetic counseling of congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178: R55-R80.
18. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178: 377-88.
19. Francou B, Paul C, Amazit L, Cartes A, Bouvattier C, Albarel F, et al. Prevalence of KISS1 Receptor mutations in a series of 603 patients with normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism and characterization of novel mutations: a single-centre study. *Hum Reprod*. 2016; 31: 1363-74.
- 20.*** Wei C, Crowne E. The impact of childhood cancer and its treatment on puberty and subsequent hypothalamic pituitary and gonadal function, in both boys and girls. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019. doi.org/10.106/j.beem.2019.101291.
- 21.*** Kao KT, Zacharin M, Wong SC. Pubertal anomalies in adolescents with chronic disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019. doi.org/10.106/j.beem.2019.04.009.
22. Gravholt C, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177: G1-G70.
- 23.*** Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available tests. Harrington J, Palmert MR. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 3056-67.
24. Grinspon RP, Ropelato G, Gottlieb S, Keselman A, Martínez A, et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2811-8.
- 25.** Albitbol L, Zborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? *Arch Dis Child*. 2016; 101: 767-71.
26. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarch PC, Dattani MT. Role of GnRH and hCG stimulation test in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 780-5.
27. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5225-32.
28. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Clin Endocrinol*. 2015; 82: 100-5.
- 29.** Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 481-8.
30. Costa-Barbosa FA, Balasubramanian R, Keefe KW, Shaw ND, Al-Tassan N, Plummer L, et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: E943-E953.

- 31.*** Howard SR, Dunkel L. Management of hypogonadism from birth to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32: 355-72.
32. Varimo T, Huopio H, Kariola L, Tenhola S, Voutilainen R, Toppari J, et al. Letrozole versus testosterone for promotion of endogenous puberty in boys with constitutional delay of growth and puberty: a randomised controlled trial phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019. doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30377-8.
- 33.** Zacharin M. Pubertal induction in hypogonadism: current approaches including use of gonadotropins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29: 367-83.
- 34.** Raivio R, Wikstrom AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 105-11.
- 35.** Dunkel L, Quinton R. Induction of puberty. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: R229-R239.
- 36.*** Matthews D, Bath L, Höglér W, Mason A, Smyth A, Skae M. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child.* 2017; 0: 1-6. doi: 10.1136/archdischild-2016-311372.
- 37.** Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen replacement in Turner syndrome: literature review and practical considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103: 1790-803.
- 38.** Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, Kliesch S, Zitzmann M. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism ?. A multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol.* 2017; 86: 75-87.

Bibliografía recomendada

- Howard SR, Dunkel L. Delayed puberty: phenotypic diversity, molecular genetic mechanisms, and recent discoveries. *Endocr Rev.* 2019; 40: 1285-317.
- Este trabajo es una excelente revisión de los mecanismos fisiopatológicos del retraso constitucional de la pubertad y realiza una actualización de las diferentes causas y síndromes que producen un retraso puberal. Estos autores son líderes en el conocimiento de esta patología y es un artículo muy completo, que combina el abordaje clínico con los aspectos de fisiopatológicos.
- Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamaki J, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019; 40: 669-710.

Excelente revisión del hipogonadismo hipogonadotropo congénito, señalando los aspectos clínicos y genéticos más relevantes. Realiza igualmente una profunda revisión de los aspectos diagnósticos y terapéuticos. Artículo de obligada lectura y referencia.

- Kao KT, Zacharin M, Wong SC. Pubertal anomalies in adolescents with chronic disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019. doi.org/10.106/j.beem.2019.04.009.

Revisión exhaustiva del retraso puberal secundario a enfermedades crónicas de elevado interés, tanto a nivel clínico como fisiopatológico. Muy necesaria su lectura para el pediatra de Atención Primaria.

- Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available tests. *Harrington J, Palmert MR. J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3056-67.

Excelente revisión de la literatura sobre el diagnóstico diferencial entre el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, y el hipogonadismo hipogonadotropo. Es un artículo muy didáctico que presenta las diferentes pruebas utilizadas para realizar este diagnóstico diferencial, sus limitaciones y su aplicabilidad. Es un artículo muy citado por todos los autores lo que da idea de su interés.

Caso clínico

Motivo de consulta

Varón remitido por su pediatra a los 14,5 años por presentar ausencia de progresión del desarrollo puberal y detención del crecimiento. Inició la pubertad a los 12,5 años (testes 6 ml y talla 156 cm), lo envía por no progresión del volumen testicular.

Antecedentes personales

Embarazo y parto normales. Peso: 3.970 g. Longitud: 53 cm. Perímetro cefálico: 34 cm. No anoxia. Adenoidectomizado a los 2,5 años. Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia y TAC normal a los 8 años. Asintomático.

Antecedentes familiares

Padre: 186 cm (percentil 90); pubertad normal. Madre: 173,5 cm (percentil 97); menarquia a los 12,5 años. Talla genética: 186,25 cm (percentil 90). G.A.V. 2.0.2. Hermano afecto de síndrome de Klinefelter.

Exploración física

Edad cronológica: 14,5 años. Talla: 157,5 cm (percentil 10-25). Peso: 57 kg (percentil 50). Testes de 6 ml, pene II, pubarquia II (Tanner II). Refiere estar asintomático, escolaridad normal, episodio aislado de cefalea hace 2 semanas. En la exploración física, el paciente tiene buen estado general, auscultación cardiopulmonar normal, tensión arterial en percentiles normales y, en la exploración neurológica, no hay nada destacable.

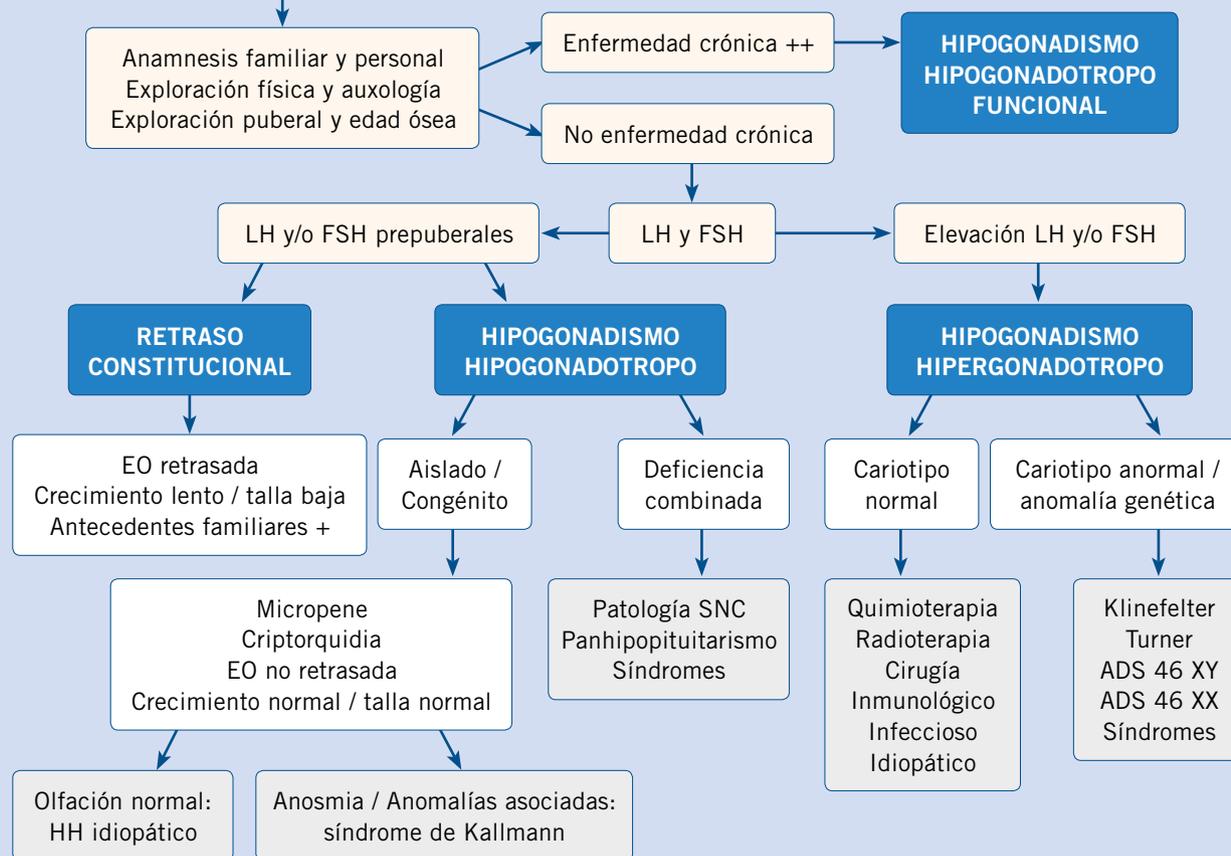
Exploración complementaria

Edad ósea: 14 años. Test de LHRH: LH: basal de 0,16 mUI/ml y pico máximo de 0,66 mUI/ml; FSH: basal de 0,53 mUI/ml y pico máximo de 2,1 mUI/ml.

Testosterona: 0,25 ng/ml (VN: 0,3-4). IGF-1: 68 ng/ml (VN: 115 - 331). Eje suprarrenal (ACTH y cortisol): normal. Función tiroidea: normal. Prolactina: 1.026 ng/ml (VN: 2,5 - 18,1). RMN hipofisaria: agrandamiento de la silla turca. Crecimiento intraselar de 18 x 18 x 16 mm, con componente cistoideo y realce regular de la parte sólida. Elevación leve del quiasma y suelo del 3^{er} ventrículo sin hidrocefalia.

Algoritmo diagnóstico del retraso puberal

Retraso puberal: varón de 14 años testes < 4 mL / mujer de 13 años sin desarrollo mamario
 Pubertad detenida: no progresión durante 2 años o falta de desarrollo completo transcurridos
 4-5 años o amenorrea a los 15 años



ADS: Anomalías de la Diferenciación Sexual



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 85% 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 85% 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".

Retraso puberal

9. En relación al concepto de retraso puberal, señale cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:

- Un varón tiene un retraso puberal, cuando a la edad de 14 años no ha alcanzado un volumen testicular de 4 ml.
- Una mujer tiene un retraso puberal, cuando a la edad de 13 años no ha iniciado el desarrollo mamario.
- La amenorrea primaria indica la ausencia de menarquia a los 15 años de edad.
- Se considera pubertad detenida o no progresiva, cuando existe una falta de progresión de los caracteres sexuales secundarios durante 3 años.
- El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo es la causa más frecuente de retraso puberal.

10. Señale cuál de las siguientes es una causa FRECUENTE de retraso puberal:

- Hipogonadismo hipogonadotropo congénito.
- Hipogonadismo hipergonadotropo adquirido.
- Hipogonadismo hipogonadotropo funcional secundario a una enfermedad crónica.
- Síndrome de Kallmann.
- Hipogonadismo hipergonadotropo congénito.

11. Señale cuál de los siguientes hallazgos clínicos es ORIENTATIVO de hipogonadismo hipogona-

dotropo idiopático, ante un varón con retraso puberal:

- Anosmia.
- Antecedente de criptorquidia bilateral.
- Paladar hendido y malformación renal unilateral.
- Talla baja.
- Edad ósea muy retrasada.

12. En relación al síndrome de Klinefelter, señale la afirmación VERDADERA:

- El síndrome de Klinefelter se suele manifestar frecuentemente en la primera infancia con criptorquidia y/o micropene.
- Es una entidad frecuente que suele pasar desapercibida hasta la edad de la adolescencia.
- Presentan típicamente una talla por debajo de la media e inferior a su talla familiar.
- La ginecomastia es muy excepcional.
- Los niveles de LH y FSH están disminuidos.

13. Varón que consulta a los 14,5 años de edad por hipocrecimiento, testes de 3 ml y fracaso escolar con aislamiento social. Una vez descartadas otras causas de retraso puberal, decide iniciar un tratamiento ante el diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, ¿qué PAUTA de las siguientes crees más indicada?

- Administrar tratamiento con enantato de testosterona 100 mg/mes im durante 6 meses y realizar seguimiento durante

6 meses para ver si progresa la pubertad.

- Administrar tratamiento con enantato de testosterona 100 mg/mes im durante 12 meses.
- Administrar tratamiento con enantato de testosterona a 50 mg/mes im durante 3-6 meses y realizar seguimiento durante 6 meses, para ver si progresa la pubertad.
- Administrar tratamiento con pulsos de GnRH durante 6 meses y realizar seguimiento durante 6 meses, para ver si progresa la pubertad.
- Administrar tratamiento con hCG, durante 12 meses.

Caso clínico

14. En función de los datos aportados, ¿cuál es tu DIAGNÓSTICO de sospecha?

- Síndrome de Klinefelter.
- Hipogonadismo hipogonadotropo funcional.
- Hipogonadismo hipogonadotropo adquirido de origen tumoral (macroadenoma hipofisario productor de prolactina) asociado a déficit de hormona de crecimiento.
- Hipogonadismo hipergonadotropo.
- Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.

15. ¿Cuál es el TRATAMIENTO indicado para favorecer el desarrollo puberal?

- Inducir el desarrollo puberal con ésteres de testosterona a 50 mg/mes im.

- b. Tratamiento de su enfermedad de base (macroprolactinoma).
- c. Inducir el desarrollo puberal con ésteres de testosterona a 150 mg/mes im.
- d. Administración de gonadotropinas, para aumentar volumen testicular e inducir el desarrollo puberal.
- e. Administración de pulsos de GnRH, para aumentar el

volumen testicular y favorecer la fertilidad.

16. El paciente inició tratamiento de su enfermedad de base con análogos dopaminérgicos (cabergolina) y se le realizó seguimiento neurorradiológico con RMN, comprobándose disminución progresiva del adenoma: ¿cuál es el MÉTODO preferido para realizar un seguimiento de su hipogonadismo y

comprobar una evolución satisfactoria?

- a. Realizar una determinación de los niveles de testosterona.
- b. Realizar una determinación de los niveles de LH y FSH.
- c. Controlar clínicamente el crecimiento y medir el volumen testicular (orquidómetro de Prader), para ver si progresa adecuadamente.

Talla baja idiopática y variantes normales de talla baja

J. Pozo Román

Médico adjunto del Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid



Resumen

La talla baja idiopática (TBI) se define, como: una talla > 2 SDS por debajo de la media para su edad, sexo y grupo de población, sin evidencia de enfermedad alguna. Representa alrededor del 80% de las tallas bajas (TB) y, aunque, teóricamente, solo incluye niños con TB sin patología, lo cierto es que englobaría TB normales (variantes normales de talla baja), alrededor del 80%, y TB patológicas, un 15-20%, en las que, por desconocimiento o dificultad diagnóstica, no se llega a alcanzar un diagnóstico. Lo que diferencia un grupo de otro es la capacidad, en el primer caso, de alcanzar una talla final acorde a su contexto familiar; mientras que, en el segundo, la talla final es inadecuada a su contexto familiar. Los avances fisiopatológicos más relevantes de los últimos años, en lo referente al conocimiento del crecimiento normal y patológico han resultado del desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico genético. No obstante, no se ha establecido hasta dónde debe llegar el esfuerzo diagnóstico en una TBI para excluir causas patológicas. La necesidad de tratamiento es muy controvertida, pero cuando este se realiza, la hormona de crecimiento (GH) sola o asociada a moduladores de la pubertad es el más utilizado.

Abstract

Idiopathic short stature (ISS) is defined as: height > 2 SDS below the corresponding mean height for a given age, sex, and population group, with no evidence of disease. It represents around 80% of short statures (SS) and, although, theoretically, it only includes children with SS without pathology, the truth is that it would include around 80% of normal SS (normal variants of short stature), and 15-20% of pathological SS, in which, due to ignorance or diagnostic difficulty, a diagnosis is not reached. What differentiates one group from another is the ability, in the first case, to reach a final height according to the family context; while, in the second, the final height is inadequate to the family context. The most relevant pathophysiological advances in recent years in terms of knowledge of normal and pathological growth have resulted from the development of new genetic diagnostic techniques. However, it has not been established how far the diagnostic effort in an ISS should go to exclude pathological causes. The need for treatment is highly controversial, but when this is done, growth hormone (GH) alone or associated with modulators of puberty is the most used.

Palabras clave: Talla baja; Talla baja idiopática; Variantes normales de talla baja; Hormona de crecimiento, aspectos éticos.

Key words: Short stature; Idiopathic short stature; Normal variants short stature; Growth hormone, ethical issues.

Introducción y concepto

Talla baja idiopática sería la de aquel individuo con una talla más de 2 SDS (percentil 2,3) por debajo de la media para su edad, sexo y población, sin evidencia de enfermedad alguna.

La talla baja (TB) es la causa más frecuente por la que un niño es remitido a la consulta de Endocrinología y la mayoría de ellos serían diagnosticados de talla baja idiopática

(TBI) si nos atenemos al concepto internacionalmente aceptado de TBI. Dicho concepto es el resultado de un consenso entre expertos de las sociedades Americana (*Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*) y Europea de Endocrinología Pediátrica (*European Society for Paediatric Endocrinology*), así como de la *Growth Hormone Research Society*, reunidos en Santa Mónica (California) en octubre de 2007⁽¹⁻³⁾. En esta reunión de expertos, se definió la TBI, como:

una condición en la que la talla de un individuo se encuentra más de 2 SDS (percentil 2,3) por debajo de la media para su edad, sexo y grupo de población, sin evidencia de anomalías sistémicas, endocrinas, nutricionales o cromosómicas. La definición, según establecía el propio consenso, incluiría a los niños clásicamente catalogados como variantes normales de TB (VNTB) y excluiría, específicamente, niños: nacidos pequeños para su edad gestacional (RN-PEG:

peso y/o longitud < -2 SDS para su EG y sexo), con fenotipo dismórfico o disarmónico (displasias óseas, síndromes), con trastorno psiquiátrico o emocional grave, así como con cualquier otra causa de TB claramente identificable (celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición, deficiencia o insensibilidad a la GH, hipotiroidismo, Cushing, etc.). Las VNTB serían aquellos hipoprecrecimientos armónicos de inicio postnatal que resultarían de la variabilidad normal, tanto de la talla como del ritmo madurativo de la especie humana, incluyendo: la TB familiar (TBF), el retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP), y la mezcla frecuente de ambos cuadros clínicos⁽⁴⁾.

El concepto de TBI es un concepto controvertido, basado en la exclusión de patologías reconocibles. Teóricamente, solo incluiría niños con TB sin patología, pero lo cierto es que, bajo el paraguas de TBI, se englobarían situaciones de TB normales y patológicas, cuyo único denominador común sería nuestra incapacidad para alcanzar un diagnóstico etiopatogénico. Para algunos autores, el término de TBI solo debería aplicarse a hipoprecrecimientos de etiología desconocida donde la expectativa de talla final sea baja (al menos, 2 SDS por debajo de su talla diana) y no acorde con su contexto familiar. Por consiguiente, deberían descartarse las VNTB (TBF y RCCP), cuya talla final es acorde a la familiar, y especialmente el RCCP, cuya talla final, si no va asociado a TBF, se sitúa, en la mayoría de los casos, dentro de la normalidad^(5,6).

Alrededor del 60-70% de los pacientes diagnosticados de TBI alcanzan una talla adulta dentro de la normalidad, especialmente aquellos con retraso de la edad ósea (EO); si bien, en la mayoría en los casos en percentiles bajos (talla media adulta en -1,5 SDS). Aunque algunos factores puedan asociarse con un peor pronóstico de talla adulta, es difícil predecir que niños no alcanzarán una talla normal y podrían verse beneficiados de algún tipo de tratamiento. Esta incapacidad para predecir con fiabilidad la talla adulta, así como el desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al control genético del crecimiento y del ritmo madurativo, han condicionado la inclusión de las VNTB en el grupo de TBI.

Tabla I. Criterios de hipoprecrecimiento/talla baja

- Tallas \leq -2 SDS (percentil 2,3) para la edad, sexo y etnia del sujeto
- Tallas que, aun estando entre \pm 2 SDS para la población general, se sitúan \geq 2 SDS por debajo del carril de crecimiento correspondiente a su TD
- Expectativas de talla adulta (predicción de talla adulta) más de 2 SDS por debajo de la TD
- VC < -1 SDS (\approx percentil 25) para edad y sexo, pero mantenida más de 2-3 años

SDS: desviación estándar. VC: velocidad de crecimiento. TD: talla diana o, también, "talla genética".

- La TD es la talla esperable para los hijos de una pareja determinada, asumiendo un proceso normal de herencia y unos efectos ambientales sobre el crecimiento, similares en ambas generaciones. La fórmula más comúnmente empleada para calcularla es la desarrollada por Tanner a partir de la talla media parental (TMP) ajustada al sexo del niño.

• Niños: $TD = \text{Talla del padre} + (\text{Talla de la madre} + 13 \text{ cm}) / 2 = TMP + 6,5 \text{ cm}$ ($\pm 10 \text{ cm}$).

• Niñas: $TD = (\text{Talla del padre} - 13 \text{ cm}) + \text{Talla de la madre} / 2 = TMP - 6,5 \text{ cm}$ ($\pm 9 \text{ cm}$).

- TD corregida (TD_c) = $0,72 \times [\text{talla padre (SDS)} + \text{talla madre (SDS)}] / 2$; rango de la TD = $\pm 1,6 \text{ SDS}$ (v. en el artículo).

Epidemiología

El 80% de los niños que consultan por TB podrían ser diagnosticados de TBI. El 80-85% de ellos corresponderían a VNTB y un 15-20% a patologías en las que, por desconocimiento o dificultad diagnóstica, no se llega a alcanzar un diagnóstico.

La prevalencia total de TB en la población infantil es difícil de establecer, debido a los diferentes criterios empleados en su definición (Tabla I). Si consideramos aisladamente el concepto estadístico (talla < -2 SDS para la edad, sexo y etnia del sujeto), el 2,3% de la población entraría en el concepto de TB; no obstante, el número de sujetos que se miden en los estudios poblacionales es insuficiente para determinar con fiabilidad los extremos de la curva

de Gauss que representa la distribución de la talla y, dado que, es más factible que el crecimiento se vea gravemente frenado que acelerado, es probable que el porcentaje de TB sea superior al 2,3%. Si consideramos, además, las otras posibles definiciones de hipoprecrecimiento, recogidas en la tabla II, es muy probable que el número de niños con hipoprecrecimiento sea superior al 3-5%.

En cualquier caso, se estima que, aproximadamente, el 80% de los niños que consultan por TB podrían ser diagnosticados de TBI. La inmensa mayoría de ellos, un 80-85%, corresponderían a VNTB y un pequeño porcentaje, entre un 15-20%, a patologías en las que, por desconocimiento o dificultad diagnóstica, no se llega a alcanzar un diagnóstico.

Tabla II. Características clínicas de las variantes normales de talla baja

	TBF	RCCP	TBF+RCCP
- PRN y LRN	Normal	Normal	Normal
- Antecedentes familiares	Talla baja	Maduración tardía	Talla baja Maduración tardía
- Inicio del hipoprecrecimiento	Postnatal	Postnatal	Postnatal
- Ritmo de maduración	Normal	Lento	Lento
- Ritmo de crecimiento lento	Entre 1-4 años	Entre 1-4 años Peripuberal	Entre 1-4 años Peripuberal
- Inicio de la pubertad	Normal	Tardío	Tardío
- Talla final	Baja	Normal	Baja

*TBF: talla baja familiar; RCCP: retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad; TBF+RCCP: asociación de TBF y RCCP; PRN: peso al nacimiento; LRN: longitud al nacimiento.

Etiopatogenia

Hipocrecimientos nutricionales y psicosociales, alteraciones menores en el eje de la GH, así como osteocondrodisplasias, cuadros sindrómicos o alteraciones genéticas de escasa expresividad clínica, entre otras potenciales causas, se encontrarían detrás de supuestas formas de TBI.

Los avances fisiopatológicos más relevantes de los últimos años, en lo referente al crecimiento normal y patológico, han venido de la mano de la genética⁽⁵⁻¹¹⁾. El potencial de crecimiento, así como el ritmo madurativo de cada individuo están regulados por mecanismos genéticos y epigenéticos que interactúan a lo largo de todo el proceso de crecimiento con factores ambientales intrínsecos y extrínsecos. Esta interacción está regulada a través de factores endocrinos, paracrinos y autocrinos, que actúan sobre las placas de crecimiento de los huesos largos, controlando la osificación endocondral. Esta conlleva la formación de tejido óseo a partir de cartilaginoso, lo que determina el crecimiento de los huesos en longitud y el aumento de talla. La osificación endocondral supone la progresión armónica de tres procesos:

1. Proliferación de los condrocitos.
2. Su diferenciación e hipertrofia, con secreción de componentes a la matriz extracelular.
3. Su senescencia, degeneración y apoptosis, seguida de mineralización e invasión vascular.

Factores genéticos

Las variaciones normales en la talla son debidas en un 80% a factores genéticos, hereditarios; mientras que, el 20% restante se deberían a factores ambientales que contribuyen a la diferencia de talla entre las poblaciones y que serían responsables de la evolución secular de la talla a través de generaciones. La evidencia acumulada indica también la importancia de la epigenética como una causa importante de la diversidad fenotípica heredada y adquirida en humanos.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la heredabilidad de la talla, entre otros: la mayor correlación de la talla de niños adoptados con la de sus padres biológicos que con la de sus padres de adopción o entre gemelos

monocigóticos y dicigóticos. La talla es un rasgo poligénico y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han permitido identificar más de 700 variantes génicas comunes en la población general (presentes en $\geq 5\%$), cada una de las cuales tendría una pequeña repercusión sobre la talla final. Se calcula que los efectos aditivos de estas variantes comunes supondrían, al menos, la mitad de la variabilidad en la talla adulta de una población. La causa del resto de la variabilidad de base genética no ha sido identificada, pero podrían estar implicadas variantes génicas menos frecuentes o más raras, así como interacciones entre variantes génicas. Los efectos combinados de cientos de genes explicarían mucha de la variación dentro del rango normal de talla, pero la presencia de variantes más raras jugaría un papel prominente a medida que la talla baja y se hace más extrema (formas de TB monogénica)⁽⁷⁾.

El ritmo madurativo de un sujeto también está condicionado por factores genéticos⁽⁸⁾. Estos serían responsables de entre un 50 y un 80% de la variabilidad normal en el inicio de la pubertad, que es de unos 4-5 años entre individuos normales y con condiciones de vida similares. Este factor hereditario ha sido, también, plenamente demostrado mediante estudios familiares y de concordancia entre gemelos. Los estudios GWAS han permitido identificar alrededor de 400 *loci* relacionados con el momento de la menarquia, aunque la influencia aislada de cada uno de ellos sobre la edad de esta es, en condiciones normales, escasa, y solo explicaría alrededor del 25% de la heredabilidad⁽⁹⁾.

Factores ambientales

Los factores ambientales, probablemente a través de mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificación de las histonas y/ silenciación de genes asociado a ARN), son capaces de influir en la talla adulta y en el ritmo madurativo. Estos factores pueden ser múltiples (nutrición, estrés, disruptores endocrinos...) y con frecuencia son comunes a ambos procesos. Así, por ejemplo, condiciones nutricionales, psicosociales o socioeconómicas desfavorables condicionan una peor talla adulta y un desarrollo puberal más tardío; mientras que, una buena

nutrición y un ambiente psicosocial y socioeconómico favorable se asocian a unas tallas más altas y a un desarrollo puberal más temprano. La mejoría nutricional, de salud y de condiciones generales de vida parece ser, de hecho, la responsable del mayor crecimiento y de la tendencia a una maduración más rápida observada en los países occidentales en los últimos 150 años, lo que se ha denominado: "tendencia secular del crecimiento y desarrollo".

Factores reguladores endocrinos

El eje de la GH es el eje hormonal más importante en la regulación del crecimiento lineal y alrededor del 25% de los pacientes con TBI muestran niveles disminuidos o en el rango bajo de la normalidad de IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina número 1) y, en menor medida de IGFBP3 (proteína transportadora de IGFs número 3). Ambas proteínas son dependientes de GH, lo que sugiere en estos pacientes un cierto grado de deficiencia o resistencia a la GH. Las dificultades que plantea el diagnóstico de la deficiencia idiopática de GH (DIGH), en sus distintas formas clínicas (deficiencia total, parcial, alteraciones de la secreción espontánea...) y el hecho de que un alto porcentaje de estas deficiencias se corrijan espontáneamente tras la pubertad sugiere que, al menos, algunos de los pacientes diagnosticados de DIGH no serían verdaderas deficiencias, sino formas de TBI, probablemente VNTB o hipocrecimientos nutricionales, psicosociales o sindrómicos con escasa expresividad clínica. Por el contrario, algunas mutaciones patológicas en genes relacionados con el eje de la GH, podrían condicionar sutiles cambios en la secreción de GH o en alguno de los componentes de su eje distal que podrían confundirse con VNTB. Así, por ejemplo: mutaciones en el gen de la GH (GH biológicamente inactiva), mutaciones en heterocigosis en la porción extracelular del receptor de GH, anomalías en la transmisión de la señal de GH al núcleo (mutaciones en STAT5B...) o anomalías en biodisponibilidad del IGF-I como resultado de mutaciones en homocigosis o heterocigosis (portadores) de la subunidad ácido lábil (ALS) del complejo trimolecular que forman IGF-1, IGFBP3 y ALS,

pueden dar lugar a cuadros clínicos de talla baja más o menos graves con niveles más o menos disminuidos de IGF1 e IGFBP3. Se han descrito también modificaciones epigenéticas en el gen de IGF1 (metilación del promotor 2) como responsables de dos casos de TBI. Más recientemente, se han descrito mutaciones en homocigosis en la papalisina 2 (*PAPP-A2*), la enzima proteolítica que rompe el complejo trimolecular IGF-IGFBP3-ALS, lo que determinaría una falta de liberación de IGFs a los tejidos, y que cursa con niveles séricos muy elevados de los tres componentes del complejo y una afectación leve-moderada de la talla. Nuevos componentes del eje distal de la GH, como las staniocalcinas, que regulan la actividad de la PAPP-2, podrían ser otros posibles candidatos a alteraciones del eje distal de la GH, susceptibles de ser confundidas con formas de TBI.

Factores reguladores paracrinós y autocrinos

Los factores paracrinós/autocrinos son sustancias secretadas por los condrocitos que actúan sobre sí mismos (mecanismo autocrino) o sobre las células próximas (mecanismo paracrino), regulando su crecimiento, diferenciación o proliferación. Además de los IGFs (factores de crecimiento semejantes a la insulina), otros factores han sido reconocidos como necesarios para el normal crecimiento de los condrocitos, entre ellos: factores de crecimiento de los fibroblastos (FGFs), péptido natriurético tipo C (CNP), proteína relacionada con la paratohormona (PTHrP) o proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs). Mutaciones en estos factores o en sus receptores pueden alterar el crecimiento; así, por ejemplo, mutaciones inactivantes en *NPR2* (receptor de CNP) serían, para algunos autores, responsables de alrededor del 2% de las tallas bajas aparentemente idiopáticas no displásicas.

Factores implicados en la osificación endocondral

La importancia del eje de la GH en el control postnatal del crecimiento hizo pensar, inicialmente, que genes implicados en sutiles modificaciones de este eje y, por consiguiente, en la secreción-acción de la GH, podrían ser los prin-

cipales responsables de la variabilidad normal de la talla adulta; sin embargo, los estudios GWAS han descartado esta hipótesis y lo que han puesto de manifiesto es que la mayoría de los genes implicados en esta variabilidad están relacionados con la placa de crecimiento y la osificación endocondral. Así, pequeñas variaciones (polimorfismos) de los genes implicados en este proceso (factores de transcripción, vías intracelulares de comunicación...) estarían detrás de una parte importante de la variabilidad normal en la talla adulta; mientras que, mutaciones inactivantes o activadoras serían responsables de hipocrecimientos patológicos, la mayoría disarmónicos (displasias óseas), aunque, en ocasiones, la desproporción puede ser mínima o inexistente. Este sería el caso, por ejemplo, del gen *SHOX* (*short stature homeobox gene*; Xp22.33 y Yp11.2), que codifica un factor de transcripción en las placas de crecimiento. Mutaciones inactivantes de este gen en homocigosis condicionan una displasia ósea severa, la displasia mesomélica de Langer; mientras que, mutaciones inactivantes en heterocigosis (haploinsuficiencia), bien en el propio gen o en áreas próximas que codifican para factores de transcripción (*enhancers*), determinan una displasia más leve (discondrosteosis de Leri-Weil) o formas de TB armónica, frecuentemente diagnosticadas de TBI. La haploinsuficiencia del gen *SHOX* es la causa monogénica más frecuente de TB en la especie humana, con una prevalencia en población general de 1:2.000-4.000, y se cree que su haploinsuficiencia sería responsable de alrededor del 2-4% de las TBIs.

Se han descrito más de 400 formas de displasia ósea, cuya manifestación principal, además de la TB, suele ser la pérdida de las proporciones corporales normales, que no siempre es fácilmente apreciada, dada la variabilidad normal que también existe en este aspecto. Determinados genes, implicados en la regulación de la placa de crecimiento y responsables de diferentes formas de displasia ósea, además del ya comentado gen *SHOX*, han sido implicados en los últimos años con mayor frecuencia en casos de TBI, como por ejemplo: *NPR2* (*natriuretic peptide receptor B*; 9p13), *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*; 4p16.3), *NPPC* (*natriure-*

tic peptide precursor C; 2q37), *ACAN* (*aggrecan*; 15q26.1) e *IHH* (*indian hedgehog homolog*; 2q35). Muchos de estos genes (*SHOX*, *NPR2*, *ACAN*, etc.) en situaciones de homocigosis producen displasias óseas muy graves con marcada afectación de la talla y, en ocasiones, con grave disarmonía corporal; mientras que, en heterocigosis serían responsables de formas menos extremas de talla baja armónica o mínimamente disarmónicas, susceptibles de ser etiquetadas de TBI.

Manifestaciones clínicas

Variantes normales de talla baja (VNTB)

Las VNTB representan los hipocrecimientos armónicos de inicio postnatal que resultarían de la variabilidad normal, tanto en la talla como en el ritmo madurativo que existe en la especie humana.

Dentro de las VNTB se incluyen: la TBF, el RCCP y la frecuente asociación de ambos patrones de crecimiento^(1,4,5). Las principales características auxológicas de estos pacientes quedan reflejadas en la tabla II. Su principal diferencia respecto a las otras formas de TBI, es que su talla final es acorde a su contexto familiar.

Talla baja familiar (TBF)

El término de TBF hace referencia a un grupo de individuos con talla baja, por otro lado, sanos, cuyos familiares más próximos son de talla baja y cuya talla final es baja, pero adecuada a su contexto familiar. El patrón de crecimiento de los niños con TBF es característico. Nacen con peso y longitud normales, y entre los 1 y 4 años de edad, experimentan una deceleración de su ritmo de crecimiento (fenómeno de canalización del crecimiento) que les lleva a situar su carril de crecimiento en el que les correspondería en función de su talla familiar, habitualmente por debajo, pero próximos al P3. A partir de ese momento, mantienen el carril de crecimiento y una velocidad de crecimiento (VC) normal, aunque la mayor parte del tiempo por debajo del P50. Su EO se mantiene acorde con su edad cronológica e inician la pubertad a una edad normal, el estirón puberal

es también normal y alcanzan una talla final baja, pero acorde con su contexto familiar.

En el diagnóstico diferencial de estos pacientes con otras formas de TBI o de hipoprecrecimientos en general, debe valorarse si la talla de los progenitores es el resultado de una herencia poligénica (TBF) o ha podido ser el resultado de una enfermedad intercurrente (enfermedades crónicas, déficits hormonales, recién nacidos pequeños para su edad gestacional...). En este sentido, el hallazgo en el árbol genealógico familiar de marcadas discordancias entre hermanos y padres o el hallazgo de TB muy severas (<-3 SDS), debe hacer pensar en la posibilidad de una afectación individual o en la existencia de mutaciones de herencia dominante asociadas a TB, como sería, por ejemplo, el caso de la haploinsuficiencia del gen *SHOX*.

El cálculo de la talla diana o genética suele hacerse mediante la fórmula desarrollada por Tanner en la década de los 70 (Tabla I): talla media de los padres más (varones) o menos (mujeres) 6,5 cm, con 1 SD de, aproximadamente, 5 cm. Sirve para determinar la talla esperable para el niño en función de la talla de sus padres y compararla con las predicciones de talla, realizadas en este caso para un determinado niño, habitualmente en función de su EO y talla alcanzada (método de Bayley-Pinneau). Aunque el método de Tanner sigue siendo el más utilizado para calcular la talla diana, sabemos que, por el “fenómeno de regresión a la media”, el método tiende a infraestimar la talla diana cuando las tallas de los padres son bajas y tiende a sobrestimarla cuando son altas. Por ello, y para ajustarlas más al fenómeno de tendencia secular del crecimiento (aumento de talla de $\approx 1,5$ cm/década, en la mayoría de los países industrializados), se han desarrollado nuevas fórmulas para el cálculo de la talla diana (TD). En este sentido, el Consenso que estableció el concepto de TBI^(1,3), recomienda utilizar una fórmula de TD corregida ($TD_c = 0,72 \times [\text{talla padre (SDS)} + \text{talla madre (SDS)}]/2$; rango de la TD = $\pm 1,6$ SDS).

Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)

Los pacientes con RCCP serían sujetos sanos que, como consecuencia

de un ritmo de maduración más lento que la media de la población, presentan durante la infancia una TB, inadecuada para su contexto familiar y un desarrollo puberal tardío, alcanzando una talla adulta acorde a su contexto familiar, pero a una edad superior a la media de la población. El patrón de crecimiento de los niños con RCCP es también característico: nacen con peso y longitud normales y, entre los 1 y 4 años de edad, experimentan una deceleración de su ritmo de crecimiento (fenómeno de canalización del crecimiento) que les lleva a situar su carril de crecimiento por debajo del que les correspondería para su talla familiar. A partir de ese momento, mantienen el carril de crecimiento alcanzado y una VC normal, aunque la mayor parte del tiempo, también por debajo del P50. Coincidiendo con la caída inicial en la VC, su EO se retrasa progresivamente hasta ≥ 2 SDS para su edad y sexo; de forma que, su talla, aunque inadecuada para su edad cronológica, es acorde a su contexto familiar si utilizamos la talla en relación con la EO. Justo antes del inicio puberal, la VC desciende tanto más cuanto más se retrase el inicio puberal (marcada depresión prepuberal de la VC), especialmente en varones; de forma que, la talla se aleja aún más de los percentiles normales. El estirón puberal se produce tardíamente (2-3 años más tarde de la media) y suele ser menos potente que en los maduradores normales, como mecanismo de compensación al mayor número de años de crecimiento. La talla final se alcanza tardíamente (sujetos “tardanos”) y es, en la mayoría de los casos, normal y acorde con su contexto familiar; si bien, en un 15-20% de los casos, por causas desconocidas, la talla final es algo más baja que su talla diana (Tabla II). Se han desarrollado curvas de talla y VC para maduradores tardíos que deberían ser empleadas en estos pacientes.

El RCCP parece ser algo más frecuente en varones (2:1-5:1) y, entre un 50 y un 75% de los pacientes tienen una historia familiar de retraso puberal. Su patrón de herencia es variable (AD, AR, bilineal o ligada al X), aunque la mayoría exhibe un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Una mutación en el gen del receptor de la ghrelin (*GHSR*) con este

tipo de herencia ha sido descrito recientemente en dos mujeres con RCCP.

Alrededor del 40% de los pacientes con RCCP tienen también antecedentes de TBF (asociación de TBF y RCCP). En estos casos, el hipoprecrecimiento durante la infancia puede ser muy importante. El patrón de crecimiento suele ser similar al de los RCCP puros (Tabla II), pero la talla final es baja, aunque acorde con su contexto familiar.

Talla baja idiopática

Lo que diferencia las VNTB del resto de las TBI es la talla final, que en las VNTB es acorde con su talla diana y en el resto de TBI se sitúa por debajo de su talla diana.

Lo que diferencia las VNTB del resto de las TBI es la talla final, que en las VNTB es acorde con su talla diana y en el resto de TBI se sitúa por debajo de su talla diana (para algunos autores, al menos, 2 SDS)⁽⁵⁾. Sin embargo, su diferenciación a lo largo del periodo de crecimiento es difícil. La EO puede ser normal, retrasada o adelantada; el patrón de crecimiento puede ser superponible al de cualquiera de las VNTB; y los niveles de IGF1 pueden ser normales o disminuidos. La EO, por sí sola, no permite establecer, de manera fiable, el momento de inicio puberal, lo que dificultaría el diagnóstico diferencial del RCCP de otros hipoprecrecimientos con retraso de la EO. Los errores en las predicciones de talla adulta, derivados de los errores en su metodología y el amplio rango de variabilidad que muestran dichas predicciones y la propia talla diana en condiciones normales, tampoco permite establecer una clara separación entre TB con talla final acorde o no con su contexto familiar.

Diagnóstico

La aproximación inicial al diagnóstico es la misma de cualquier TB y no existe un consenso establecido de hasta dónde debe llegar el esfuerzo diagnóstico de exclusión de causas patológicas de TB para establecer el diagnóstico de TBI.

El concepto de TBI como una talla inferior a -2 SDS para la edad, sexo y población, en la que se ha descartado patología (diagnóstico de exclusión), conlleva que se trataría de sujetos sanos

con talla baja, pero no establece hasta dónde debe llegar el esfuerzo diagnóstico para excluir causas patológicas de talla baja. Una aproximación al diagnóstico diferencial de la TBI queda reflejada en el Algoritmo incluido al final de este artículo.

La anamnesis, una cuidadosa exploración general, auxológica y dismorfológica, así como unas pruebas complementarias básicas (hemograma, VSG, bioquímica básica, gasometría, metabolismo P-Ca, función tiroidea, IGF-1, IGFBP-3, marcadores de celiaquía y una edad ósea) son la base del estudio inicial de cualquier TB. Mayores estudios en el eje de la GH pueden ser necesarios, dependiendo de los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 y de las características del patrón de crecimiento. Dentro del esfuerzo diagnóstico habitual en niños con TB, un cariotipo debe realizarse siempre en niñas y, probablemente, también en varones (mosaicismo 45X/46,XY con talla baja aislada), así como un estudio radiográfico del esqueleto ante la mínima sospecha de displasia ósea o ante graves discordancias entre la talla del paciente y la talla media parental. No hay consenso sobre si todos los niños con aparente TBI deberían ser evaluados para haploinsuficiencia del gen *SHOX*, responsable de entre un 2-4% de las TBI; probablemente, la utilización del *score* de Rappold G, et al.⁽¹²⁾ podría ayudar a seleccionar los pacientes que deberían someterse a este estudio.

Probablemente, el esfuerzo diagnóstico en pacientes con características clínicas y auxológicas claramente sugerentes de tratarse de VNTB (talla entre -2 y -3 SDS, VC normal y predicción de talla adulta acorde a su contexto familiar) no debería sobrepasar este punto; aunque, sí debería realizarse un seguimiento. En el resto de los pacientes con TBI, la información disponible indica que un porcentaje significativo (20-25%) podrían tener una base genética. Este porcentaje se incrementa significativamente si los pacientes estudiados presentan: anomalías congénitas, rasgos sindrómicos, antecedentes de PEG, datos sugerentes de displasia ósea, discapacidad intelectual, microcefalia, talla inferior a -3 SDS o predicción de talla adulta por debajo de 2 SDS para su talla diana^(6, 7,11).

La aplicación de estudios genéticos a pacientes con aparente TBI ha ido evolucionando en los últimos años^(6,7,10,11). Inicialmente, se estudiaron genes aislados sospechosos por la presencia de rasgos fenotípicos sugerentes, mediante secuenciación de Sanger (*SHOX*, *FGFR3*, *PTPN11*...) y, posteriormente, pequeños grupos de genes responsables de las patologías genéticas consideradas más frecuentes (MLPA: amplificación de múltiples sondas dependientes de ligasa). Este tipo de estudios permitió establecer un diagnóstico patológico en alrededor de un 5% de los pacientes. El desarrollo y difusión de nuevas técnicas de diagnóstico genético, especialmente: los CGH-array (*array-comparative genomic hybridization*), las técnicas para el estudio de enfermedades de impronta y las de secuenciación masiva de nueva generación (paneles de genes, exoma o genoma completo), han permitido avanzar en el diagnóstico de las causas monogénicas o genéticas de talla baja (cuadros dismórficos, displasias óseas, anomalías en los ejes hormonales, etc.):

- Los array-CGH (CGH: hibridación genómica comparada) permiten detectar variaciones en la dosis o número de copias (CNVs) del genoma (microdeleciones, microduplicaciones). Los estudios de CGH array han demostrado que entre un 4 y un 10% de las tallas bajas podrían ser debidas a variaciones en el número de copias (CNVs). Entre las CNVs más frecuentemente encontradas en estudios de pacientes con talla baja se encontrarían las microdeleciones en: 22q11.21 (síndrome de DiGeorge/velocardiofacial), 15q26 (haploinsuficiencia del receptor de IGF1 -*IGF1R*-), 1p36.33 (síndrome de delección de 1p36) y Xp22.23 (haploinsuficiencia del gen *SHOX*). No obstante, muchos de estos pacientes con CNVs presentan rasgos dismórficos más o menos marcados, malformaciones asociadas o retraso madurativo, que hacen sospechar la presencia de una patología genética de base.
- Técnicas más o menos específicas para el diagnóstico de enfermedades de impronta genética, entre otras: FISH (hibridación *in situ* fluorescente); MS-MLPA (amplificación

de múltiples sondas dependientes de ligasa y específicas de metilación); estudio de microsatélites; array-SNPs (SNP: *single nucleotide polymorphism*); y pirosecuenciación. Entre las enfermedades de impronta, se encontrarían algunos de los síndromes más frecuentes asociados a TB: Silver-Russell, Temple, Prader-Willi y pseudohipoparatiroidismo, entre otros.

- Técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (*next generation sequencing* -NGS-), capaces de detectar mutaciones patológicas puntuales en la secuencia de ADN (alteraciones monogénicas), así como nuevos genes y vías implicadas en el crecimiento. La mayor limitación de este tipo de aproximación multigénica es su interpretación y el hallazgo de variantes génicas de significado incierto (se desconoce si estas variantes son patológicas o simples polimorfismos no patológicos). Entre las causas monogénicas de TBI que se encuentran con más frecuencia están las rasopatías, especialmente el síndrome de Noonan, con una frecuencia estimada de 1:1.000-2.500 personas (se han descrito mutaciones en, al menos, 16 genes, implicados en el fenotipo del síndrome de Noonan, el más frecuente el *PTPN11*), y mutaciones en los genes implicados en el proceso de osificación endocondral y, en menor medida, en el eje de la GH ya comentados previamente.

Algoritmos de cómo aproximarse, desde un punto de vista diagnóstico, a las bases genéticas de la TB han sido propuestos recientemente^(7,11) y es probable que, a medida que este tipo de estudios se abaraten y generalicen, pasen a formar parte de la evaluación habitual de niños con TBI⁽⁶⁾. El propósito de estos estudios radica, no solo en llegar a obtener un diagnóstico que finalice la realización de pruebas diagnósticas, sino también permitir realizar un seguimiento orientado a las comorbilidades asociadas al diagnóstico, realizar un adecuado consejo genético y valorar si una determinada terapia está o no indicada o contraindicada, como podría ser, por ejemplo, la contraindicación o prudencia en el empleo de la GH en síndromes con predisposición al

desarrollo de neoplasias (síndrome de Bloom, síndrome de Fanconi...).

Tratamiento

No existen criterios internacionales que establezcan qué pacientes deberían ser tratados ni cuál es el tratamiento más idóneo, aunque la rhGH (hormona de crecimiento humana recombinante) y los fármacos que modulan el inicio o el desarrollo de la pubertad han sido los más empleados⁽¹³⁻²¹⁾.

Aspectos generales del tratamiento de la TBI

La decisión de tratar un paciente con TBI conlleva no solo aspectos auxológicos y bioquímicos-hormonales, sino también aspectos psicosociales, éticos y económicos, que deben ser tenidos en consideración; ya que, no en balde, estamos hablando de tratar a un niño que por definición es un “niño sano”.

Habitualmente, uno de los aspectos más importantes a la hora de decidir tratar o no tratar a un paciente con TBI son los aspectos auxológicos, en concreto: la gravedad del hipocrecimiento y las expectativas de talla adulta. En general, niños con talla inferior a -2 SDS, o que están más de 2 SDS por debajo de su talla diana y cuya expectativa de talla se sitúa por debajo de -2 SDS para su edad y sexo, serían los principales potenciales candidatos a tratamiento. No obstante, la escasa fiabilidad de los métodos de predicción de talla adulta basados en la EO supone un grave hándicap para la toma de decisiones. El coste económico, la relación coste-eficacia, la larga duración del tratamiento (varios años), las molestias para el paciente y, por supuesto, los potenciales riesgos de “tratar” (potenciales efectos secundarios del tratamiento, incluidos los psicológicos) o de “no tratar” (repercusión psicosocial de la TB), son también factores a tener en consideración a la hora de indicar un tratamiento en un niño, teóricamente sano, con TBI. También, con cierta frecuencia, el motivo del tratamiento obedece más a deseos y expectativa de los padres que a una aspiración o repercusión expresada por el niño.

Las dos premisas básicas que sostienen el empleo de tratamiento en la TBI, como son: que la talla baja supone un hándicap en la vida de un sujeto, por lo

que debería ser tratada, y que el aumento de la talla inducido por el tratamiento mejora la calidad de vida, no están plenamente demostradas. Aunque es claro que una talla baja extrema puede considerarse un hándicap, no hay clara evidencia de que tener una talla baja leve-moderada pueda ser considerado de la misma manera. Múltiples estudios han analizado desde el punto de vista psicológico las consecuencias en la infancia de una talla baja con/sin retraso puberal e incluso de las consecuencias de una talla baja en la edad adulta, pero los resultados de esas investigaciones no son concluyentes⁽¹³⁾. En general, los niños con talla baja son objeto frecuente de bromas por sus compañeros e infantilizados por los adultos, lo que, sin duda, puede tener efectos negativos sobre su autoestima, ajuste social y conducta, pero la variabilidad individual es muy grande; de forma que, en algunos casos, es posible demostrar una psicopatología asociada a la talla baja y en otros casos no. En adultos con talla baja, Christensen, et al.²² encontraron una correlación significativa entre talla y calidad de vida; de forma que, los individuos con talla inferior a -2 SDS exhibían una reducción significativa en su calidad de vida. Es posible que un incremento de la talla inducido por el tratamiento pueda mejorar esta circunstancia, pero los beneficios del tratamiento, discretos en la mayoría de los casos, condicionan que muchos pacientes al finalizar el tratamiento continúen presentando una TB.

Fármacos que modulan el inicio o el desarrollo de la pubertad

Testosterona y estradiol

En varones con TBI y retraso puberal (CDGP), este puede ser psicológicamente más importante que la talla baja que, además, en muchos casos, terminará situándose dentro de la normalidad. En estos casos, en que no es necesario incrementar la talla final, se han empleado desde hace años ciclos cortos de ésteres de testosterona, 3-6 meses, a dosis bajas (50-100 mg/mes por vía im) y a partir de los 13-14 años (EO >12 años). Estos ciclos aceleran el ritmo de crecimiento, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el propio inicio espontáneo de la pubertad sin comprometer la talla adulta. De igual forma, aunque menos frecuente,

en niñas, el empleo de estrógenos a dosis bajas, durante un periodo de 3-6 meses, provoca similares efectos^(13,14).

Análogos de GnRH (aGnRH)

Los aGnRH *depot* (triptorelina y leuprolide) son potentes agonistas de la GnRH (hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas) que probablemente por un mecanismo de *down-regulation* de sus receptores inhiben la secreción de gonadotropinas y, secundariamente, de esteroides sexuales. Han sido utilizados desde los años ochenta y son el tratamiento estándar de la pubertad precoz central. Su utilización en pacientes con TBI con edad de inicio puberal normal, o en niñas con pubertad adelantada (inicio entre los 8 y 9 años) en un intento de alargar el tiempo de crecimiento y mejorar la talla adulta no ha demostrado una eficacia significativa⁽¹⁵⁾. Durante el tratamiento con aGnRH, la densidad mineral ósea disminuye y el IMC tiende a aumentar, aunque ambos fenómenos se normalizan tras la supresión del tratamiento.

Inhibidores de la aromatasas (IA)

La base para la utilización de estos fármacos radica en que varones con mutaciones inactivantes en el receptor de estrógenos o en la aromatasas, la enzima encargada de la síntesis de estrógenos a partir de precursores androgénicos, exceden su talla genética como consecuencia de un cierre tardío de las placas de crecimiento. Por tanto, la inhibición de la síntesis de estrógenos, mediante IA, podría potencialmente retrasar el cierre de las placas de crecimiento e incrementar la talla final en pacientes con TBI. La disminución de formación de estrógenos circulantes incrementa las gonadotropinas, lo que determina un incremento de los niveles de testosterona en varones y una hiperestimulación ovárica en niñas, motivo por el que estos fármacos no se utilizan en la TBI en niñas.

Los estudios iniciales en varones con RCCP y TBI, tratados con IA por vía oral (anastrozole o letrozole), mostraron clara mejoría en las predicciones de talla adulta (5-7 cm), pero los resultados a talla final, aunque muy escasos, no parecen reflejar el potencial beneficio sugerido. Una reciente revisión sistemática de Cochrane⁽¹⁶⁾ ha puesto de mani-

Tabla III. Discrepancias entre la FDA y la EMA respecto a la aprobación del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en la talla baja idiopática (TBI)*

FDA (<i>Food and Drug Administration</i>)	EMA (<i>European Medicines Agency</i>)
<p>Consideraciones</p> <ul style="list-style-type: none"> – La talla baja (TB) es una desventaja, tanto para niños como para adultos, independientemente de su causa – Los sujetos con TB pueden experimentar desventajas respecto a sus compañeros de talla normal: <ul style="list-style-type: none"> • Niños: infantilización, <i>bullying</i>, exclusión de actividades... • Adultos: aislamiento social, dificultades para el matrimonio, percepción de menor competencia, imposibilidad de acceso a determinadas profesiones... – La eficacia y seguridad del tratamiento con GH es similar en la TBI a la observada en otras indicaciones aprobadas de TB no deficientes de GH 	<p>Consideraciones</p> <ul style="list-style-type: none"> – Los niños con TBI son sujetos sanos y diferentes de los niños con talla baja secundaria a una enfermedad – Los niños que consultan por TB serían los que experimentan más problemas psicosociales que los que no consultan – Incluso si una forma extrema de TB se considerara una desventaja, no hay evidencia sólida de que tener una TB afecte el bienestar psicosocial del niño, ni de que la GH pueda mejorarlo (beneficio modesto del tratamiento sobre la talla adulta) – Hay dudas de la seguridad a largo plazo del tratamiento con GH
<p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> – Las desventajas de una talla baja son independientes del diagnóstico y se ha aprobado la utilización de la GH en otras situaciones de TB no deficientes de GH. No tratar con GH la TBI sería una inequidad – La FDA aprobó la utilización de la GH en la TBI en 2003 	<p>Conclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> – Existe un desbalance riesgo-beneficio en el tratamiento con GH de la TBI y, en estas circunstancias, el tratamiento con GH sería una intervención cosmética injustificable – La EMA rechazó la utilización de la GH en la TBI en 2007

*Información extraída de la referencia 23.

fiesto una escasa calidad en la evidencia de los estudios con IA en TBI, que no sostienen su utilización habitual. Además, se han descrito potenciales efectos secundarios, entre ellos: aumento de deformidades vertebrales (no corroborado en otros estudios), marcado incremento de los niveles de testosterona, sobre todo en los tratados con letrozol, aumento de LDL-colesterol y triglicéridos y una potencial afectación de la espermatogénesis. En la actualidad, se considera que este tratamiento debería estar limitado a ensayos controlados.

Hormona de crecimiento

El tratamiento con rhGH, pese a ser enormemente controvertido, es el principal tratamiento empleado en la TBI, solo o asociado a moduladores de la pubertad. Su utilización en la TBI fue aprobado en EE.UU. por la FDA (*Food and Drug Administration*), en junio de 2003, a la dosis de 0,045 mg/kg de peso y, posteriormente, en otros países. La FDA (*Food and Drug Administration*) incluyó unos criterios más restrictivos para la indicación del tratamiento que la propia definición de TBI: una talla inferior a -2,25 SDS (percentil 1,2) y un ritmo de crecimiento que hiciera improbable alcanzar una talla adulta dentro del rango normal, entendiendo por tal:

una talla inferior a 63 pulgadas (160 cm) en varones, y a 59 pulgadas (150 cm) en mujeres⁽³⁾. Por el contrario, en Europa, la indicación de tratamiento fue rechazada por la EMA (*European Medicines Agency*) en 2007 (Tabla III), debido a diferencias de opinión en relación con la eficacia, beneficio clínico y relación riesgo-beneficio⁽²³⁾.

Los primeros ensayos de tratamiento con GH en pacientes no deficitarios de GH, se iniciaron a principio de la década de los ochenta; sin embargo, y pese a los años transcurridos y los múltiples ensayos clínicos llevados a cabo, todavía es controvertido el grado de efectividad de esta terapia en los niños con TBI. Un primer metaanálisis con datos muy limitados (Finkelstein, et al. en 2002)⁽¹⁷⁾ sugirió una ganancia media de talla de 4-6 cm (rango de 2,3-8,7 cm), con una media de 1 cm por año de tratamiento. En 2011, Deodati y Cianfarini⁽¹⁸⁾, llevaron a cabo un metaanálisis más detallado de los ensayos disponibles, incluyendo grados de calidad (alta, moderada, baja y muy baja) de acuerdo a la Sociedad de Endocrinología. El objetivo era determinar de forma sistemática el impacto del tratamiento con GH en la talla adulta de niños con TBI. La revisión sistemática de la literatura mostró que de los 19 ensayos a largo

plazo, solo 10 eran ensayos controlados: 3 randomizados (RCTs), que incluían 115 niños (79 casos y 36 controles); y 7 no randomizados (non-RCTs), que incluían 477 niños (181 casos y 296 controles). De estos 10 ensayos, ninguno tenía una evidencia de alta calidad, dos RCTs fueron considerados de moderada calidad, 1 de baja-moderada calidad y 6 nonRCT de baja calidad. La mejoría media alcanzada en estos estudios fue de unos 4 cm (0,65 SDS) respecto a los controles, ligeramente inferior a la obtenida en otras situaciones de indicación de la rhGH. Por el contrario, un reciente estudio “retrospectivo” en 123 niños con TBI y tratamiento con rhGH a dosis altas (0,046 mg/kg/día) sugiere beneficios superiores a 4 cm, con una media en varones de 9,5 cm (7,4-11,6 cm) y en mujeres de 8,6 cm (6,7-10,5 cm)⁽²⁰⁾.

Salvo algunos estudios, como el ya comentado, la mayoría de ellos indican una mejoría media en la talla adulta de 4-5 cm (tras 4-5 años de tratamiento), pero con una significativa variabilidad interindividual en la respuesta a la rhGH⁽²¹⁾. No hay claros predictores de dicha respuesta y los pacientes se comportan, en este sentido, como un *continuum*. Se han sugerido como potenciales predictores de la respuesta a GH: un mayor déficit de talla respecto a la talla

diana, un inicio del tratamiento más temprano (<10 años en niños y <9 años en niñas), así como una mayor elevación en los niveles de IGF-I tras el tratamiento. Padres más altos, mayor retraso en la EO y mejor predicción de talla al inicio del tratamiento se correlacionaron con mejores resultados de talla final. Hay también una clara relación dosis-respuesta, pero con gran variabilidad inter-paciente; por lo que, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja e incrementarla hasta que sea eficaz (entre 0,035 y 0,067 mg/kg/día). No hay datos que sostengan la utilización de dosis mayores de 0,067 mg/kg/día.

En 2016, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Americana publicó una nueva guía para la utilización de la GH en TBI⁽²⁴⁾. Las recomendaciones de esta guía son poco específicas, pero mucho más conservadoras que sus predecesoras y sugieren que la indicación de rhGH en niños con TBI se realice no solo en función de una talla < -2,25 SDS, sino valorando “caso a caso” y ponderando repercusiones físicas-psicológicas y riesgos-beneficios. También, la nueva guía recomienda una dosis inicial de 0,035 mg/kg/día y valorar los beneficios obtenidos, en SDS de talla e impacto psicológico, al cabo de un año de tratamiento, optimizando la dosis, pero sin superar los 0,067 mg/kg/día.

La seguridad de la GH en el tratamiento de la TB ha sido estudiada a lo largo de más de 30 años y se ha demostrado que a corto-medio plazo es un tratamiento seguro, con baja frecuencia de efectos secundarios (<3%). En concreto, en los niños con TBI, los efectos secundarios de la rhGH son similares, incluso menores, a los observados en otras formas de talla baja tratadas con rhGH (hipertensión intracraneal, desluzamiento de la cabeza femoral, rasgos acromegaloides, escoliosis, pancreatitis, edemas, artralgias...)^(25,26); no obstante, la seguridad a largo plazo de la rhGH ha sido cuestionada recientemente por estudios observacionales que sugerían un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad en adultos jóvenes tratados con GH durante la infancia (cáncer óseo y accidentes cerebrovasculares)^(27,28). Aunque estos datos no han sido confirmados en estudios posteriores⁽²⁹⁾, al menos, en pacientes con TBI no deja de existir un cierto grado de incertidumbre sobre sus

potenciales efectos secundarios a largo plazo; por lo que, parece esencial mantener una actitud de prudencia a la hora de indicar tratamientos con rhGH en estos pacientes.

En España, y como consecuencia de su falta de aprobación por la EMA, la rhGH se está utilizando en el tratamiento de la TBI, como medicamento “fuera de indicación” (medicamento *off-label*)⁽³⁰⁾, habitualmente en el ámbito de la medicina privada. De hecho, su utilización es amplia y se calcula que la utilización *off-label* de la rhGH en España puede llegar a ser del 35% en algunas CC.AA. El Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la utilización de medicamentos en situaciones especiales, define los medicamentos *off-label* o su “uso fuera de indicación”, como: “aquellos medicamentos utilizados en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada”. La utilización de un medicamento *off-label* se encuentra en un terreno de grises, ya que no está contraindicado, pero su indicación no se encuentra recogida como habitual en la ficha técnica, bien por falta de estudios que lo avalen, o bien porque la legislación nacional de ese medicamento no la contempla, aunque pueda tener su aprobación en otros ámbitos internacionales. La legislación contempla en el uso *off-label* de un medicamento, una serie de condiciones:

- Carácter excepcional con falta de alternativas terapéuticas autorizadas.
- Necesidad de justificar en la historia clínica la necesidad de su empleo (cierta evidencia científica que avale su uso).
- Obligación de informar de los posibles beneficios y potenciales riesgos.
- Necesidad de obtener un consentimiento del paciente o sus representantes legales.

Tratamientos combinados con hormona de crecimiento

La combinación de rhGH y análogos de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) en el tratamiento de la TBI ha sido ampliamente utilizada, pero los datos disponibles solo sugieren una mejoría discreta⁽¹⁵⁾. Un ensayo randomizado y controlado⁽³¹⁾, para analizar los efectos sobre la talla adulta de una combinación de rhGH con aGnRH *vs* no tratamiento, en 32 adolescentes con

TBI, expectativa de talla adulta inferior a -2 SDS y pubertad relativamente temprana (estadio II-III de Tanner), produjo un beneficio medio en la talla adulta de los pacientes tratados de solo 4,9 cm, aunque con gran variabilidad interindividual (rango entre -4 cm y +12,3 cm).

La combinación de rhGH con IA⁽³²⁾ o con IGF-1⁽³³⁾ en el tratamiento de la TBI, aunque parece inicialmente prometedora, requiere de mayores estudios y no debería aplicarse salvo en ensayos controlados.

Papel del pediatra de Atención Primaria (AP)

La TB es una causa frecuente de preocupación y consulta en Pediatría. Las VNTB constituyen la causa más importante, tanto de TB como de TBI, y su estudio y seguimiento puede ser, en gran medida, competencia del pediatra de AP. Pero quizás, en un momento en que la utilización “*off-label*” de la GH es, en mi opinión, excesiva, la labor del pediatra de AP en el asesoramiento a los padres sobre su utilización en pacientes con TBI, puede ser muy importante. Algunos pediatras transmiten a los padres que: “hoy día, la talla baja es un problema de dinero”. Creo que es necesario evitar este tipo de afirmaciones y transmitir a los padres la importancia de una valoración individual, en función de la repercusión real que sobre el niño tiene la TB, y una visión más realista de lo que se puede esperar de estos tratamientos, y que podríamos resumir en:

- Beneficios discretos, a veces, nulos, en la talla final, aunque con gran variabilidad interindividual (media de mejoría de 4-6 cm tras 4-5 años de tratamiento).
- Elevado coste económico para la familia (≈ 6.000-9000 €/año).
- Molestias derivadas de su administración diaria subcutánea.
- Posible repercusión psicológica en el niño, que resultaría de la sensación de enfermedad que genera el tratamiento y de la frustración si las expectativas son demasiado elevadas y no llegan a cumplirse.
- De que, aun siendo un tratamiento bastante seguro, existe un cierto grado de incertidumbre sobre los riesgos a largo plazo.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008; 18: 89-110.
- 2.** Wit JM, Reiter EO, Ross JL, Saenger PH, Savage MO, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2008; 18: 111-35.
- 3.*** Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4210-7.
- 4.*** Pozo J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integral.* 2015; XIX(6): 411.e1-23.
- 5.** Feldman PM, Lee MM. Normal variant and idiopathic short stature. En: Radovick S, Misra M, eds. *Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide* (Third Edition). Cham (Suiza): Springer International Publishing AG; 2018. p. 61-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-73782-9>.
- 6.*** Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92: 71-83.
- 7.*** Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3080-92.
- 8.** Howard SR, Dunkel L. The genetics basis of delayed puberty. *Neuroendocrinology.* 2018; 106: 283-91.
9. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, Chasman DI, Finucane H, Sulem P, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet.* 2017; 49: 834-41. doi: 10.1038/ng.3841.
- 10.** Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. Mechanisms in Endocrinology: Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: R145-173.
- 11.** Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32: 499-522.
- 12.*** Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007; 44: 306-13.
- 13.** Ranke MB. Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 325-34.
- 14.*** Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29: 353-66.
- 15.** Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 254-5: 226-33.
- 16.** McGrath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD010888. DOI: 10.1002/14651858.CD010888.pub2.
- 17.** Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156: 230-40.
- 18.*** Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ.* 2011; 342: c7157. doi: 10.1136/bmj.c7157.
- 19.** Deodati A, Cianfarani S. The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature. *J Clin Res Paediatr Endocrinol.* 2017; 9 (suppl2): 23-32.
20. Sotos JF, Tokar NJ. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014; 1: 15. doi: 10.1186/1687-9856-2014-15.
- 21.*** Bryant, J, Baxter, L, Cave, CB, Milne, R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD004440. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004440.pub2>.
- 22.** Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 67: 407-12.
- 23.* Murano MC. A Disability Bioethics Reading of the FDA and EMA Evaluations on the Marketing Authorisation of Growth Hormone for Idiopathic Short Stature Children. *Health Care Anal* (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10728-020-00390-1>.
- 24.** Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86: 361-97.
- 25.** Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76 Suppl 3: 45-7.
- 26.** Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 167-77.
27. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 416-25.
28. Poidvin A, Touzé E, Ecosse E, Landier F, Béjot Y, Giroud M, et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology.* 2014; 83: 780-6.
- 29.*** Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1661-72.
- 30.** Díaz-López I, Poncela-García JA, Carranza-Ferrer M. Uso fuera de ficha clínica de la hormona de crecimiento. Aspectos legislativos y revisión científica de su evidencia. *Rev Esp Endocrinol Paediatr.* 2017; 8: 30-41.
- 31.** van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1402-8.
- 32.** Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J, et al. Randomized Trial of Aromatase Inhibitors, Growth Hormone, or Combination in Pubertal Boys with Idiopathic, Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 4984-93.
- 33.** Backeljauw PF, Miller BS, Dutaillly P, Houchar A, Lawson E, Hale DE, et al. MS316 Study Group. Recombinant human growth hormone plus recombinant human insulin-like growth factor-1 coadministration therapy in short children with low insulin-like growth factor-1 and growth hormone sufficiency: results from a randomized, multicenter, open-label, parallel-group, active treatment-controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2015; 83: 268-79.

Bibliografía recomendada

- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic

short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4210-7.

Artículo de obligada lectura, donde queda recogido el consenso entre expertos de las sociedades Americana (*Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*) y Europea de Endocrinología Pediátrica (*European Society for Paediatric Endocrinology*), así como de la *Growth Hormone*

Research Society, sobre el concepto, diagnóstico y tratamiento de la talla baja idiopática.

– Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3080-92.

Excelente artículo de revisión publicado en la mejor revista de Endocrinología clínica, donde se resumen las bases genéticas del crecimiento normal y patológico, y se plantea un algoritmo diagnóstico ante la sospecha de una talla baja de causa monogénica.

– Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy. *Horm Res Paediatr.* 2019; 92: 71-83.

Artículo de revisión muy reciente y bastante actualizado, en la revista de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, donde se revisan todos los aspectos de la TBI: concepto, orientación diagnóstica, bases genéticas y tratamiento.

Caso clínico

Varón de 8 años y 6 meses de edad que consulta por talla baja. Refiere la madre que creció poco desde los 6 meses, y que cuando fue a la guardería, a los 2 años, era ya uno de los más pequeños; desde entonces, siempre ha sido pequeño respecto a sus compañeros de clase. Los datos auxológicos aportados desde los 4 años, muestran carril de crecimiento paralelo, pero por debajo del P3, con aparente velocidad de crecimiento normal.

- **Antecedentes familiares.** Madre: 41 años, sana, G/A/V: 2/0/2, con talla de 157,2 cm (P10-25; -0,71 SDS) y menarquia a los 14 años. Padre: 44 años, hipercolesterolemia poligénica, talla de 177,4 cm (P50-75; +0,30 SDS). Edad de desarrollo puberal: al parecer normal. Un hermano de 6 años y 4 meses, sano, con talla en P50. Sin otros antecedentes familiares de interés.
- **Antecedentes personales.** Embarazo, controlado, sin patología y con ecografías normales. Parto espontáneo: en la semana 40 de edad gestacional (EG), eutócico y cefálico. Periodo neonatal: normal, con PRN: 2.800 g (-1,25 SDS para su EG) y LRN; 48 cm (-1,44 SDS para su EG). No precisó reanimación ni presentó patología en el 1^{er} mes de vida, salvo un soplo sistólico, siendo diagnosticado de estenosis pulmonar leve sin repercusión hemodinámica. Alimentación: lactancia materna 4 meses, mal comedor, costaba que ganara peso, pero sin alergias ni intolerancias alimenticias. Desarrollo psicomotor: normal, diagnosticado de trastorno por déficit de atención, en tratamiento con metilfenidato. Regular rendimiento escolar, recibe apoyos en el colegio y en casa (sin adaptación curricular). Enfermedades anteriores: catarros y otitis frecuentes no supuradas los primeros años de guardería (oye bien); estenosis valvular pulmonar leve (controlada en cardiología, sin tratamiento); criptorquidia derecha intervenida a los

2,5 años. Sin otros antecedentes personales de interés, salvo la presencia de hematomas frecuentes (le han dicho que tiene fragilidad capilar).

- **Exploración.** Talla: 116,5 cm (P<3; -2,3 SDS). Peso: 19,5 kg (P<3). Perímetro cefálico: 52 cm (P25-50 para su edad cronológica). IMC: 14,3 kg/m² (P10; -1,26 SDS). Buen estado general. Coloración normal de piel y mucosas. Múltiples nevus y hematomas en pierna de distinta evolución cronológica. Cicatriz inguinal derecha postquirúrgica. Rasgos fenotípicos peculiares: cara triangular con frente amplia, micrognatia, orejas de implantación baja y rotación posterior, línea de implantación posterior del cabello baja y en “M”, hendiduras palpebrales de con leve inclinación antimongoloide y *pectus carinatum-excavatum*. Sin disarmonía corporal. Sin adenias significativas. Cráneo: normal. Cuello: normal, sin bocio. Abdomen blando, depresible, no doloroso, sin masas ni visceromegalias. Auscultación cardiopulmonar: normal, salvo el soplo sistólico II/VI en foco pulmonar ya conocido. Genitales masculinos normales, en estadio puberal I de Tanner (G1, P1, Aa), con testes en bolsas de 2 mL de volumen y pene normal.
- **Pruebas complementarias.** El protocolo inicial de pruebas complementarias solicitadas ante una talla baja, incluyendo: hemograma, VSG, bioquímica básica, gasometría, metabolismo P-Ca, función tiroidea, IGF-1, IGFBP-3 y marcadores de celiaquía, fue normal. La edad ósea se encontró retrasada: 6 años y 6 meses para una edad cronológica de 8 años y 6 meses. Predicción de talla adulta (método de Bayley-Pinneau): 166,4 ± 5 cm (-1,52 SDS), para una talla diana (método de Tanner) de 173,8 ± 5 cm (-0,3 SDS). El cariotipo solicitado fue normal (45,XY).

El paciente fue diagnosticado de talla baja idiopática.



Cuestionario de Acreditación

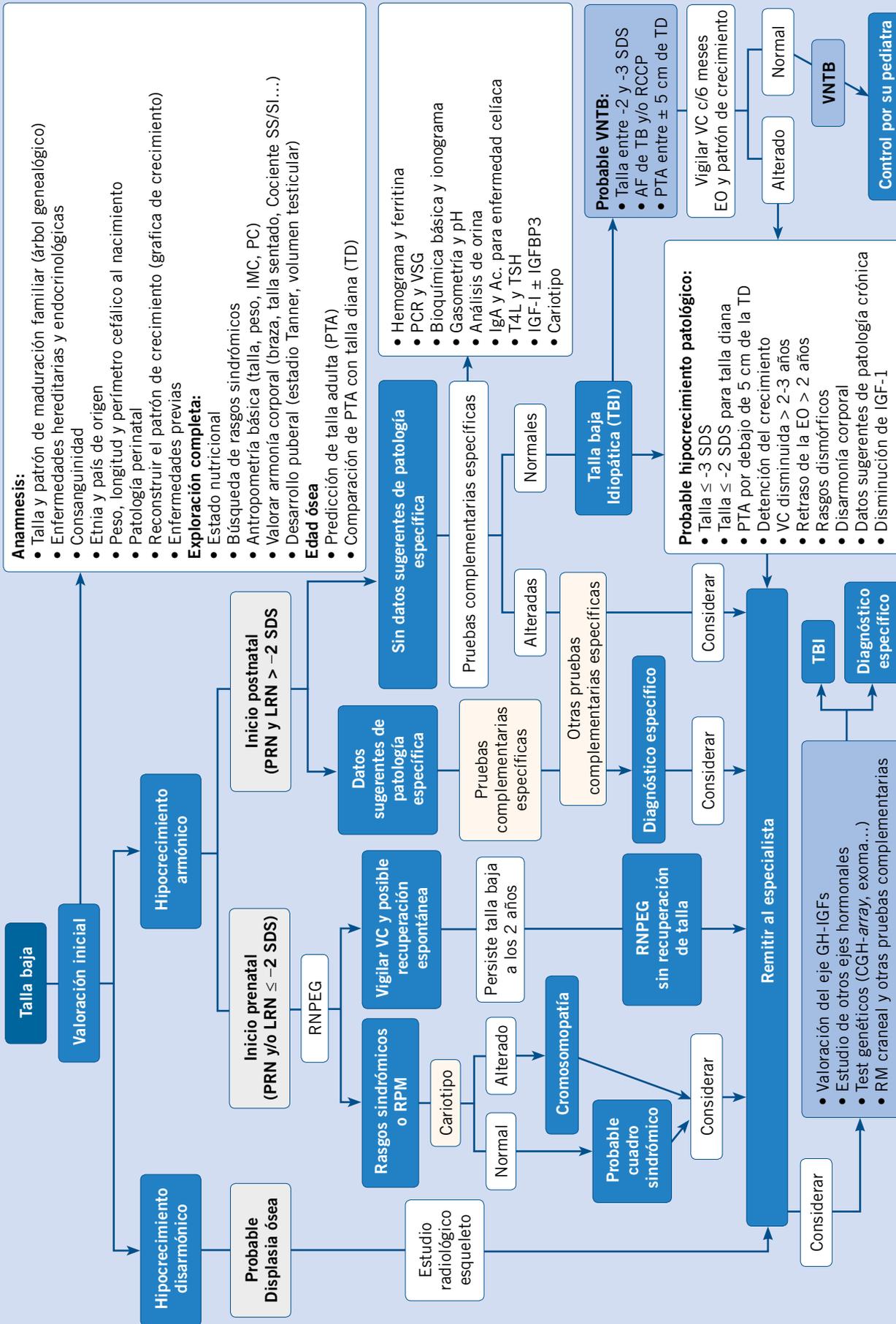
Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web:

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 85% 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 de la talla baja/hipocrecimiento en Atención Primaria *



PRN: peso al nacimiento; LRN: longitud al nacimiento; IMC: índice de masa corporal; VC: velocidad de crecimiento; EO: edad ósea; RPM: retraso psicomotor; Cociente SS/Si: cociente segmento superior/segmento inferior; RNPEG: recién nacido pequeño para su edad gestacional; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; Ac: anticuerpos; VNTB: variante normal de talla baja; Eje GH-IGF-1: eje de la hormona de crecimiento; RM: resonancia magnética. *Modificado con permiso de referencia 4.



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 85% 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".

Talla baja idiopática y variantes normales de talla baja

17. ¿Cuál de las siguientes formas de talla baja/hipocrecimiento estaría incluida en el concepto de talla baja idiopática (TBI) establecido por el Consenso Internacional de expertos en 2007?

- Variante normal de talla baja.
- Hipocrecimiento psicosocial.
- Hipocondroplasia.
- Hipocrecimiento de inicio prenatal.
- Talla baja asociada a la haploinsuficiencia del gen *SHOX*.

18. La utilización de la hormona de crecimiento (GH) en la talla baja idiopática (TBI) fue aprobada en EE.UU. por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2003 y exigía que la talla fuera INFERIOR a:

- 2,0 SDS para la edad y sexo.
- 3,0 SDS para la edad y sexo.
- 2,5 SDS para la edad y sexo.
- 2,25 SDS para la edad y sexo.
- 3,5 SDS para la edad y sexo.

19. Las variaciones normales en la talla se cree que son DEBIDAS:

- Factores genéticos, 50%, y ambientales, 50%.
- Factores genéticos, 80%, y ambientales, 20%.
- Factores genéticos, 70%, y ambientales, 30%.
- Factores genéticos, 60%, y ambientales, 40%.
- Factores genéticos, 90%, y ambientales, 10%.

20. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a los fármacos moduladores de la pubertad en el tratamiento de la talla baja idiopática (TBI) es FALSA?

- La administración de testosterona a dosis bajas, en varones con talla baja asociada a retraso puberal, puede acelerar el ritmo de crecimiento, así como el inicio espontáneo de la pubertad.
- Los inhibidores de la aromatasas (IA) reducen la síntesis de estrógenos y retrasan el cierre de las placas de crecimiento; por lo que, estarían plenamente indicados en el tratamiento habitual de la talla baja.
- Los análogos de GnRH (aGnRH) detienen la progresión de la pubertad, pero su administración aislada en pacientes con talla baja y pubertad adelantada no parece mejorar significativamente las expectativas de talla final.
- Durante el tratamiento con aGnRH es frecuente que el IMC aumente.
- El tratamiento combinado con hormona de crecimiento e IA en varones con talla baja, se considera un tratamiento experimental.

21. Las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica sobre la utilización de la hormona de crecimiento (GH) en el tratamiento de la talla baja idiopática (TBI) plantean todo lo siguiente EXCEPTO:

- La indicación de tratamiento con GH en niños con TBI debería basarse únicamente en la magnitud del hipocrecimiento.
- La indicación de tratamiento con GH en niños con TBI debería establecerse "caso a caso" y ponderando repercusiones físicas-psicológicas y riesgos-beneficios.
- La dosis inicial debería ser más baja de lo propuesto inicialmente.
- Los beneficios obtenidos del tratamiento (SDS de talla e impacto

psicológico), deberían ser valorados y reconsiderados al cabo de un año de tratamiento.

- Como norma de buena práctica, recomiendan que la evaluación y tratamiento de estos niños la realicen médicos con experiencia.

Caso clínico

22. ¿Cuál de los siguientes aspectos de la anamnesis y exploración del paciente debería hacernos SOSPECHAR la posibilidad de que exista una base genética de su talla baja:

- El carril de crecimiento paralelo, pero por debajo del P3.
- El retraso de 2 años en la edad ósea.
- La presencia de malformaciones y de rasgos sindrómicos.
- La magnitud del hipocrecimiento (< -2 SDS).
- La normalidad de los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3.

23. Numerosos datos de la historia del paciente y, especialmente, la estenosis pulmonar, los rasgos fenotípicos y la moderada afectación de la talla, entre otras características son muy sugerentes de un SÍNDROME frecuentemente diagnosticado como talla baja idiopática:

- Síndrome de Prader-Willi.
- Síndrome de Silver Rusell.
- Síndrome de Noonan/rasopatía.
- Síndrome de Aarskog.
- Síndrome de Seckel.

24. La mutación MÁS FRECUENTE responsable del síndrome que presenta el paciente se localiza en el gen:

- No es una causa monogénica, sino un defecto de impronta.
- PTPN11*.
- NSD1*.
- FGD1*.
- ATR*.

Obesidades en la infancia

G.Á. Martos-Moreno^{a,b,c}, J. Argente^{a,b,c,d}

^aServicios de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Instituto de Investigación La Princesa. Madrid.

^bDepartamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid.

^cCIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III.

^dIMDEA Research Institute on Food and Health Sciences



Resumen

La obesidad constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica pediátrica en nuestro medio, debido a su elevada prevalencia.

Si bien, el desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético subyace a la acumulación excesiva de tejido adiposo en la práctica totalidad de los niños y adolescentes afectados de obesidad, la susceptibilidad de cada paciente al desarrollo de la misma varía notablemente entre sujetos en función de su dotación genética individual. Los avances en el conocimiento de esta última, derivan del progresivo esclarecimiento de las bases fisiopatológicas del control del apetito, la saciedad y del gasto energético. A este progreso ha contribuido notablemente el estudio del creciente número de casos de obesidad, ocasionados por alteraciones genéticas (sindrómicas o no), endocrinológicas o secundarias a otras condiciones subyacentes.

Por lo tanto, en la actualidad, debería emplearse el término “obesidades”, ya que la base fisiopatológica de la acumulación excesiva de tejido adiposo, como manifestación fenotípica común, presenta una gran variabilidad interindividual. Consecuentemente, es preciso individualizar la estrategia diagnóstica y el abordaje terapéutico, tanto de la obesidad como de las comorbilidades asociadas en cada paciente.

Abstract

Obesity is currently one of the most common consultations in pediatrics due to its high prevalence rate in our environment.

Even though an impaired balance between caloric intake and energy expenditure underlies the excessive accumulation of adipose tissue in most cases of childhood and adolescent obesity, high inter-individual variability exists in each subject's susceptibility to the development of obesity, on the basis of their singular genetic background. Advances in the knowledge of the latter arise from the progressive unravelling of the pathophysiological bases of those mechanisms involved in the control of appetite, satiety and energy expenditure. An important body of evidence in this field has been built upon the study of the increasing number of cases of obesity with proven genetic (either syndromic or not), endocrinological or secondary etiology.

Consequently, currently, the term “childhood obesities” is more appropriate when referring to the common phenotypic trait of excessive adipose tissue accumulation, once the underlying pathophysiological bases are widely different between subjects, thus deserving individualized diagnostic and management approaches both, for obesity itself as for its associated comorbidities.

Palabras clave: Obesidad infantil; Genética; Sindrómica; Comorbilidades; Tratamiento de la obesidad.

Key words: Childhood obesity; Genetic; Syndromic; Comorbidities; Obesity management.

Pediatr Integral 2020; XXIV (4): 220–230

Introducción y concepto de obesidad infantil

La obesidad en el niño engloba enfermedades etiológicamente muy heterogéneas y constituye una enfermedad ya durante la infancia, no solo un factor de riesgo para la vida adulta.

El concepto de “obesidad infantil” hace referencia a la acumulación excesiva de tejido adiposo que determina afectación física y/o psicológica del niño, conduciendo a un incremento en el riesgo, tanto presente como futuro, de padecer patologías asociadas, así como de mortalidad precoz^(1,2).

La cuantificación del contenido graso corporal del niño, necesaria para la definición de obesidad, puede ser realizada mediante la medición directa y precisa, empleando técnicas específicas (bioimpedanciometría, densitometría de absorción dual de rayos X [DEXA] o hidrodensitometría). No obstante, su limitada disponibilidad, duración y coste económico han

hecho que, en la práctica clínica, se universalice la estimación indirecta del contenido graso corporal mediante el empleo del índice de masa corporal (IMC = peso [kg] / (talla [m])²), pese a las limitaciones conocidas de esta estimación frente a los métodos de medición directa^(1,2).

Las diferencias en la composición corporal determinadas por edad, sexo y grado de maduración puberal en el niño y adolescente, hacen necesario el empleo de un valor estandarizado de IMC en función de la edad y el sexo del niño respecto a unas referencias poblacionales. Este hecho genera intensa controversia referente al establecimiento de los “puntos de corte” y de las referencias poblacionales a emplear. De hecho, pese a los intentos de unificación de distintas instituciones como la OMS (Organización Mundial de la Salud) o la IOTF (*International Obesity Task Force*)⁽²⁾, aún a día de hoy, no goza de consenso internacional. En nuestro medio, la Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil (actualmente en revisión) postula, como criterios para definir el sobrepeso y la obesidad, los valores de los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC referido a los datos y curvas de Hernández y cols., de 1988⁽³⁾.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto y, teniendo en cuenta que el establecimiento de comorbilidades asociadas a la obesidad ocurre, con frecuencia, en etapas posteriores de la vida, tampoco existe consenso respecto a la definición del concepto de obesidad mórbida en la infancia y adolescencia. Aunque en la actualidad no existe un consenso unánime para definir la obesidad mórbida en la infancia y la adolescencia, algunos autores y sociedades científicas sugieren que cualquier niño o adolescente con un IMC > a +3,5 DE debería ser incluido en este grupo, ya que este valor es equivalente a la edad de 18 años, con la definición de obesidad de clase III en poblaciones adultas (IMC \geq 40 kg/m²)⁽²²⁾. Otros autores estiman que las desviaciones del IMC para una determinada edad y sexo expresadas en porcentajes, constituyen una forma práctica de conocer el sobrepeso y de valorar el grado de obesidad. Desviaciones comprendidas entre el 120 y el 140% del percentil 95 del IMC definen la obesidad severa, si están comprendidas entre el 140 y el 160% la obesidad mórbida y si son superiores al 160% la obesidad extrema⁽²³⁾.

Finalmente, tampoco existe consenso sobre la definición de obesidad de inicio precoz, sugiriéndose edades orientativas (inicio por debajo de los 5 años o de los 2-3 años para los más conservadores) para establecer dicho límite⁽¹⁾.

En general, el término “obesidad infantil” hace referencia a un rasgo fenotípico (presencia de excesiva acumulación de tejido adiposo corporal) que, en algunos casos, ya está presente desde edades tempranas de la vida; sin embargo, esta condición puede ser el resultado de un conjunto de patologías heterogéneas y que, por lo tanto, precisan estrategias diagnósticas y terapéuticas orientadas a cada una de sus potenciales etiologías^(1,2).

Por lo anteriormente expuesto, en los últimos años se han desarrollado múltiples líneas de investigación que nos han permitido profundizar en el conocimiento de los mecanismos reguladores del balance energético, especialmente de las bases genéticas sobre las que se produce la acumulación patológica de tejido adiposo, así como sobre el análisis de la función (y disfunción como consecuencia de la obesidad) endocrinológica de este⁽⁴⁾.

Relevancia epidemiológica de las obesidades en la infancia en nuestro medio

Tras una tendencia ascendente en los 30 años previos, en los últimos 10 años se ha producido una estabilización de la prevalencia de obesidad y sobrepeso infantil.

La prevalencia de la obesidad infantil en nuestro medio es difícil de precisar debido, fundamentalmente, a la escasez de registros epidemiológicos nacionales seriados, a las diferencias metodológicas entre los estudios disponibles y al elevado número de factores (socioeconómicos, culturales y étnicos, entre otros) que pueden sesgar los datos obtenidos en distintas muestras poblacionales. Recientemente se ha publicado (abril 2020 en Rev Esp Card) un trabajo sobre prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal en población española entre 3 y 24 años. Estudio ENPE de Javier Aranceta-Bartrina.

El punto de partida fue establecido por los datos aportados por el estudio PAIDOS'84, que reflejaba una prevalencia de obesidad en España del 4,9% en niños de ambos sexos y, posteriormente, el estudio enKid, desarrollado de forma

multicéntrica entre los años 1998 y 2000 en 3.534 individuos con edades comprendidas entre los 2 y los 24 años, que proporcionaba una prevalencia global de obesidad infantil del 13,9% (12 y 15,6% en niñas y niños, respectivamente), así como del 12,4% en lo referente a sobrepeso⁽⁵⁾.

Entre los datos más recientes, cabe destacar el estudio ALADINO (ALimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad), desarrollado en el periodo 2010-2011, sobre una muestra de 7.659 niños y niñas de 6 a 9,9 años. Este estudio estimaba la existencia de un 44,5% de la población con exceso de peso, un 26,2% con sobrepeso y un 18,3% con obesidad⁽⁶⁾. Asimismo, son reseñables los datos que muestran la influencia del nivel socioeconómico en la prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio, con un incremento de la misma, sobre todo en familias con nivel educativo más bajo⁽⁷⁾.

Los datos seriados nacionales más recientes son los comunicados en la Encuesta Nacional de Salud 2017 (publicados por el Instituto Nacional de Estadística en julio de 2018)⁽⁸⁾, que refleja una prevalencia de obesidad (9,13 y 9,33%), y de sobrepeso (16,30 y 16,42%) en niñas y niños de 2 a 17 años, respectivamente, similar a la comunicada en los años 2006 y 2012, mostrándose la tendencia a la estabilización de la prevalencia de obesidad infantil en nuestro medio en la última década, de forma similar a lo observado en otros países occidentales⁽²⁾.

Clasificación etiológica / fisiopatológica de las obesidades pediátricas

En el año 2020, es necesario investigar la etiología subyacente a la obesidad en niños, particularmente cuando esta es muy grave y de inicio precoz.

Entre las causas etiológicas de la obesidad en la edad pediátrica destaca la existencia de alteraciones: genéticas, genómicas, epigenéticas, endocrinológicas o sindrómicas subyacentes que, si bien, constituyen un porcentaje limitado del total de casos de obesidad infantil, este crece de forma continuada al tiempo que lo hacen nuestros conocimientos fisiopatológicos de esta enfermedad^(1,2). Sin embargo, en el momento actual, no es posible establecer un diagnóstico etiológico preciso en

la mayor parte de los pacientes que desarrollan obesidad en la edad pediátrica, habiéndose empleado tradicionalmente términos como “común” o “exógena”, para definir a esta entidad; si bien, esto solo constituye un reflejo de nuestra limitación para la adecuada caracterización de dicha etiología.

Obesidad “exógena”, “común”, ¿o poligénica?, ¿o idiopática?

Este grupo englobaría a todos aquellos pacientes en los que no es posible establecer de forma unívoca una etiología demostrable de su exceso de peso. En estos pacientes, de forma habitual, la coexistencia de una nutrición hipercalórica e inadecuadamente estructurada y de unos niveles reducidos de actividad física, determinan la acumulación del exceso de energía en forma de tejido adiposo. Sin embargo, no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente nutricional y a similares limitaciones de actividad física desarrollan obesidad o lo hacen en similar grado. Esto es debido a que estos factores “exógenos” actúan sobre una base “endógena”, la información genética propia de cada individuo, lo cual explicaría, al menos, en parte, la gran heredabilidad familiar de la obesidad, que se estima en un 50-75% de los casos, incluso probablemente más en los casos graves de inicio precoz, con un creciente número de genes y variantes postulados, entre los que destacan algunos polimorfismos en genes como *FTO*⁽¹⁾.

Por este motivo, este tipo más común de obesidad debería denominarse “*obesidad poligénica*”, pues es esta base genética la que determina la susceptibilidad del paciente ante los estímulos ambientales⁽¹⁾. Además, las modificaciones epigenéticas; es decir, aquellas ejercidas por factores ambientales sobre el genoma, sobre todo en fases tempranas del desarrollo, parecen desempeñar una función relevante en el riesgo individual para el desarrollo de obesidad⁽⁹⁾.

Por consiguiente, el desarrollo de la obesidad en la mayoría de los niños afectados tiene una etiología multifactorial, que asienta sobre una base poligénica. Esta, tiene *per se* un efecto limitado sobre el fenotipo y únicamente su combinación con otras variantes predisponentes y, sobre todo, la concurrencia de factores ambientales favorecedores de obesidad, determinarán finalmente el desarrollo de la misma. Por tanto, al no poderse establecer una etiología identificable con los recursos diagnósticos existentes en la

actualidad (o aplicables según el entorno asistencial), se podría decir que la etiología de la obesidad en estos pacientes es “*idiopática*” (lo cual estaría sometido a constante revisión en virtud de los avances en el conocimiento de esta patología y en los procedimientos diagnósticos).

Obesidad de etiología genómica / epigenética / monogénica

Se ha constatado la existencia de variaciones en el número de copias (CNVs, duplicaciones o deleciones) de regiones cromosómicas específicas en pacientes con obesidad grave de inicio precoz, algunas de ellas con fenotipos superponibles a los de entidades sindrómicas conocidas, y con problemas cognitivos asociados, que pueden plantear el diagnóstico diferencial con las mismas. En estas duplicaciones o deleciones, uno o varios genes pueden verse implicados, constituyendo un buen ejemplo de estas causas *genómicas* de obesidad las deleciones en la región 16p11.2 que incluyen al gen *SH2B1*⁽¹⁰⁾.

Asimismo, los mecanismos *epigenéticos*, consistentes en alteraciones en el patrón de metilación de determinados *loci*, subyacen al desarrollo de algunas entidades sindrómicas que incluyen la obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos, como los síndromes de Prader-Willi, Beckwith-Wiedemann o el pseudohipoparatiroidismo; si bien, estos pacientes pueden mostrar escasos o nulos estigmas malformativos que sugieran una entidad sindrómica⁽¹¹⁾.

La obesidad de etiología *monogénica* se define como, aquella que es consecuencia de la presencia de variantes de secuencia patogénicas en un único gen. Excede las pretensiones de este artículo su análisis exhaustivo, que puede ser consultado en artículos de revisión previamente publicados^(1,2,12). En cambio, con un objetivo docente, las formas monogénicas de obesidad conocidas hasta la fecha se podrían sistematizar resumidamente en tres grupos.

Mutaciones en genes del sistema adipocito-hipotalámico (eje leptina-melanocortina)

La red específica de neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) se localiza primordialmente en el núcleo *arcuato* del hipotálamo, integra la información aferente sobre la energía almacenada periféricamente en el tejido adiposo que ofrece la leptina producida

en aquél y señalizan mediante los productos derivados de la POMC tras su fraccionamiento por acción de la proconvertasa 1 (PCSK1), principalmente mediante la fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH). La α -MSH actúa sobre otros núcleos hipotalámicos (fundamentalmente el núcleo paraventricular) por medio de los receptores de melanocortina (MCR), cuya isoforma número 4 (MC4R) es el principal transductor de los impulsos anorexigénicos^(1,2,13). Los pacientes con mutaciones en los componentes de esta vía presentan obesidad grave de inicio precoz.

- **Leptina (*LEP*):** estos pacientes presentan un peso normal al nacer, incrementándose de forma sustancial durante los 3 primeros meses de vida, así como retraso o ausencia de desarrollo puberal, como consecuencia del hipogonadismo hipogonadotropo que frecuentemente presentan.
- **Receptor de leptina (*LEPR*):** la deficiencia del receptor de leptina determina una obesidad muy intensa de inicio temprano, con peso normal al nacimiento, pero con una rápida ganancia antes de los seis meses de edad, acompañada de una intensa resistencia a la acción de la insulina. Estos pacientes pueden presentar hipogonadismo hipogonadotropo, así como otras deficiencias hormonales adenohipofisarias.
- **Proopiomelanocortina (*POMC*):** la deficiencia completa de POMC ocasiona insuficiencia suprarrenal en el período neonatal, por falta de síntesis de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en las células antehipofisarias. Por consiguiente, estos pacientes requieren tratamiento con corticosteroides para prevenir crisis de insuficiencia suprarrenal. Las mutaciones en *POMC* se describieron inicialmente asociadas a hipopigmentación del cabello, interpretándose este rasgo como consecuencia de la eventual ausencia de MC1R en el melanocito; sin embargo, este rasgo no está presente en todos los pacientes. Suelen mostrar un peso normal al nacimiento, con ganancia ponderal rápida en los primeros seis meses de vida. Recientemente, se han descrito los primeros casos de pacientes con obesidad grave portadores de variantes en el gen del coactivador del receptor

Tabla I. Descripción clínica de los síndromes polimalformativos más comunes que presentan obesidad entre sus rasgos más característicos

Alström (OMIM: 203800)	<i>Característico:</i> distrofia retiniana grave, hipoacusia neurosensorial, hiperinsulinemia y DM2. <i>Frecuentes:</i> miocardiopatía, afectación hepática, renal, pulmonar y urológica
Bardet-Biedl (23 subtipos OMIM)	<i>Característico:</i> distrofia retiniana grave, retraso mental, polidactilia e hipogenitalismo. <i>Frecuentes:</i> Alteraciones renales e hiperinsulinemia intensa
Beckwith-Wiedemann (OMIM: 130650)	<i>Característico:</i> macrosomía, visceromegalia, macroglosia e hiperinsulinismo neonatal
Börjesson-Forssman-Lehmann (OMIM: 301900)	<i>Característico:</i> retraso mental severo, epilepsia e hipogonadismo. Obesidad troncal, inicio en edad escolar. <i>Frecuentes:</i> ginecomastia, arcos ciliares prominentes y fisura palpebral estrecha (aspecto de ojos hundidos), pabellones auriculares grandes
Biemond II (OMIM: 210350)	<i>Característico:</i> coloboma de iris, retraso mental, polidactilia e hipogenitalismo. <i>Frecuentes:</i> hidrocefalia e hipospadias
Carpenter (OMIM: 201000)	<i>Característico:</i> craneosinostosis, polidactilia y sindactilia
Clark-Baraitser (OMIM 300602)	<i>Característico:</i> macrocefalia, retraso mental, prominencia ciliar y de labio inferior, pabellones auriculares grandes y macroorquidismo
Cohen (OMIM: 216550)	<i>Característico:</i> obesidad troncal, hipotonía e incisivos superiores prominentes. <i>Frecuentes:</i> cara "típica" con mueca de sonrisa. Retinopatía pigmentaria, neutropenia. <i>Posible:</i> miopía de inicio precoz y progresiva, microcefalia e hiperlaxitud articular
Down (OMIM: 190685)	<i>Característico:</i> obesidad de inicio en la infancia/adolescencia, retraso mental y apariencia característica. <i>Frecuentes:</i> cardiopatía, hipoacusia e hipotiroidismo
Laurence-Moon (OMIM: 245800)	<i>Característico:</i> distrofia coriorretiniana, paraplejia espástica, ataxia y neuropatía periférica
M.E.H.M.O. (OMIM: 300148)	<i>Característico:</i> retraso mental, crisis epilépticas, hipogonadismo, hipogenitalismo y microcefalia
M.O.M.O. (OMIM:157980)	<i>Característico:</i> macrosomía, alteraciones oculares y macrocefalia
Nguyen (OMIM: 609643)	<i>Característico:</i> retraso de crecimiento, hipotonía. <i>Frecuentes:</i> alteraciones comportamentales y dismorfias faciales
Prader-Willi (OMIM: 176270)	<i>Característico:</i> hiperfagia a partir del año de vida, hipotonía, retraso mental e hipogonadismo. <i>Frecuentes:</i> acromicria
Schaaf-Yang (OMIM: 615547)	<i>Característico:</i> hipotonía, alteraciones comportamentales, retraso psicomotor y mental. <i>Frecuentes:</i> contracturas y dismorfias faciales
Schinzl-Bernasconi (OMIM: 269870)	<i>Característico:</i> retraso de crecimiento, sin alteración intelectual. <i>Frecuentes:</i> estigmas dismórficos
Smith-Magenis (OMIM: 182290)	<i>Característico:</i> alteración del control de los impulsos (conductas autoagresivas, alotrofagia y atracones compulsivos)
Summitt (OMIM: 272350)	<i>Característico:</i> craneosinostosis, sindactilia e inteligencia normal
Urban (OMIM: 264010)	<i>Característico:</i> fenotipo similar a Prader-Willi (alteraciones genitales y retraso intelectual). <i>Frecuentes:</i> osteoporosis y contracturas digitales
Wilson-Turner (OMIM: 309585)	<i>Característico:</i> retraso mental, ginecomastia, dislalia y labilidad emocional
WAGRO (OMIM: 612469)	<i>Característico:</i> tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental

Abreviaturas: DM2: diabetes mellitus tipo 2; GH: hormona de crecimiento;
OMIM: on-line Mendelian Inheritance in Man Database (url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>).

de esteroides número 1 (*SRC1*), que modula la actividad de POMC inducida por leptina⁽¹⁴⁾.

- **Convertasa de proproteínas tipo subtilisina kexina 1 (*PCSK1*):** la inactivación del gen *PCSK1* determina obesidad extrema de inicio en etapas muy tempranas de la infancia, que pueden acompañarse de alteraciones en el metabolismo de: hidratos de carbono, hipogonadismo, hipocortisolismo, diabetes insípida, síntomas gastrointestinales (diarrea en la infancia) y concentraciones plasmáticas elevadas de POMC y proinsulina, así como hipoinsulinemia (pues la *PCSK1* cataliza el tránsito de proinsulina a insulina).
- **Receptor 4 de melanocortina (*MC4R*):** las mutaciones en el gen *MC4R* cursan con gran obesidad e hiperfagia y, frecuentemente, con hipercrecimiento. Constituyen la causa más frecuente de obesidad humana de etiología monogénica. En comparación con las mutaciones autosómicas recesivas raras en los genes de *LEP*, *LEPR*, *POMC* y *PCSK1*, la prevalencia de obesidad causada por mutaciones en heterocigosis en *MC4R* se estima en torno al 2-5%^(1,2,12). La mayoría de las mutaciones de *MC4R* son heterocigotas, heredadas de forma dominante; si bien, se han descrito casos aislados de homocigosidad o heterocigosidad compuesta con patrón de herencia autosómico recesivo.

Aunque los datos son menos concluyentes que los relativos a *MC4R*, las mutaciones en el gen del receptor 3 de melanocortina (*MC3R*) también se relacionan con el desarrollo de obesidad.

Patología en los genes asociados con el desarrollo del hipotálamo

En los últimos años se han descrito, en relación con el desarrollo de obesidad en el ser humano, anomalías en varios genes relevantes en el proceso de desarrollo del hipotálamo, que constituye el centro fundamental para el control de la conducta alimentaria en el sistema nervioso central: *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2* y *SH2B1*. Sin embargo, los mecanismos precisos por los que sus mutaciones se asocian al desarrollo de obesidad aún están insuficientemente caracterizados. De entre ellos, además de *SH2B1*

Hipotiroidismo	Defecto de producción o acción de hormonas tiroideas. Obesidad, desaceleración del crecimiento, retraso puberal y de la edad ósea, piel seca, intolerancia al frío y estreñimiento
Hipercortisolismo	Exceso de producción de cortisol. Desaceleración del crecimiento, osteoporosis, obesidad troncal ("giba de búfalo"), estrías cutáneas, cara pletórica "de luna llena". HTA. Alteración del metabolismo de los HC
Pseudohipoparatiroidismo (osteodistrofia hereditaria de Albright)	Resistencia a la acción de la PTH. Obesidad acentuada por el hipocrecimiento acompañante. Osteoporosis generalizada, retraso en la erupción dentaria y alteraciones en el esmalte. Retraso mental en grado variable, eventualmente, hipotiroidismo o hipogonadismo
Hiperinsulinismo neonatal	Hipoglucemia asociada
Deficiencia de GH	Hipocrecimiento postnatal grave de inicio precoz. Episodios de hipoglucemia neonatal. Acúmulo de grasa subcutánea de predominio troncal. Cara redondeada, frente prominente, raíz nasal aplanada, voz aguda
Obesidad por daño hipotalámico	Tumores, cirugía o radiación en área hipotálamo-hipofisaria. <i>Característico:</i> ausencia de sensación de saciedad e hiperfagia compulsiva. <i>Mecanismos:</i> pérdida de los centros reguladores de la saciedad, activación defectiva del sistema nervioso simpático (menor consumo energético y menor volición para la actividad física)
Obesidad iatrogénica	Tratamiento con: antiinflamatorios esteroideos, antidepresivos tricíclicos, fármacos neurolépticos (especialmente risperidona), ácido valproico, ciproheptadina, fármacos antihistamínicos, insulina, análogos de GnRH e hidrazidas

Abreviaturas: GH: hormona de crecimiento; GnRH: péptido liberador de gonadotropinas; HC: hidratos de carbono; HTA: hipertensión arterial; PTH: hormona paratiroidea.

(afectado en las referidas delecciones en 16p11.2), destacan las descripciones de mutaciones puntuales en *SIM1* asociadas con el desarrollo de obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome Prader-Willi (por lo que se sugirió el término fenotipo "Prader-Willi like"). No obstante, en otras familias, la presencia de mutaciones en *SIM1* se ha visto asociada exclusivamente a un incremento del riesgo de desarrollo de obesidad, en ausencia de estigmas malformativos ni alteraciones del desarrollo⁽¹⁵⁾.

Obesidad asociada a síndromes polimalformativos

Son muchos los síndromes que se transmiten con un patrón de herencia mendeliano y que cursan con obesidad, como uno de sus rasgos fenotípicos (Tabla I). El análisis detallado de todos ellos excede las pretensiones de esta revisión, pero sus características feno-

típicas deben ser consideradas para la realización de una anamnesis y exploración física adecuadas. Dentro de su infrecuencia, presentan una mayor prevalencia los síndromes de: Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström y Carpenter, en los que la obesidad constituye uno de los rasgos más destacados.

Debido a las limitaciones intelectuales y físicas que presentan la mayor parte de pacientes afectados de estos síndromes, así como a los tratamientos psicofarmacológicos que con frecuencia reciben por sus alteraciones comportamentales, el desarrollo de obesidad en estos pacientes está influido, en gran medida, por su limitación para la actividad física y las alteraciones en sus patrones de ingesta alimentaria. Sin embargo, algunos pacientes, como los afectados de síndrome de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström o Schaaf-Yang, acompañan alteraciones de la señalización de la vía melanocortínica hipotalámica determi-

Tabla III. Comorbilidades más frecuentemente asociadas a la obesidad y síntomas más característicos

Comorbilidades hormonales	<ul style="list-style-type: none"> – Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal: incremento en la producción de cortisol, de su aclaramiento urinario y secundariamente de ACTH con incremento de testosterona y DHEA-S (adrenarquia prematura y maduración esquelética avanzada) – Eje somatotropo: crecimiento incrementado para su EC (adecuado para la EO) – Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal: disminución de SHBG (mayor biodisponibilidad de testosterona y estradiol). Incremento de aromatización de andrógenos a estrógenos (adelanto puberal en niñas, retraso puberal y ginecomastia en algunos niños) – SOP en niñas adolescentes (acné, hirsutismo, irregularidades menstruales, resistencia a insulina)
Comorbilidades cardiovasculares	Disminución del gasto cardíaco, arritmias, HTA, arteriosclerosis y patología coronaria
Comorbilidades respiratorias	Tendencia a la hipoventilación (hipoxemia e hipercapnia). Infecciones respiratorias, disnea de esfuerzo, asma y SAOS
Comorbilidades gastro-intestinales	Esteatohepatitis no alcohólica, litiasis biliar y deficiencia de oligoelementos (hierro)
Comorbilidades ortopédicas	Alteraciones ortopédicas compensadoras del exceso y distribución del peso (incurvación del fémur, <i>genu valgum</i>). Artropatías agudas y crónicas (miembros inferiores). Alteraciones de alineamiento y curvatura de la columna vertebral. Epifisiolisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes y enfermedad de Blount (<i>tibia vara</i>)
Comorbilidades emocionales	Rechazo de la imagen corporal y alteraciones de la socialización. Ansiedad, estrés, depresión. Ingesta compulsiva (<i>binge eating</i>)
Otras comorbilidades	<i>Pseudotumor cerebri</i> , colecistitis, pancreatitis, intérrigo (infecciones locales) y estriación cutánea. Proteinuria por glomerulopatía secundaria a la obesidad (glomerulomegalia)

Abreviaturas: ACTH: hormona corticotropa; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; HTA: hipertensión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SHBG: proteína transportadora de esteroides sexuales; SOP: síndrome de ovario poliquístico.

nantes de su hiperfagia y, al menos, en parte, de su obesidad.

Obesidad secundaria

Independientemente del sustrato genético individual y del balance entre ingesta y gasto energético, la presencia de obesidad en el niño puede ser consecuencia de distintas enfermedades, entre las que destacan las patologías endocrinológicas (hipotiroidismo, hipercortisolismo, deficiencia de GH o pseudohipoparatiroidismo), los procesos patológi-

cos o procedimientos terapéuticos que afectan al área hipotálamo-hipofisaria, patologías neurológicas y oncológicas y los tratamientos farmacológicos empleados en las mismas, especialmente con principios psicoactivos (Tabla II)^(1,2).

Manifestaciones clínicas y comorbilidades

Como consecuencia del exceso de tejido adiposo, es posible objetivar una serie de alteraciones en los diferentes

órganos y sistemas, hacia cuyos signos y síntomas es preciso orientar la anamnesis, la exploración física y las eventuales exploraciones complementarias necesarias. Un análisis exhaustivo de las mismas excede nuestras pretensiones; si bien, las comorbilidades metabólicas merecen especial atención, debido a su eventual papel en el riesgo cardiovascular en la vida adulta. En la tabla III, se enumeran algunas de las comorbilidades más frecuentemente observadas, organizadas por órganos y aparatos, remitiendo al lector, para más información, a revisiones previas donde se detallan las mismas^(1,2).

La complicación metabólica más precoz y prevalente en la obesidad infantil en nuestro medio, es la resistencia a la captación de glucosa inducida por insulina o resistencia insulínica (RI), junto con la hipertrigliceridemia y la disminución de los niveles de HDL colesterol.

Es extraordinariamente infrecuente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aún en presencia de obesidad grave⁽¹⁶⁾. Entre las condiciones consideradas como “estados prediabéticos” por la Asociación Americana de Diabetes⁽¹⁷⁾, la presencia aislada de una alteración de glucemia en ayunas (AGA, 100-110 mg/dl) o de una HbA1c entre 5,7 y 6,4% no suelen mostrar asociación significativa con otras comorbilidades metabólicas, mientras que sí lo hace la existencia de intolerancia a hidratos de carbono (glucemia entre 140 y 199 mg/dl a los 120’ en el test de tolerancia oral a la glucosa)⁽¹⁶⁾.

Para establecer el diagnóstico de Síndrome Metabólico, la *International Diabetes Federation* (IDF) propone evaluar la presencia de obesidad troncal (perímetro de cintura) junto con las alteraciones glucémicas (AGA o DM2), lipídicas (triglicéridos y fracción HDL de colesterol) e hipertensión arterial, exclusivamente a partir de los 10 años de edad⁽¹⁷⁾; sin embargo, el retraso en la aparición de las alteraciones glucémicas y la alta prevalencia e inicio precoz de la RI en niños obesos en nuestro medio, sugiere la necesidad de revisar estos criterios para su adaptación a la edad pediátrica⁽¹⁶⁾.

Evaluación y diagnóstico

La anamnesis y el examen físico se orientarán a los antecedentes, signos y síntomas que mejor permitan caracterizar la obesidad y comorbilidades del paciente.

Tabla IV. Información relevante a reseñar en la anamnesis del niño o adolescente afecto de obesidad

Antecedentes familiares	<ul style="list-style-type: none"> – Etnia y país de origen. Existencia de consanguinidad – Posibles enfermedades familiares (endocrinológicas, autoinmunes), haciendo hincapié en la presencia de obesidad de inicio precoz, DM2, dislipidemia, HTA o patología coronaria precoz en otros miembros de la familia – Fórmula gestacional materna (gestaciones, abortos [causas], hijos vivos) – IMC e hitos del desarrollo puberal de padres y hermanos (edad de telarquía y menarquía en mujeres, y de inicio del incremento del volumen testicular en varones) – Alteraciones menstruales, hirsutismo o SOP en mujeres – Ambiente socio-económico y dinámica familiar, costumbres dietéticas (comida conjunta cotidiana, frecuencia de comidas fuera de casa, preferencias nutricionales, condicionamiento económico de la dieta) y hábitos (o ausencia) de ocio activo
Antecedentes personales	<ul style="list-style-type: none"> – Incidencias durante la gestación (diabetes gestacional asociada a macrosomía neonatal); fecha de primera percepción de movimientos fetales (tardíos y débiles y polihidramnios asociados al síndrome de Prader-Willi) – Tono neonatal o necesidad de reanimación (hipotonía neonatal evidente en los síndromes de Prader-Willi o Down) – Edad gestacional, longitud, peso y perímetro cefálico al nacimiento (constatación de macrosomía neonatal o de niños nacidos PEG, con riesgo de obesidad y alteraciones metabólicas futuras) – Hipoglucemia o ictericia neonatal (hipotiroidismo, deficiencia de GH) – Tipo de lactancia y duración (defecto de succión en síndrome de Prader-Willi), pauta de introducción de la alimentación complementaria (composición de la misma y edad en el momento de introducción de cada alimento) – Hitos del desarrollo psicomotor y rendimiento escolar (evaluar la presencia de retraso mental) – Enfermedades y tratamientos médicos previos o actuales (Tabla II) – Edad de inicio y pauta de progresión de la dentición y la pubertad (si procede) – Presencia de oligomenorrea o alteraciones del ciclo menstrual en adolescentes
Características de la ganancia ponderal	<ul style="list-style-type: none"> – Edad o momento de inicio de la ganancia ponderal (muy precoz y rápidamente progresiva en obesidad de base genética) – Patrón evolutivo de la ganancia ponderal (instauración brusca en tumores o lesión hipotalámica) – Existencia de posibles tratamientos médicos o condiciones desencadenantes (enfermedades, adenoidectomía u otras intervenciones quirúrgicas, acontecimientos adversos o estresantes) – Evolución de la ganancia ponderal, aparición de síntomas o patologías asociadas e influencia de la obesidad en el comportamiento del niño
Hábitos nutricionales y de actividad física	<ul style="list-style-type: none"> – Hábitos diarios del niño referentes a duración y calidad del sueño (presencia de ronquido o pausas de apnea en el SAOS) – Actividad física (o juego activo en el caso de niños pequeños), actividades sedentarias (televisión, videojuegos, internet) – Encuesta nutricional (registro pormenorizado de la ingesta efectuada en las 24 o 72 horas previas a la consulta) detallando la composición cuantitativa y cualitativa de la ingesta – Patrón alimentario actual: <ul style="list-style-type: none"> • Estructuración de las comidas (entorno, tiempo disponible para las comidas, televisión o posibles distracciones acompañantes) • Distribución de las comidas a lo largo del día (omisión de comidas programadas y sustitución por ingesta extemporánea) • Presencia o no de ingesta compulsiva (gran rapidez, ingesta a escondidas) – Presencia de HIPERFAGIA: <ul style="list-style-type: none"> • Sensación de saciedad (presencia o no, duración, necesidad de segundas porciones) • El número de comidas o bebidas fuera de las comidas principales y su composición (bebidas o “snacks” con alto contenido en HC purificados y ácidos grasos saturados y trans) – Ideación referente a comida (frecuencia, intensidad, momento del día) – Capacidad de control del impulso orexigénico (robo de comida a compañeros, necesidad de restricción del acceso al alimento, ingesta en comidas compartidas) – Alteración en el control de otros impulsos – Agresividad ante la imposibilidad de satisfacer la ingesta – Patrón alimentario en el período de lactancia: <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia de reclamo de tomas • Ritmo de ingesta en la lactancia

Abreviaturas: DM2: diabetes mellitus tipo 2; GH: hormona de crecimiento; HC: hidratos de carbono; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PEG: pequeño para su edad gestacional; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SOP: síndrome de ovario poliquístico.

Además de la estimación indirecta (IMC) o cuantificación (métodos directos) del contenido graso corporal, es preciso evaluar su distribución. Para ello, la medición de los perímetros de cintura y cadera es el método más accesible en la práctica clínica (existiendo referencias poblacionales para su estandarización), mientras que la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética son más precisos.

Asimismo, es menester examinar la presencia de antecedentes clínicos o rasgos físicos sugerentes de una causa subyacente a la obesidad potencialmente identificable; si bien, excepción hecha de las entidades sindrómicas, la mayoría de los pacientes con causas genéticas de obesidad no muestran un fenotipo específico, diferencial e identificable.

Así, la **anamnesis** incidirá en aquellos antecedentes, tanto familiares como personales, que nos puedan orientar respecto a la etiología de la obesidad que presenta el paciente, haciendo especial hincapié en los hábitos nutricionales y de actividad física del niño y de la unidad familiar, particularmente en el patrón alimentario, con especial atención a la presencia de hiperfagia y a la caracterización de la sensación de saciedad en el niño (Tabla IV)^(1,17).

Junto a esta anamnesis detallada, se debe realizar una **exploración** pediátrica general, pero específicamente **dirigida** a la detección de cualquier signo que pueda orientar hacia la causa de la obesidad o a la existencia de comorbilidades asociadas^(1,17). En ella, hay que considerar especialmente:

- **Aspecto y actitud general:** distribución y zonas preferenciales de deposición del tejido adiposo (obesidad abdominal y giba de búfalo en hipercortisolismo / acumulación en muslos y caderas en varones con hipoandrogenismo), tono muscular estático y coordinación dinámica, signos de retraso psicomotor o intelectual.
- **Estigmas malformativos displásicos:** en las obesidades asociadas a displasias esqueléticas (acortamiento de cuarto y quinto metacarpianos [pseudohipoparatiroidismo]; *cubitus valgus* e hipocrecimiento disarmónico con acortamiento de miembros [síndrome de Turner]).
- **Piel y mucosas:** ictericia, piel seca (hipotiroidismo), hiperpigmentación (exceso de hormona estimulante melanocítica [MSH] en la enferme-

dad de Cushing), hipopigmentación (deficiencia de proopiomelanocortina [POMC]), *acantosis nigricans* (hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo en cuello, axilas y/o ingles, asociada a RI). Presencia de estrías y coloración de las mismas (rojo-vinosas en hipercortisolismo). Acné y/o hirsutismo (síndrome de ovario poliúístico).

- **Rasgos dismórficos en cráneo y cara:** craneosinostosis. Morfología ocular y/o anomalías en la visión (retinopatía, aniridia o miopía magna asociadas a síndromes polimalformativos) o en el campo visual (procesos expansivos hipofisarios). Líneas de implantación de cabello y de los pabellones auriculares (y morfología de estos); características e implantación de dientes, paladar ojival o hendido (síndromes polimalformativos). Hipoplasia medio-facial, frente prominente, aplanamiento de la raíz nasal, cara “de muñeca” (deficiencia de GH). Plétora facial o cara de “luna llena” (hipercortisolismo).
- **Cuello:** inspección y palpación de la glándula tiroidea (bocio posible en hipotiroidismo).
- **Tórax:** defectos morfológicos (*pectus excavatum* o *carinatum*); auscultación cardíaca y pulmonar (cardiopatías asociadas a síndromes polimalformativos).
- **Abdomen:** defectos de la pared abdominal (hernias); presencia de hepatomegalia (esteatohepatitis no alcohólica).
- **Genitales externos y valoración del estadio puberal:** (adelanto o retraso puberal). Presencia y caracterización de ginecomastia en varones. Posible presencia de adipomastia sin telarquia en niñas. Presencia de adrenarquia prematura. Alteraciones morfológicas en genitales externos (hipogenitalismo, escroto hendido, criptorquidia).
- **Sistema músculo-esquelético:** presencia de alteraciones ortopédicas compensatorias (*genu valgum*, rectificación de las curvaturas y del alineamiento de la columna vertebral), alteraciones de la marcha o dolor a la movilización de la cadera (epifisiolisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes), tibia vara, aplanamiento del arco plantar.

Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios se dirigirán a la identificación de comorbilidades, principalmente metabólicas y, cuando sea posible, al diagnóstico etiológico de la obesidad.

Es mandatorio registrar la tensión arterial en el niño afecto de obesidad, debido al posible desarrollo de hipertensión arterial (HTA, especialmente en hipercortisolismo). Las determinaciones de tensión arterial deben ser percentiladas en referencia al sexo, edad y talla del individuo, y realizarse con la metodología y en las condiciones adecuadas, debido a la posibilidad de sobreestimación de la misma⁽¹⁶⁾.

La Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana del Corazón, recomiendan estudiar en todos los niños con obesidad los niveles de transaminasas (AST y ALT), glucemia basal y perfil lipídico⁽¹⁷⁾. Sin embargo, se ha podido comprobar cómo la aparición de RI, asociada a alteraciones más intensas del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, es un proceso progresivo, pudiendo existir una hiperinsulinemia franca y otras comorbilidades metabólicas, en ausencia de alteración de la glucemia en ayunas⁽¹⁶⁾. Por este motivo, sería aconsejable incluir la determinación de insulinemia basal en la evaluación de los niños y adolescentes obesos, lo que, a su vez, permitirá el cálculo del índice HOMA (glucosa [mmol/l] x insulina [μ U/ml] / 22,5), indicador de resistencia a insulina; si bien, no todas las guías diagnóstico-terapéuticas avalan esta recomendación⁽¹⁷⁾.

El resto de exploraciones complementarias a realizar estarán determinadas por los datos relevantes de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física.

Así, se debe considerar la necesidad de realización de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) en aquellos casos en los que el paciente pertenezca a un grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano) y/o existan alteraciones de la glucemia o insulinemia basales, dislipidemia, HTA, antecedentes familiares de DM2, o condiciones asociadas a la RI, tales como *acantosis nigricans* o síntomas del síndrome de ovario poliúístico (SOP).

La realización de una radiografía de mano y muñeca izquierdas permite establecer la “edad ósea” (EO) para eva-

luar el ritmo madurativo del paciente en relación con su talla y edad cronológica (EC). Es particularmente informativa en el período prepuberal. En la obesidad infantil es habitual una EO acelerada respecto a la EC (pero habitualmente adecuada a la talla del niño)⁽¹⁶⁾; si bien, puede verse influida por la presencia de determinadas etiologías subyacentes a la obesidad (retrasada junto a talla baja en hipercortisolismo).

Pese a la escasa prevalencia de estas entidades, los estudios hormonales deben ir dirigidos a descartar la existencia de hipotiroidismo (tiroxina [T4] libre y hormona estimuladora del tiroides [TSH]) o de hipercortisolismo (excreción urinaria de cortisol en 24 horas), ante la presencia de síntomas y signos sugerentes. Ante la sospecha de deficiencia o insensibilidad a GH, se debe incluir la determinación de los niveles de IGF-I e IGFBP-3. La determinación de los niveles séricos de adipocinas no tiene una utilidad diagnóstica específica en el momento actual, excepción hecha de los casos infrecuentes de deficiencia de leptina.

La ecografía es la prueba de elección ante la sospecha de la existencia de esteatohepatitis no alcohólica o síndrome de ovario poliquístico.

La presencia de signos o síntomas sugerentes de comorbilidades específicas determinarán la necesidad de realizar una evaluación psicológica o de ampliar la evaluación médica especializada (digestiva, cardiológica, ortopédica, nefrológica u oftalmológica) o los exámenes complementarios (p. ej., estudio polisomnográfico en SAOS).

En un porcentaje no despreciable de pacientes con obesidad, puede ser de utilidad la realización de una prueba diagnóstica genética. El cuadro clínico que presenta el paciente, así como la historia médica y familiar, dirigirá la elección del test genético más adecuado. Si hay una clara sospecha de alguna entidad específica, la elección de la prueba genética debería ir dirigida a la etiología de la misma. Por ejemplo: un MLPA específico de metilación para entidades causadas por defectos de impronta o la secuenciación genética en los casos de sospecha de etiología monogénica, bien por método de Sanger (si existe un único gen implicado), bien mediante NGS (*next generation sequencing*; panel de genes o exoma) en una patología con alta heterogeneidad genética. Asimismo, ante entidades polimalformativas / síndro-

micas o cuando no existe una sospecha clínica clara, puede procederse a realizar un estudio de secuenciación del exoma, ya que permite tanto el estudio de mutaciones puntuales como de deleciones y duplicaciones (CNVs), así como el estudio de genes adicionales si la sospecha clínica inicial no se confirmara.

En el caso de la obesidad no sindrómica, cuando se presenta de forma precoz y es muy grave, también el empleo de la NGS (exoma +/- MS-MLPA) puede ser la alternativa diagnóstica más coste-eficaz, toda vez que lo más frecuente es que no exista una correlación fenotipo-genotipo que permita identificar clínicamente a los pacientes afectos de obesidad por mutaciones monogénicas o CNVs.

Tratamiento

La combinación del tratamiento comportamental, nutricional y la actividad física, constituyen la base del tratamiento de la obesidad infanto-juvenil.

El abordaje terapéutico del niño afecto de obesidad debe acometerse en el momento del diagnóstico, sin demorarse hasta edades futuras hipotéticamente más adecuadas para el mismo.

Actualmente, la Agencia Europea del Medicamento no avala el empleo de ningún fármaco para el tratamiento de la obesidad en pacientes menores de 18 años⁽³⁾ (a diferencia de la FDA en EE.UU. que acepta, a partir de los 12 años, el empleo del orlistat o de la liraglutida si la obesidad se acompaña de DM2), encontrándose en fase de ensayo clínico el empleo de agentes agonistas melanocortínicos en pacientes con afectación de la vía leptina-POMC⁽¹⁹⁾. Por otra parte, la indicación de tratamiento quirúrgico en nuestro medio queda restringida a la adolescencia, una vez conseguida la maduración física y ante circunstancias excepcionales. Así, el tratamiento de la obesidad infantil se basa en tres elementos, que son: la reorganización de los hábitos alimentarios, la actividad física y el tratamiento conductual⁽³⁾.

Existen múltiples guías de práctica clínica disponibles^(18,19), incluyendo la del Ministerio de Sanidad español⁽³⁾. En todas ellas, se recomienda la acción combinada sobre los tres elementos mencionados al unísono, como modo de conseguir una intervención eficaz.

El objetivo del tratamiento conductual es ayudar al niño a adquirir nuevas habilidades que le permitan alcanzar unos objetivos previamente consensuados. En este abordaje cabe distinguir tres componentes fundamentales: las técnicas de modificación de conducta (basadas en el condicionamiento clásico), la terapia dirigida al estrés (identificación y modificación de los pensamientos negativos automáticos) y el análisis de la recompensa y el refuerzo⁽¹⁾.

Junto a ello, en el niño y el adolescente afecto de obesidad se propone el empleo de una alimentación mixta, variada, cuantitativamente limitada por medio de una restricción calórica moderada. Todo ello unido a un incremento del gasto energético derivado de la limitación del sedentarismo y la inactividad, que favorezca el dinamismo en la actividad cotidiana y un ejercicio físico adaptado a las capacidades del niño, con un incremento progresivo de su intensidad^(3,18).

Función del pediatra de Atención Primaria: prevención y tratamiento

El médico pediatra en Atención Primaria debe desempeñar un papel relevante, tanto en la prevención como en el tratamiento de la obesidad en el niño y el adolescente. En el aspecto de prevención, dispone una posición privilegiada en el sistema de salud para promover los hábitos alimentarios y de actividad física saludables (prevención primaria), así como para identificar pacientes con etiologías subyacentes potencialmente diagnosticables y tratables o en riesgo de desarrollar comorbilidades asociadas a la obesidad (prevención secundaria)⁽²⁰⁾. Asimismo, en relación con el tratamiento de esta enfermedad, su coordinación con otros niveles asistenciales es esencial, pudiendo ofrecerse una acción complementaria entre la asistencia primaria y especializada. Con particular relevancia, el médico pediatra junto con el personal de enfermería de Atención Primaria pueden facilitar, de forma coordinada con las visitas en atención hospitalaria, la continuidad y frecuencia de las revisiones que estos pacientes precisan, particularmente en las fases iniciales del tratamiento y en los periodos más intensos de este y que no resulta factible ofertar desde el entorno hospitalario.

Agradecimientos

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS. PI09/91060; FIS 10/00747; FIS 13/01295 y FIS 16/00485).

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.*** Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesities: from childhood to adolescence. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: e1-63.
2. Klish WJ, Skelton JA. Definition, epidemiology, and etiology of obesity in children and adolescents. Up to date (revisión bibliográfica hasta febrero 2020). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents>.
3. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Existen estudios poblacionales posteriores en nuestro medio. Guía de práctica clínica: AATRM Nº 2007/25. (Actualización 2013 disponible en: The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. *CMAJ*. 2014; 186: 1211-9).
4. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Chowen JA, Argente J. Adipokines in childhood obesity. *Vitam Horm*. 2013; 91: 107-42.
5. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Barrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003; 121: 725-32.
6. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estudio de prevalencia de obesidad infantil "Aladino". (Consultado el 7 de diciembre 2019). Disponible en: http://www.aecosan.mssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/estudio_ALADINO_2011.pdf.
7. Miqueleiz E, Lostao L, Ortega P, Santos JM, Astasio PRE. Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity according to socioeconomic status: Spain, 1987-2007. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68: 209-14.
8. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2017 [Consultado 07 diciembre 2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_pres_web.pdf.
9. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VVW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 53-64.
10. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczuk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature*. 2010; 463: 666-70.
11. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Underdiagnosed Beckwith-Wiedemann syndrome among early onset obese children. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 965-7.
12. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet*. 2009; 41: 139-40.
- 13.** Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell*. 2007; 129: 251-62.
14. Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, Cacciottolo TM, He Y, Stadler LKJ, et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. *Nat Commun*. 2019; 10: 1718.
15. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghossaini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *J Clin Invest*. 2011; 123: 3037-41.
- 16.*** Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Chowen JA, Argente J. Sex, Puberty, and Ethnicity Have a Strong Influence on Growth and Metabolic Comorbidities in Children and Adolescents With Obesity: Report on 1300 Patients (The Madrid Cohort). *Pediatr Obes*. 2019; 14: e12565.
- 17.*** Klish, WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. Up to date (revisión bibliográfica hasta enero 2020). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent?source=related_link.
18. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 1-49.
19. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*. 2016; 375: 240-6.
- 20.*** Skelton JA. Management of childhood obesity in the primary care setting. Up to date (revisión bibliográfica hasta enero 2020). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/management-of-childhood-obesity-in-the-primary-care-setting?source=related_link.
21. Güemes-Hidalgo M, Muñoz-Calvo MT. Obesidad en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral*. 2015; XIX(6): 412-27.
22. Wright N, Wales J. Assessment and management of severely obese children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 1161-7.
23. Flegal KM, Wei R, Ogden CL, Freedman DS, Johnson CL, Curtin LR. Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90: 1314-20.

Bibliografía recomendada

- Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesities: from childhood to adolescence. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: e1-63. Exhaustiva y extensa revisión de la mayoría de los aspectos fisiopatológicos, etiológicos, clínicos y terapéuticos relativos a la obesidad infantil planteados en este artículo, para profundizar en aquellos en que se desee.
- Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Chowen JA, Argente J. Sex, Puberty, and Ethnicity Have a Strong Influence on Growth and Metabolic Comorbidities in Children and Adolescents With Obesity: Report on 1300 Patients (The Madrid Cohort). *Pediatr Obes*. 2019; 14: e12565. Estudio de las características clínicas y de las comorbilidades metabólicas de los pacientes afectos de obesidad infanto-juvenil atendidos en atención especializada en nuestro medio, actualmente. Incluye el análisis de la eventual relevancia de los hallazgos analíticos en estos pacientes.
- Klish, WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. Up to date (revisión bibliográfica hasta enero 2020). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-evaluation-of-the-obese-child-and-adolescent?source=related_link. Actualizada revisión bibliográfica y análisis crítico de los aspectos referentes a la evaluación clínica de la obesidad infantil.
- Skelton JA. Management of childhood obesity in the primary care setting. Up to date (revisión bibliográfica hasta enero 2020). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/management-of-childhood-obesity-in-the-primary-care-setting?source=related_link. Actualizada revisión bibliográfica y análisis crítico de los aspectos referentes al tratamiento de la obesidad infantil, con mención especial al entorno de Atención Primaria.

Caso clínico

Motivo de consulta: varón de 9 años y 1 mes de edad, evaluado en el Servicio de Endocrinología un mes después de la resección de una masa intracraneal sólido-quística de 2 x 3 cm con calcificaciones en su interior, de localización supraselar, diagnosticada anatómo-patológicamente como craneofaringioma.

En el período postoperatorio, se evidenciaron deficiencias de hormona antidiurética (ADH), hormona corticotropa (ACTH) y hormona estimulante del tiroides (TSH), por lo que recibía tratamiento sustitutivo vía oral con: desmopresina (0,1 mg cada 12 horas), hidrocortisona (10 mg/m²/día) y levotiroxina sódica (50 µg/día).

Tras la intervención quirúrgica, los padres objetivaron un incremento del apetito del paciente, alteraciones en el ritmo vigilia-sueño, así como presencia cotidiana de fiebre, en ausencia de procesos infecciosos.

Antecedentes familiares: no reseñables.

Antecedentes personales: embarazo controlado, sin polihidramnios ni incidencias de interés. Percepción de los primeros movimientos fetales al cuarto mes de gestación. Parto eutócico a las 40 semanas de edad gestacional. No precisó reanimación neonatal. *Exploración neonatal:* peso: 3.100 g (p20). Longitud: 50 cm (p28). Perímetro cefálico: 35 cm (p38). Apgar: 1': 7; 5': 9. Sin hallazgos patológicos. Lactancia materna durante 5 meses, alimentación complementaria completa y reglada, sin alergias ni intolerancias alimentarias ni medicamentosas conocidas. Sin patrón hiperfágico de ingesta. Adecuadamente inmunizado. Desarrollo psicomotor normal (sedestación estable a los 6 meses, deambulación libre a los 12 meses). Escolarizado con adecuado rendimiento y bien socializado. Sin antecedentes patológicos, al margen del craneofaringioma intervenido.

Exploración física: edad cronológica: 9 años y 1 mes. Talla: 131,3 cm (p29). Peso: 48,9 kg (p>97). IMC: 28,36 kg/m² (+ 3,66 SDS). Cintura: 91 cm. Cadera: 85 cm. Tensión arterial: 100/45 mmHg. Frecuencia cardíaca: 90 latidos por minuto. Buen estado general, normocoloreado y bien hidratado. Abundante panículo adiposo de predominio abdominal. Sin estrías ni *acantosis nigricans*. Red venosa superficial colateral visible en abdomen. Sin bocio ni adenopatías palpables. Auscultación cardiopulmonar: normal. Adipomastia bilateral. Abdomen globuloso, blando y depresible sin masas ni visceromegalias palpables. Genitales externos masculinos

normales, estadio de Tanner I (G1P1Aa), testes de 2 ml de Prader en bolsas escrotales.

Exploraciones complementarias: *radiografía de mano y muñeca izquierdas:* edad ósea: 7 años. *Hemograma, bioquímica general y perfil lipídico:* normales. *Prueba de tolerancia oral a la glucosa* (ingesta de 75 gramos de glucosa): glucemia basal: 66 mg/dl; a los 120 minutos: 76,9 mg/dl (pico máximo: 120 mg/dl). Insulina basal: 7,2 µU/ml; a los 120 minutos: 71 µU/ml (pico máximo 96 µU/ml). *Determinaciones hormonales:* T4l: 0,84 ng/ml (0,66-1,4); TSH: 0,039 mU/ml (con tratamiento sustitutivo); IGF-I: 548 ng/ml (220-630); IGFBP-3: 4,2 µg/l (1,7-5,1).

Evolución y tratamiento: seis meses después de su primera consulta se detectó, en una resonancia magnética craneal de control, la persistencia de una lesión quística en región supraselar, con captación periférica de contraste. Dicha lesión incrementó su tamaño durante los tres meses siguientes, por lo que, a la edad de 10 años y 4 meses recibió tratamiento radioterápico local (52 Gy). Posteriormente, se objetivó una disminución en la velocidad de crecimiento; por lo que, tras la comprobación de deficiencia de hormona de crecimiento (GH) por medio de dos pruebas de estimulación, se inició tratamiento sustitutivo con GH biosintética, a una dosis de 0,03 mg/kg/día, con restauración de un crecimiento normal en los meses posteriores. Paralelamente, tras el tratamiento radioterápico, se produjo un incremento desmesurado del apetito del paciente, con abolición de la sensación de saciedad, y episodios hiperfágicos que conllevaban conductas agresivas ante la imposibilidad de conseguir alimento, produciéndose un incremento de peso (48 kilos en los cuatro años siguientes). Las medidas dietéticas instauradas y la recomendación de ejercicio físico resultaron ineficaces en el control ponderal. Igualmente, pese a la instauración de apoyo conductual psicológico y tratamiento farmacológico por parte del servicio de Psiquiatría (topiramato, fármacos ansiolíticos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), los impulsos hiperfágicos del paciente no pudieron ser controlados. En su visita, a los 14 años de edad, mostraba un índice de masa corporal de 40,17 kg/m² (+ 6,63 SDS), junto con una insulinemia en ayunas de 54 µU/ml (normal < 15), aunque el resto de estudios metabólicos (glucemia, perfil lipídico, ácido úrico) y polisomnográficos practicados no revelaron alteraciones patológicas.



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 85% 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 85% 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".

Obesidades en la infancia

25. ¿Cuál ha sido la **TENDENCIA** epidemiológica del sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil en nuestro medio en los últimos 10 años?

- a. Incremento rápido.
- b. Incremento moderado.
- c. Estabilización.
- d. Descenso brusco.
- e. Descenso progresivo.

26. ¿Cuál es la etiología más **FRECUENTE** de la obesidad infantil?

- a. Secundaria a patologías endocrinológicas.
- b. Monogénica por mutaciones en la vía leptina-proopiomelanocortina.
- c. Poligénica o idiopática.
- d. Asociada a síndromes polimalformativos.
- e. Secundaria a alteraciones epigenéticas.

27. ¿En qué **LOCALIZACIÓN** ejerce la leptina sus acciones fundamentales relacionadas con la saciedad en el Sistema Nervioso Central?

- a. Pineal.
- b. Núcleo paraventricular.

- c. Hipófisis.
- d. Núcleo arcuato.
- e. Tálamo.

28. La causa monogénica más **FRECUENTE** de obesidad en el ser humano es debida a mutaciones en uno de los siguientes genes:

- a. *MC4R*.
- b. Leptina.
- c. *PCK1*.
- d. Receptor de leptina.
- e. *POMC*.

29. ¿Cuál de los siguientes síndromes polimalformativos **NO** suele presentar la obesidad como una de sus características fenotípicas?

- a. Síndrome de Marfan.
- b. Síndrome de Prader-Willi.
- c. Síndrome de Bardet-Biedl.
- d. Síndrome de Alström.
- e. Síndrome de Cohen.

Caso clínico

30. ¿Cuál es la **REGIÓN** cerebral cuya afectación ha determinado la hiperfagia en este paciente?

- a. Hipófisis.
- b. Lóbulo frontal.

- c. Hipotálamo.
- d. Cuerpo caloso.
- e. Hipocampo.

31. Respecto al metabolismo de los hidratos de carbono de este paciente, ¿cuál es la respuesta **CORRECTA**?

- a. Presenta alteración de la glucemia en ayunas.
- b. Presenta una intolerancia a hidratos de carbono.
- c. Presenta una diabetes mellitus tipo 2.
- d. Muestra una resistencia a la acción de la insulina a lo largo de su evolución, que no estaba presente en su primera visita.
- e. No presenta ninguna alteración a lo largo de su evolución.

32. ¿Cuál de los siguientes agentes farmacológicos estaría **INDICADO** para el tratamiento de la obesidad de este paciente en nuestro país?

- a. Leptina recombinante humana.
- b. Liraglutida.
- c. Orlistat.
- d. Metformina.
- e. Ninguno de los anteriores.



Pubertad normal

J. Pozo Román

Médico adjunto del Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid



Resumen

La pubertad es el periodo del desarrollo en el que tienen lugar los cambios biológicos y somáticos que marcan la diferencia entre un niño y un adulto. Es un proceso madurativo, de límites imprecisos, que se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y finaliza cuando se alcanza la talla adulta, la maduración sexual completa y la capacidad reproductora. Resulta de la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso gonadal, pero los mecanismos neurobiológicos que regulan sus periodos de activación y quiescencia continúan siendo, en gran medida, un enigma. La edad de inicio puberal muestra una variabilidad de 4-5 años y está determinada por factores genéticos (50-80%) y ambientales, cuya influencia parece estar mediada, al menos, en parte, a través de mecanismos epigenéticos. Clínicamente, el inicio puberal lo marca la aparición y posterior desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, que siguen una secuencia relativamente predecible y categorizada en cinco fases (estadios de Marshall y Tanner), de indudable utilidad clínica, pero cuya utilización, requiere entrenamiento. Así mismo, se produce una marcada aceleración del ritmo de crecimiento (estirón puberal) que conduce al cierre de los cartílagos de crecimiento y a la finalización de este. La pubertad se acompaña además, de cambios en la composición corporal y en las proporciones corporales que son sexualmente dimórficos.

Abstract

Puberty is the period in which biological and somatic changes take place so as to make the difference between a child and an adult. It is a maturation process, with imprecise limits, that begins with the appearance of secondary sexual characteristics and ends when the adult size, full sexual maturation and reproductive capacity are reached. It results from the reactivation of the gonadal hypothalamic-pituitary axis, but the neurobiological mechanisms that regulate its activation and quiescence periods remain, to a large extent, an enigma. The age of pubertal onset shows a variability of 4-5 years and is determined by genetic (50-80%) and environmental factors, the influence of which seems to be mediated, at least in part, through epigenetic mechanisms. Clinically, the pubertal onset is marked by the appearance and development of secondary sexual characteristics, which follow a relatively predictable sequence and was categorized into five phases (Marshall and Tanner stages), of undoubted clinical utility, but whose use requires training. Likewise, there is a marked acceleration of the growth rate (pubertal growth spurt) that leads to the closure of the growth epiphyseal plates. Puberty is also accompanied by changes in body composition and body proportions that are sexually dimorphic.

Palabras clave: Pubertad normal; Inicio puberal; Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal; Minipubertad; Estadios de Tanner.

Key words: Normal puberty; Pubertal onset; Hypothalamic-pituitary-gonadal axis; Minipuberty; Tanner stage.

Introducción y concepto

La pubertad es el periodo del desarrollo humano en el que tienen lugar los cambios biológicos y somáticos que marcan la diferencia entre la infancia y la edad adulta. Se trata de

un proceso madurativo, de límites imprecisos, que se inicia con la aparición de los caracteres sexuales secundarios y finaliza, una media de 4-5 años después, cuando se ha alcanzado la talla adulta, la maduración sexual completa y la capacidad reproductora. Este proceso conlleva no

solo el desarrollo gonadal y genital, sino también la aceleración del crecimiento, la modificación de la composición corporal y de las proporciones corporales, así como, el inicio de los cambios psicológicos, emocionales, sociales y mentales propios de la adolescencia^(1,2).

La pubertad se considera como “normal” cuando resulta de una activación mantenida del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) y se inicia, según criterios puramente estadísticos, en un intervalo de edad entre $\pm 2-2,5$ SDS (*Z-score*) para la media del sexo y población de referencia; en la práctica clínica: entre los 8 y 13 años en las niñas y entre los 9 y 14 años en los varones. Existen una serie de entidades clínicas, más frecuentes en niñas, que se caracterizan también por la aparición precoz de alguno de los caracteres sexuales secundarios (telarquía, pubarquia...), pero en las que no se objetiva una clara activación del eje HHG. Estas entidades clínicas se consideran como variantes normales de pubertad, aunque requieren diagnóstico diferencial con pubertades precoces periféricas o centrales; entre ellas, se incluirían, fundamentalmente: la pubarquia-adrenarquia prematura aislada, la telarquía prematura aislada y la menarquia prematura aislada.

Fisiología de la pubertad

El eje HHG es el responsable del inicio de la pubertad (Fig. 1) y estaría formado, como elementos primordiales, por: las neuronas hipotálamicas productoras de GnRH (hormona hipotálamica

liberadora de gonadotropinas); las células gonadotropas hipofisarias, responsables de la producción y liberación de las gonadotropinas hipofisarias (LH: hormona luteinizante, y FSH: hormona foliculoestimulante); y las propias gónadas, principales responsables de la liberación de los esteroides sexuales (ES), responsables, a su vez, del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios⁽¹⁻⁶⁾.

Desarrollo fetal del eje HHG

Las neuronas que producen GnRH (neuronas-GnRH) son una población especial de neuronas, en el sentido de que embriológicamente se originan fuera del sistema nervioso, a partir del ectodermo oral, en la placoda olfatoria. A partir de la 5ª-6ª semana de gestación emigran desde allí, siguiendo los axones guía de los nervios vomeronasal y olfatorio, hasta atravesar la placa cribiforme y alcanzar el cerebro anterior y, posteriormente, el hipotálamo, donde se encuentran ya establecidas alrededor de la 15 semana de gestación unas 10.000 neuronas-GnRH. Desde allí, proyectarán sus axones liberadores de GnRH hacia la eminencia media y sistema portal hipofisario. En humanos, a diferencia de los roedores, los cuerpos de las neuronas-GnRH no se localizan en un núcleo específico, sino que se

encuentran dispersos principalmente en el hipotálamo mediobasal, infundibular y periventricular, formando una red neuronal difusa que coordina el generador de pulsos de GnRH⁽³⁾.

El eje HHG se activa durante el 1º trimestre de gestación, contribuyendo, a partir del 2º trimestre, al incremento del tamaño del pene y al descenso testicular en su fase inguino-escrotal (Fig. 2). Posteriormente, es inhibido por el retrocontrol negativo de las hormonas placentarias, principalmente por el estradiol; de manera que, al nacimiento, el nivel sérico de gonadotropinas hipofisarias es bajo.

Minipubertad

La desaparición de los ES placentarios tras el parto permite la reactivación del eje HHG a partir de la 1ª semana de vida postnatal, que se mantendrá activo durante los primeros meses de vida, lo que se conoce como “mini-pubertad” (Fig. 2). El incremento de la secreción pulsátil de GnRH, incrementa los niveles de gonadotropinas y ES, con pico máximo entre los 1 y 3 meses. Durante este tiempo, los niveles de FSH son más elevados en niñas; mientras que, en los varones predomina la LH. Los niveles de LH y de FSH, así como los de testosterona (inducidos por la LH)

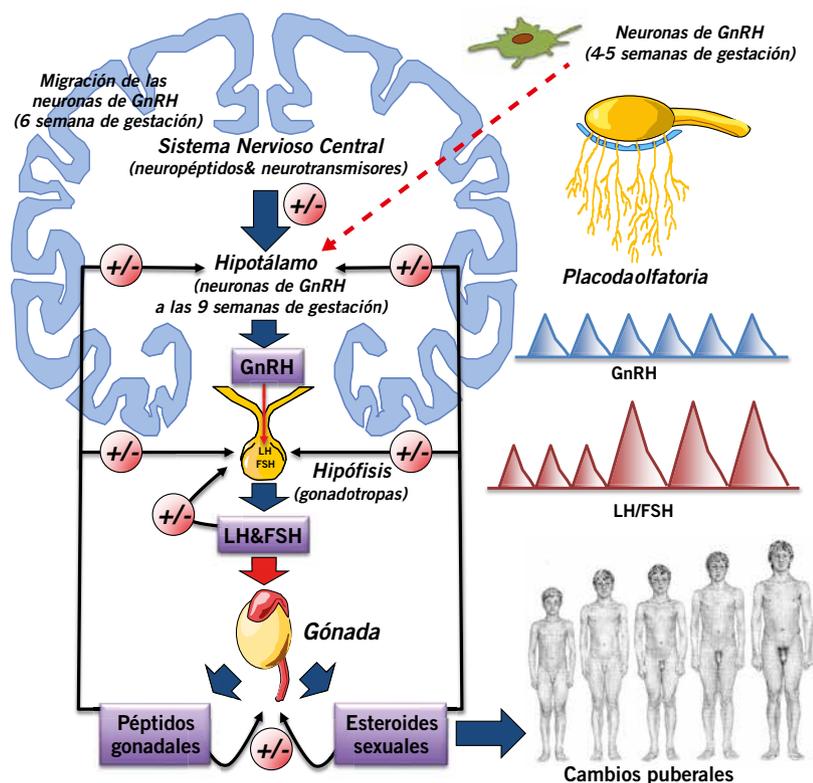


Figura 1. Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). La hormona hipotálamica liberadora de gonadotropinas (GnRH) induce, en las células gonadotropas hipofisarias, la síntesis y liberación pulsátil de las gonadotropinas hipofisarias, LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculo-estimulante), que actúan coordinadamente en la gónada para inducir la maduración de las células germinales (óvulos o espermatozoides) y la producción de esteroides sexuales (ES) y otros péptidos gonadales (inhibinas, activinas, progesterona, factor semejante a la insulina 3 -INSL3-, hormona anti-mülleriana...). ES y péptidos gonadales, así como otras hormonas circulantes (leptina, ghrelina...), ejercen a través de mecanismos de retrocontrol, acciones estimulantes e inhibitoras, a diferentes niveles del eje HHG, modulando su complejo funcionamiento; así, por ejemplo, los ES, principalmente la testosterona en el varón y estradiol en la mujer, además de ser los responsables finales del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, ejercen un retrocontrol negativo en hipotálamo e hipófisis, reduciendo la secreción de GnRH y LH (ver texto). Tomado con permiso de: *Pozo J, Muñoz MT. Pubertad precoz y retraso puberal. Pediatr Integral. 2015; XIX(6): 389-410.*

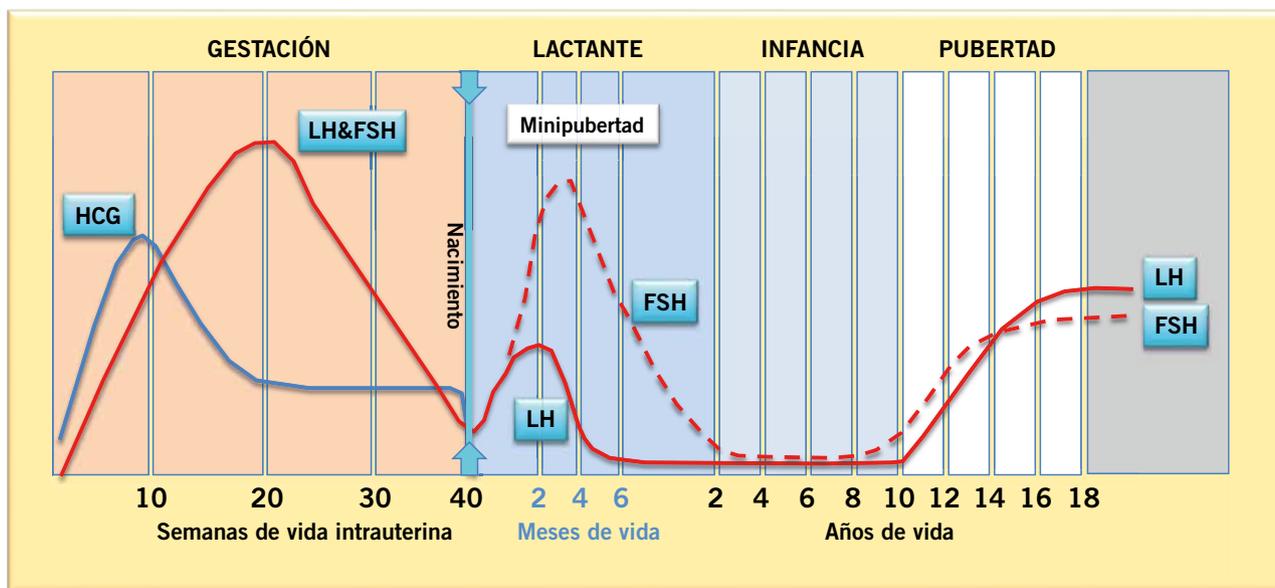


Figura 2. Evolución ontogénica del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en niñas. Cambios en las concentraciones de gonadotropinas: gonadotropina coriónica (HCG), hormona luteoestimulante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH).

disminuyen a los 6 meses en los varones; mientras que, los de FSH se mantienen elevados en las niñas hasta los 2-3 años, incluso más.

En los varones, la secreción de gonadotropinas en la minipubertad provoca: un discreto aumento del tamaño testicular; un aumento de testosterona con incremento de la actividad androgénica (aumento del pene, acné, hipertrofia de glándulas sebáceas...); y un aumento de inhibina B (marcador del número y función de las células de Sertoli), hormona antimülleriana (AMH, células de Sertoli inmaduras) y del factor semejante a la insulina 3 (INSL3, células de Leydig). Durante este periodo e inducido por la FSH, se produce una proliferación de las células de Sertoli inmaduras, que pasan de una media de 260×10^6 al nacimiento a 1500×10^6 a los 3 meses, lo que se supone que puede ser un factor crítico de la futura capacidad para la producción de espermatozoides en la edad adulta. Estas células de Sertoli inmaduras apenas expresan receptores de testosterona, por lo que permanecen inmaduras y la espermatogénesis no se inicia. En las niñas, la secreción de gonadotropinas en la minipubertad favorece, además del incremento de inhibina B y AMH, por las células de la granulosa, el desarrollo folicular ovárico, lo que favorece el hallazgo frecuente de quistes foliculares, especialmente durante el 1^{er} año de vida, y la producción fluctuante de

estradiol, que puede traducirse en un crecimiento mamario (telarquia del lactante) que, con frecuencia, tiene también un carácter oscilante.

La minipubertad supone un breve periodo de ventana, especialmente entre la 4 y la 12 semana de vida postnatal, en el que es posible estudiar hormonalmente los pacientes con sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC). Sin embargo, su significado biológico y sus consecuencias sobre la capacidad reproductora futura, así como los mecanismos que determinan la posterior quiescencia del eje HHG durante la infancia, se desconocen.

Eje HHG en la infancia y pubertad

Después de la minipubertad, el eje HHG permanece quiescente hasta el inicio de la pubertad. Inicialmente, se creyó que su inhibición era el resultado de una sensibilidad aumentada de las neuronas-GnRH a los bajos niveles circulantes de ES; sin embargo, el mantenimiento de dicha supresión en sujetos agonadales, sugiere una inhibición neural activa de la secreción pulsátil de GnRH independiente de los ES circulantes. En cualquier caso, esta inhibición no es completa, especialmente en las niñas, que muestran niveles séricos de FSH ligeramente mayores que los varones y, con frecuencia, y como consecuencia de ello, quistes foliculares ováricos, detectables ecográficamente y capaces, en ocasiones, de secretar tran-

sitoriamente cantidades clínicamente significativas de estrógenos, provocando episodios autolimitados y fluctuantes de telarquia aislada (telarquia prematura aislada).

En el periodo prepuberal tardío, unos dos años antes de que aparezcan los primeros signos clínicos de la pubertad, el eje HHG se reactiva nuevamente; de forma que, se produce un incremento progresivo de la secreción pulsátil de GnRH que provoca un aumento, inicialmente durante el sueño, de la secreción de LH y, en menor medida, de FSH por las células gonadotropas. La pulsatilidad de GnRH no solo es imprescindible para que se produzca la secreción pulsátil de gonadotropinas hipofisarias, sino que su frecuencia determina el ritmo pulsátil de LH-FSH, el ratio entre LH y FSH, y su grado de glicosilación, lo que, a su vez, modifica su estabilidad y potencia⁽³⁾. A medida que la pubertad avanza, la secreción de gonadotropinas aumenta y se extiende al resto del día; así mismo, la sensibilidad de las gónadas a su estímulo se incrementa y, con ello, la producción de ES. La LH estimula a las células intersticiales (células de la teca ováricas y células de Leydig testiculares); mientras que, la FSH actúa sobre las células derivadas de los cordones sexuales (células de la granulosa en el ovario y células de Sertoli en el testículo). Ambos compartimentos gonadales son coordinados a través de mecanismos de regulación paracrinos.

En el varón, la secreción de FSH al inicio de la pubertad estimula una segunda ola de proliferación de células de Sertoli inmaduras y de espermatogonias (células madre especializadas en diferenciarse a espermatozoides), previa a la maduración de los túbulos seminíferos, así como un aumento de los niveles de inhibina B. Por su parte, la LH estimula progresivamente a las células de Leydig e incrementa su producción de testosterona y de INL3. La acción combinada de FSH, sobre las células de Sertoli, y de LH aumentando la testosterona intragonadal, determina el inicio de la espermatogénesis y un rápido incremento del volumen testicular a expensas, sobre todo, de células germinales maduras y del aumento del diámetro de los túbulos (Fig. 3). Durante el proceso y antes de que el testículo experimente un claro aumento de tamaño, los niveles de AMH disminuyen, probablemente como consecuencia del aumento de la expresión de los receptores androgénicos en las células de Sertoli.

En la mujer, la LH estimula la producción de precursores androgénicos en las células de la teca; mientras que, la FSH, además de incrementar los niveles séricos de inhibina B, es necesaria

para el reclutamiento de folículos ováricos y, para inducir en las células de la granulosa, la producción de aromatasa, enzima necesaria para transformar los precursores androgénicos en estradiol. La AMH, por su parte, apenas experimenta fluctuaciones durante la pubertad femenina.

La testosterona en el varón y el estradiol en la mujer son los principales responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Así, entre otros muchos efectos, los estrógenos van a estimular el crecimiento de mamas, genitales y endometrio, así como la secreción de moco vaginal; mientras que, la testosterona, estimula el crecimiento de genitales masculinos, vello sexual y secreción pilo-sebácea. Ambos ES, pero especialmente el estradiol, intervienen en la aceleración del ritmo de crecimiento característico de la pubertad, el llamado “estirón puberal” (EP), tanto de forma directa, estimulando el crecimiento y maduración de las epífisis, como indirectamente, incrementando la secreción hipofisaria de hormona de crecimiento (GH) y consecuentemente de IGF-I (factor de crecimiento semejante a la insulina número I). El estirón puberal sería, por tanto, el resultado del efecto sinérgico

sobre las placas de crecimiento de GH-IGF-I y ES. Andrógenos y estrógenos tienen, también, efectos diferenciales sobre el esqueleto; así, por ejemplo, los andrógenos parecen influir más en el grosor de los huesos, mientras que los estrógenos serían imprescindibles para el cierre de las epífisis y los más potentes inhibidores de la resorción ósea.

Los ES ejercen mecanismos de retrocontrol negativo en hipotálamo e hipófisis, reduciendo la secreción de GnRH y de LH; mientras que, las inhibinas controlan, en la hipófisis, la secreción de FSH a través de un asa de retrocontrol diferente. En las mujeres, a lo largo de la pubertad, se desarrolla, también, un particular mecanismo de retrocontrol positivo; de forma que, cuando el incremento mantenido de estradiol informa al hipotálamo de que el ovario está preparado para la ovulación, se produce, en la mitad del ciclo, un pico de LH (pico preovulatorio) necesario para la ovulación y, por consiguiente, para la fertilidad de la mujer. En roedores, el pico preovulatorio de LH parece ser el resultado de un incremento en la liberación de GnRH, inducido por la kisspeptina proveniente de un grupo específico de neuronas localizadas en el núcleo anteroventral periventricular

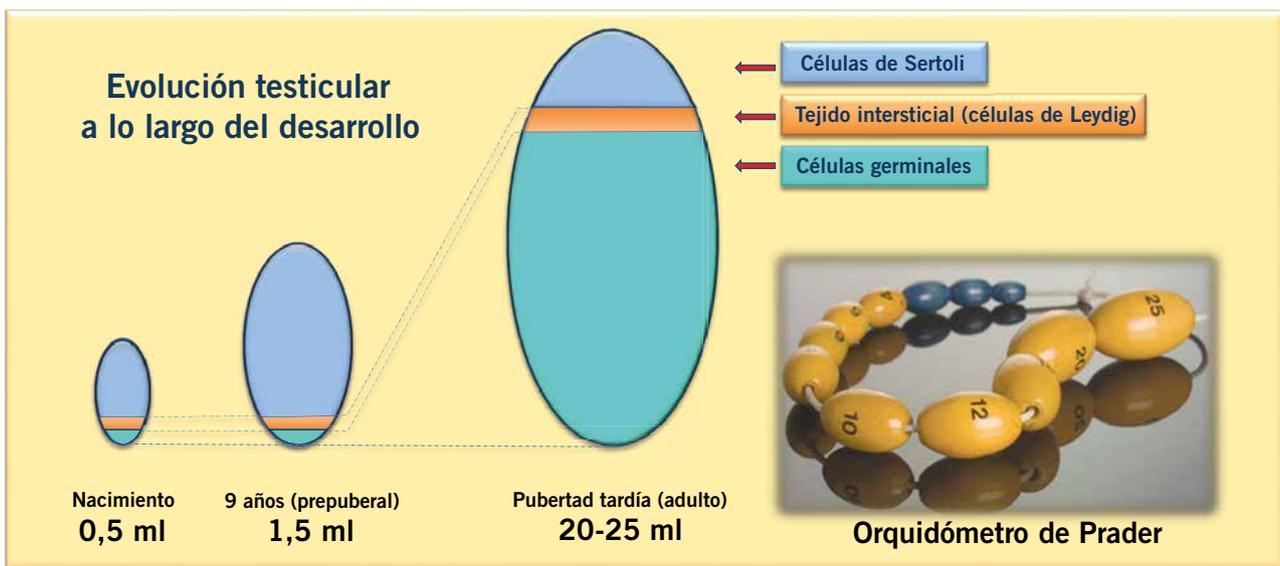


Figura 3. Evolución ontogénica del volumen testicular y de sus distintos componentes (Modificada de: Rey RA. Regulation of Spermatogenesis. Endocr Dev. 2003; 5: 38-55). Los túbulos seminíferos (células de Sertoli y células germinales) representan siempre el mayor componente del testículo. Desde el nacimiento y a lo largo de todo el periodo prepuberal, los túbulos seminíferos están formados fundamentalmente por las células de Sertoli; mientras que, el aumento del volumen testicular que se produce en la pubertad es debido principalmente a la proliferación de las células germinales. Orquidómetro (Andrea Prader; 1966⁽²¹⁾): rosario de elipsoides de madera o plástico, de tamaño progresivamente mayor, desde 1 a 25 ml, que permite, por comparación, determinar el volumen testicular. Al finalizar la pubertad, el volumen testicular suele ser ≥ 20 ml (rango 12-27 ml).

del hipotálamo, presente en las hembras y prácticamente ausentes en los machos, que responderían positivamente al aumento de estrógenos (retrocontrol positivo). Sin embargo, en humanos y primates, las bases neurobiológicas del pico preovulatorio de LH permanecen por dilucidar.

Por último, recientemente, se ha puesto de manifiesto, la presencia en el hipotálamo de aromatasas, la enzima clave en la síntesis de estradiol, lo que sugiere una síntesis hipotalámica de estradiol (neuroestradiol), cuyo papel fisiológico es todavía desconocido.

Regulación del inicio de la puberal

Mecanismos neurobiológicos

Los mecanismos que regulan la puesta en marcha de la pubertad y, en general, los periodos de activación y quiescencia del eje HHG continúan siendo un enigma⁽⁶⁻⁸⁾. Durante el periodo prepuberal, las neuronas-GnRH parecen estar sometidas a una inhibición trans-sináptica mantenida. Cuando la pubertad se inicia, esta inhibición es retirada progresivamente, permitiendo la entrada de estímulos excitatorios y el incremento en el número y amplitud de los picos secretorios de GnRH por las neuronas del núcleo infundibular del hipotálamo, fenómeno que pone en marcha la pubertad.

La kisspeptina, un péptido hipotalámico, descubierto en 2001, parece ser el principal regulador de la amplitud de los picos de GnRH y mediador de muchos otros factores implicados en la secreción de GnRH y en el inicio de la pubertad. De hecho, la interrelación entre las neuronas productoras de kisspeptina y las neuronas-GnRH es muy estrecha; un buen ejemplo de ello es que la expresión hipotalámica de los genes de kisspeptina (*KISS1*) y de su receptor (*KISS1R*) se incrementa durante la pubertad y que mutaciones inactivantes en *KISS1-R* impiden que la pubertad se ponga en marcha ocasionando un HHC. Un 75% de las neuronas productoras de kisspeptina cosegregan neuroquinina B y dinorfina, son las llamadas “neuronas KNDy”. Este grupo de neuronas están profusamente interconectadas entre sí, lo que sugiere la existencia de asas autorreguladoras estimuladoras (neuroquinina B) o inhibitoras (dinor-

fina) que regularían de forma muy fina la secreción de kisspeptina y, por ende, la secreción de GnRH. En cualquier caso, y a diferencia de otras especies, no todas las neuronas-GnRH reciben aferencias de las neuronas de kisspeptina, lo que sugiere que otras moléculas regularían el proceso de la pubertad en humanos. Así, por ejemplo, entre otros: el ácido gamma butírico (GABA), el neuropéptido Y (NPY) y el péptido RFRP-3 inhibirían la pulsatilidad de GnRH; mientras que, el glutamato y el sistema noradrenérgico la estimularían. Es probable que muchos de estos factores, sino todos, actúen “aguas arriba” de las neuronas KNDy, que serían un componente esencial de la maquinaria generadora de pulsos de GnRH, actuando como vía final de integración de factores internos y externos sobre la secreción pulsátil de GnRH. Las células de la glía contribuirían también al incremento de la secreción de GnRH durante la pubertad, mediante la liberación de factores de crecimiento que modularían su actividad.

Según la teoría de Ojeda y cols.⁽⁶⁾, sobre esta maquinaria de generación de pulsos de GnRH, se situarían redes nodales formadas por múltiples genes codificadores de proteínas, cuyas acciones se solaparían o interaccionarían de forma jerárquica o independiente, para controlar su actividad e interrelacionar su funcionamiento con los factores genéticos o ambientales que influirían en el momento de inicio puberal. Se cree que, en esta interrelación entre factores genéticos y ambientales, estarían implicados mecanismos epigenéticos⁽⁹⁾.

Factores genéticos y epigenéticos

La edad de inicio puberal (*timing*) muestra una variabilidad de unos 4-5 años entre individuos normales con condiciones de vida similares⁽¹⁰⁾. Esta variabilidad parece estar determinada por factores genéticos (50-80% de la variabilidad) y ambientales, y es compatible con un patrón de herencia poligénico⁽¹¹⁾; no obstante, sus bases genéticas y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no han sido claramente establecidos. Un buen ejemplo de este componente genético, en el caso de las niñas, es la mayor correlación en la edad de la menarquia entre gemelas monocigóticas ($r = 0,75$) que entre dicigóticas

o no gemelares ($r = 0,31$ y $0,32$, respectivamente)⁽¹²⁾.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han puesto también de manifiesto este componente genético en el *timing* de la pubertad, identificando casi 400 *loci* relacionados con el momento de la menarquia⁽¹³⁾. Un gran número de estos *loci*, especialmente en niñas, están relacionados además con el índice de masa corporal (IMC = peso/talla²) y la talla, reflejando probablemente, la estrecha relación que existe entre balance energético, crecimiento, desarrollo y fertilidad. Entre ellos, se encuentra el gen, más frecuentemente asociado con una menarquia temprana en este tipo de estudios, el *LIN28B* (6q21). Sorprendentemente, la asociación es menor cuando analizamos genes que han sido implicados en causas monogénicas de HHC (p. ej., *FGF8*, *GNRH1*, *KAL1*, *KISS1*...) o de pubertad precoz (p. ej., *MKRN3* y *DLK1*). En cualquier caso, la influencia aislada de cada uno de estos genes sobre la menarquia es, en condiciones normales, escasa, y se calcula que, en conjunto, serían responsables de tan solo un 7,4% de la varianza en su edad de presentación⁽¹³⁾.

Las diferencias en la edad de inicio puberal entre razas y etnias, al igual que ocurre entre diferentes áreas geográficas, son, probablemente, un reflejo de la combinación de factores genéticos y ambientales. Así, por ejemplo, en Europa, existe un gradiente Norte-Sur, de manera que la edad de la menarquia es mayor en los países nórdicos que en los mediterráneos; mientras que, en lo referente a las razas, la raza negra, en condiciones de vida similares, muestra una tendencia a una maduración más temprana que la raza blanca.

En los últimos años, la epigenética, entendiendo por tal, cualquier modificación de la expresión génica no atribuible a cambios en la secuencia propiamente dicha del ADN (metilación/hipometilación de ADN, modificaciones postranscripcionales de las histonas...), ha sido implicada en todas las parcelas del desarrollo, incluyendo, por supuesto, el inicio de la pubertad^(8,9,14). Se ha postulado que la represión/activación de la transcripción de determinados genes, podría mediar el efecto de diferentes estímulos ambientales (nutrición, actividad circa-

diana, disruptores endocrinos...) sobre el inicio de la pubertad. Estudios recientes sugieren la existencia de un mecanismo dual de regulación epigenética que afectaría positiva (brazo activador) o negativamente (brazo represor) la actividad transcripcional de las neuronas implicadas en la estimulación de la secreción de GnRH⁽⁹⁾. Uno de los mediadores principales de estas acciones, al menos, en roedores, parece ser un complejo grupo de proteínas supresoras de la transcripción, conocidas como grupo Polycomb (PcG)^(8,9).

Factores ambientales

Los factores ambientales que influyen en el momento de inicio de la pubertad son múltiples^(1,2,5,7,8,12,13) e incluso pueden actuar en periodos críticos de la vida muy alejados del momento de inicio puberal (intraútero o primeros años de vida). Algunos de los más conocidos son:

- **Nutricionales y socioeconómicos.** Una adecuada nutrición y un ambiente socioeconómico favorable se asocian a un desarrollo puberal más temprano; mientras que, condiciones nutricionales o socioeconómicas desfavorables condicionan un desarrollo puberal más tardío⁽¹⁾. De hecho, la mejoría en la nutrición, salud y condiciones generales de vida que se han producido en los países occidentales desarrollados desde mediados del siglo XIX hasta la actualidad, parece ser la responsable de la tendencia a una maduración más rápida, especialmente en mujeres (la menarquia se ha adelantado desde los 15-17 años a los 12,5-13 años), así como de una mayor talla adulta en ambos sexos. Ambos fenómenos, conocidos como “tendencia secular del crecimiento y desarrollo”, muestran variaciones de magnitud entre diferentes países y es objeto de debate si la tendencia secular continúa o se ha estabilizado en algunos países. En 1970, Frish y Revelle⁽¹⁵⁾, propusieron la hipótesis del “peso crítico”, sugiriendo que se requeriría un peso de, al menos, 48 kg para alcanzar la menarquia. Aunque esta hipótesis no fue confirmada, lo que sí se ha demostrado es que la nutrición es uno de los principales factores determinantes del momento de ini-

cio puberal y, prueba de ello, como ya ha sido comentado, es que muchos de los *loci* implicados en la variabilidad normal del *timing* puberal están también relacionados con el IMC⁽¹³⁾. Desde el punto de vista hormonal, la interrelación nutrición-pubertad estaría, probablemente, mediada por la leptina liberada por los adipocitos, cuyos niveles séricos son un reflejo de la energía almacenada y se correlacionan positivamente con el IMC⁽³⁾. La leptina estimularía la secreción de GnRH actuando sobre las neuronas productoras de kisspeptina y sería un factor permisivo, aunque no determinante, para el inicio de la pubertad. Otras sustancias relacionadas con la ingesta y el ayuno, como: glucosa, insulina, IGF-I, ghrelina (péptido gástrico) y FGF21 (hepatoquina)⁽⁸⁾, entre otros, podrían también actuar como fuentes de información para el hipotálamo del estado nutricional y, por ende, del control de la pubertad. La malnutrición crónica, en general, induce un retraso puberal en ambos sexos y es, probablemente, uno de los factores responsables del retraso puberal asociado a las patologías crónicas o a la amenorrea atlética. En el otro extremo, el exceso de grasa subcutánea y el aumento del IMC durante el periodo prepuberal se asocian con un mayor riesgo de pubertad temprana, especialmente en niñas^(12,16), y podrían ser uno de los factores implicados en la aceleración puberal (tendencia secular) observada en las últimas décadas en algunos países occidentales, con tasas crecientes de obesidad infantil.

- **Microbiota intestinal.** Un nuevo factor que ha emergido como potencialmente relevante en el control de la homeostasis y posiblemente también en el desarrollo puberal, es la microbiota intestinal; es decir, la flora microbiana que coloniza nuestro intestino⁽⁸⁾. Durante la pubertad se pueden observar profundos cambios en la microbiota intestinal: cambio de especies aerobias y anaerobias facultativas a anaerobias; mayor abundancia en adolescentes de *Bifidobacterias* y *Clostridium* que en adultos; e, incluso, modificaciones específicas en función del género, al menos, en animales de experimentación. En

estos, los cambios en la microbiota parecen ser capaces de inducir modificaciones en la producción de ES y neurotransmisores, lo que ha sugerido un potencial papel en la modulación del *timing* puberal⁽⁸⁾.

- **Estrés crónico.** El estrés crónico parece ser capaz e inhibir el eje HHG, y sería uno de los factores implicados en el retraso puberal asociado a: enfermedades crónicas, ejercicio físico intenso-competición o conflictos bélicos, entre otras potenciales situaciones de estrés; no obstante, en muchas de ellas, es difícil separar el componente de estrés de otros componentes que, como la malnutrición, están frecuentemente presentes en estas situaciones⁽¹⁶⁾.
- **Condiciones de vida intrauterina.** Los recién nacidos, especialmente las niñas, con bajo peso al nacimiento (PRN < 2.500 g) o pequeños para su edad gestacional (RNPEG)⁽¹⁷⁾, muestran una mayor incidencia de pubertad adelantada o precoz, sobre todo, si experimentan un rápido crecimiento de recuperación en los primeros meses de vida.
- **Disruptores endocrinos.** Son sustancias, naturales o de síntesis, que, debido a su similitud estructural con determinadas hormonas, pueden tener efectos negativos sobre el sistema endocrino. En las últimas décadas, la industrialización ha producido un incremento gradual en el número y cantidad de contaminantes ambientales y de disruptores endocrinos (fitoestrógenos, bisfenol, pesticidas, fungicidas, ftalatos...), algunos de los cuales se ha demostrado que son capaces de producir en humanos: pubertad adelantada/retrasada o, incluso, trastornos de la diferenciación sexual, dependiendo de su mecanismo de acción (estrogénico, androgénico, antiandrogénico y antiestrogénico) y momento de actuación.
- **Adopción.** Los últimos 30 años han puesto de manifiesto la importancia, como causa de adelanto puberal, de la adopción internacional. Entre un 15-30% de los casos de pubertad precoz central (PPC) idiopática corresponden a niños adoptados de otros países, habitualmente en vías de desarrollo. En todos los estu-

Tabla I. Estadios de desarrollo puberal de Tanner y Marshall y correlación con el volumen testicular evaluado mediante el orquidómetro de Prader (tomado de ref. 19-21)

	Estadios de Tanner						Correlación con el volumen testicular
	Genitales (G) Varones		Mamas (S o T) Niñas		Vello pubiano (P) Niños/as		
Estadio I	G1	– Genitales prepuberales	T1	– Ausencia de tejido mamario	P1	– Ausencia de vello (puede verse algo de vello no terminal)	< 4 mL
Estadio II	G2	– Agrandamiento de escroto y testes – Piel escrotal más enrojecida y rugosa – Escaso/nulo aumento del pene	T2	– Botón mamario. Elevación de la mama y la areola que no supera el diámetro areolar – Aumento de la areola	P2	– Presencia de vello escaso, largo, ligeramente pigmentado, recto o rizado, en la base del pene o a lo largo de los labios mayores (visible solamente de cerca)	≥ 4 mL
Estadio III	G3	– Aumento del pene preferencialmente en longitud – Mayor crecimiento de testes y escroto	T3	– Mayor aumento de la mama y la areola, sin separación de sus contornos, que supera el tamaño areolar	P3	– Vello más oscuro, más grueso y más rizado, que se extiende ligeramente sobre el pubis (visible a distancia)	8-12 ml
Estadio IV	G4	– Aumento del pene preferencialmente en grosor con desarrollo del glande – Mayor agrandamiento de escroto y testes – Incremento en la pigmentación escrotal	T4	– La areola y el pezón se sobreelevan sobre la mama, formando una elevación separada (≈ 20% de las niñas permanecen en T4 sin progresión a T5)	P4	– Vello de distribución similar al adulto, pero cubriendo un área más pequeña. No se extiende a la cara interna de los muslos	12-20 ml
Estadio V	G5	– Genitales de adulto	T5	– Recesión de la areola, de forma que solo protruye el pezón sobre la mama	P5	– Vello de adulto, con distribución en triángulo inverso en ambos sexos. Extensión a la cara interna de los muslos – La extensión del vello pubiano hacia la línea alba en los varones (80%) puede ser mucho más tardía (P6, frecuentemente en la década de los veinte)	> 20 ml

dios, existe un claro predominio de niñas. En el año 2010, se publicaron los primeros resultados del Registro Español de Pubertad Precoz⁽¹⁸⁾, donde se observó un riesgo 25 veces mayor de desarrollar PPC idiopática entre niñas adoptadas de otros países respecto a la población nacida en España. Las causas que motivan el adelanto puberal en estas niñas son desconocidas, aunque se han sugerido distintos factores, entre ellos: la mejoría nutricional y socioeconómica, la reducción del estrés crónico y de la exposición a disruptores endocrinos, o la combinación de unas condiciones vitales adversas en la infancia temprana y de opulencia en el periodo prepuberal tardío, dos condiciones opuestas que favorecerían el desarrollo puberal temprano.

Manifestaciones clínicas de la pubertad

Desarrollo de los caracteres sexuales secundarios

Desde el punto de vista clínico, el inicio de la pubertad lo marca la aparición y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, que siguen una secuencia relativamente predecible y categorizada en cinco fases o estadios por Marshall y Tanner^(19,20) a finales de la década de los sesenta (Tabla I y Figs. 4 y 5). El método solo valora el desarrollo de los genitales en el varón, de la mama en las niñas y del vello pubiano en ambos sexos. Su principal limitación es el hecho de que los estadios fueron establecidos por inspección, a partir de fotografías, y, en muchos casos, es necesaria la palpación

para establecer el grado de desarrollo de determinados caracteres sexuales, como, por ejemplo: para diferenciar telarquia de adipomastia o para valorar evolutivamente el crecimiento testicular, aspecto no valorado en el estadiaje puberal por Marshall y Tanner.

En 1966, Andrea Prader⁽²¹⁾ introdujo el orquidómetro (Fig. 3), un rosario de elipsoides de madera o plástico, de tamaño progresivamente mayor, desde 1 a 25 ml, que permite, por comparación, determinar el volumen testicular; no obstante, al igual que ocurre con el estadiaje de Tanner, su utilización requiere un cierto entrenamiento. En condiciones normales, existe una aceptable correlación entre el volumen testicular y el estadio de Tanner (Tabla I). Al finalizar el desarrollo puberal, el volumen es en la mayoría de los casos ≥ 20 ml

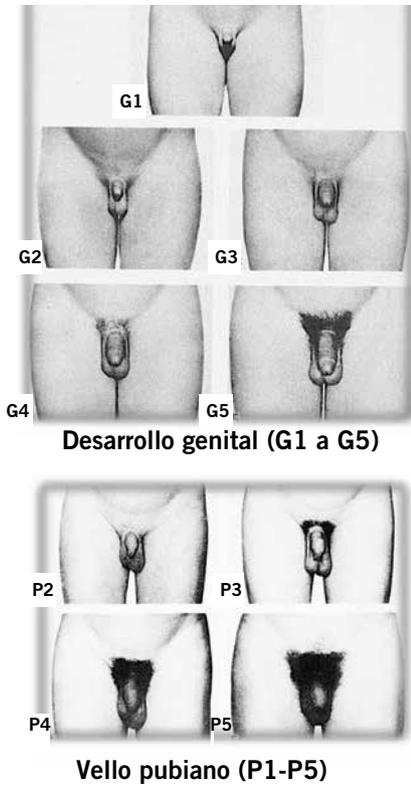
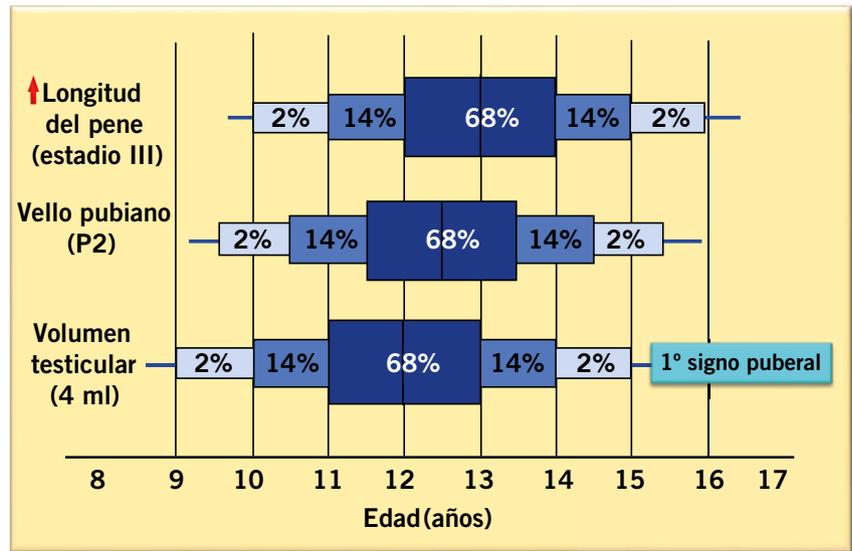


Figura 4. Secuencia y edades de aparición de los eventos puberales en el varón y estadios puberales de Marshall y Tanner⁽²⁰⁾.



(rango 12-27 ml). Una discordancia marcada entre el estadio de Tanner y el volumen testicular debe hacer sospechar determinadas patologías, como: un sín-

drome de Klinefelter (47,XXX) o una pubertad precoz periférica (pseudopubertad precoz).

La secuencia de eventos puberales^(1,2,5,22), aunque no es exactamente la misma para cada individuo, es mucho menos variable que la edad a la que estos ocurren; en cualquier caso, existe una mejor correlación entre el grado de desa-

rrollo puberal y la edad ósea (EO) que entre este y la edad cronológica (EC). En las niñas, la telarquia o aparición del botón mamario suele ser el primer signo de desarrollo puberal, a una edad media de 10,5-11 años (intervalo de 8 a 13 años); mientras que, en los varones, el inicio puberal lo marca el incremento del volumen testicular, que alcanza o

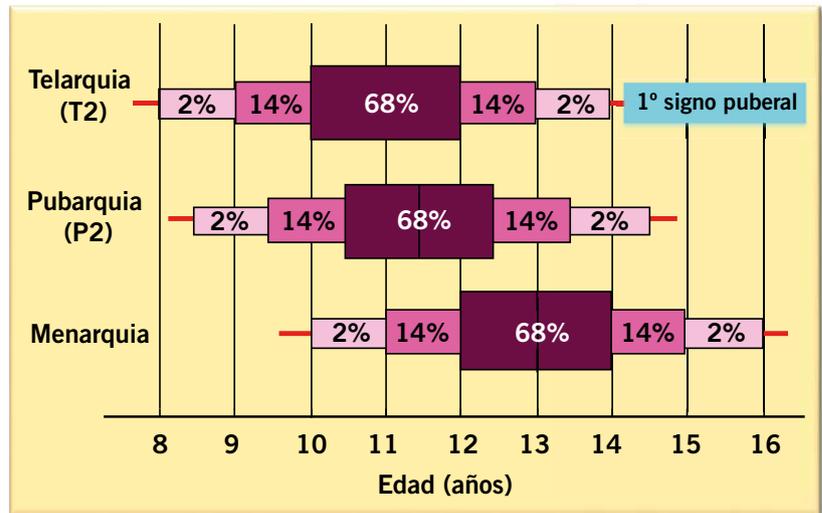
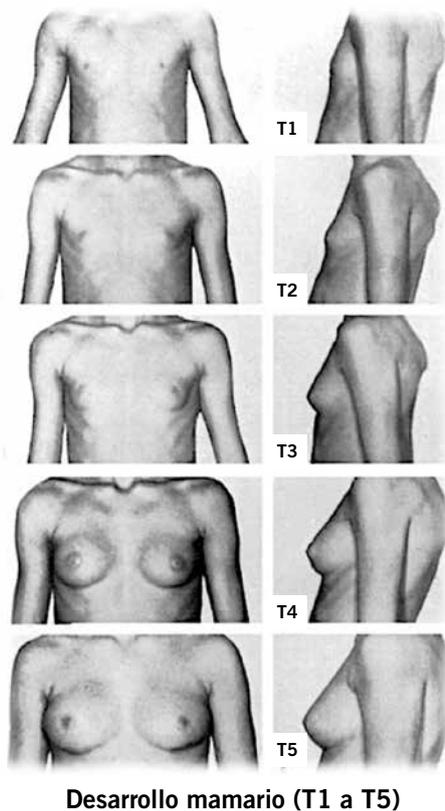


Figura 5. Secuencia y edades de aparición de los eventos puberales en la mujer y estadios puberales de Marshall y Tanner⁽¹⁹⁾.

supera los 4 mL de volumen o un diámetro mayor o igual a 25 mm (estadio II), a una edad media de 11,5-12 años (intervalo de 9 a 14 años), unos 6-12 meses antes del incremento del tamaño del pene (estadio III).

Aunque existe una cierta variabilidad en la secuencia evolutiva de los caracteres sexuales secundarios, el incremento testicular en los varones y la telarquia en las mujeres (estadio II) suelen preceder en unos meses al desarrollo del vello pubiano que, por otra parte, no es un signo específico de pubertad; ya que, puede ser debido a la producción androgénica suprarrenal y preceder, en ocasiones, al inicio de la pubertad. En los varones, la ginecomastia puberal y el vello axilar suelen iniciarse en el estadio III, coincidiendo con el aumento en longitud del pene y el inicio del estirón puberal. El cambio en la voz y el vello de otras áreas corporales andrógeno-dependientes, como: pecho, cara, espalda y abdomen, suele iniciarse en la media pubertad (estadios III-IV). El vello en estas localizaciones progresa con mayor o menor rapidez a lo largo de los años, pero su distribución y magnitud dependen, en gran medida, de factores genéticos y raciales. En las niñas, la primera menstruación (menarquia) es un fenómeno tardío en la pubertad de las mujeres y suele producirse en el estadio IV, a los 12,5-13 años, unos dos años después de iniciado el desarrollo puberal (intervalo: 0,5-3 años) y cuando la edad ósea es de alrededor de 13 años. En los varones, la edad de la espermarquia, presencia de espermatozoides orina, y la 1ª eyaculación, son más difíciles de establecer; habitualmente se producen durante la fase III-IV de la pubertad. Al igual que ocurre con la menarquia, que es seguida habitualmente de ciclos anovulatorios, la espermarquia no significa necesariamente fertilidad; ya que, inicialmente, la cantidad de espermatozoides en el semen suele ser muy escasa.

Estirón puberal

Uno de los rasgos clínicos más característicos de la pubertad es la aceleración brusca que experimenta el ritmo de crecimiento, el llamado “estirón puberal” (EP). La velocidad de crecimiento (VC) que disminuye lentamente desde el nacimiento y a lo largo de todo el periodo prepuberal, alcanza su nadir

justo antes del EP, en lo que se conoce como “depresión prepuberal de la VC”, un fenómeno que es especialmente llamativo en maduradores tardíos. El EP es una reciente adquisición de la especie humana y en algunas poblaciones actuales con condiciones de vida desfavorables (enfermedades crónicas, malnutrición o hipoxia por la altitud), el EP es todavía inaparente. Su aparición o el aumento de su amplitud es uno de los factores que más ha contribuido a la mejoría en el crecimiento, experimentada en los últimos 150 años (tendencia secular). En las modernas poblaciones europeas, la ganancia de talla, desde el inicio del EP hasta la finalización del crecimiento, es de unos 30-35 cm en varones y de unos 25-30 cm en mujeres (15-20% de la talla adulta)⁽¹⁰⁾.

En las niñas, el inicio del EP coincide con la aparición del botón mamario (estadio II), pero el pico de VC ($\approx 8-8,5$ cm/año) se produce durante el estadio III. Posteriormente, la VC disminuye progresivamente hasta detenerse completamente con el cierre de los cartílagos de crecimiento; de forma que, después de la menarquia el crecimiento medio es de solo 6-7 cm (intervalo de 4-11 cm) y, cuando la EO alcanza los 15 años, el porcentaje de la talla final alcanzado es del 99%. En los varones, a diferencia de lo que ocurre en las niñas, el EP no coincide con el inicio de la pubertad, sino que se inicia más tardíamente, aproximadamente un año después (12,5-13 años), en el estadio III, y unos 2 años más tarde que en las niñas. El pico de máxima VC ($\approx 10-11$ cm/año) se produce en el estadio IV y la EO a la que se alcanza el 99% de la talla adulta es de 17 años.

El EP muestra un patrón distal-aproximal: mayor crecimiento inicial de manos-pies y segmentos distales de las extremidades, seguido de la parte proximal de estas y, por último, de las partes más centrales del esqueleto. Durante la pubertad, el crecimiento del tronco es proporcionalmente mayor que el de las extremidades, lo que modifica las proporciones corporales respecto al periodo prepuberal, pero más aún cuando se acorta o alarga significativamente el crecimiento prepuberal; así, en casos de pubertad precoz, el segmento inferior es proporcionalmente más corto en relación con la talla total y, por el

contrario, en pubertades retrasadas o hipogonadismos, las extremidades son proporcionalmente más largas (hábito eunucoide).

La amplitud del EP es similar en sujetos con talla familiar alta o baja, pero sí se ve afectada por el ritmo de maduración, con mayor amplitud en los maduradores rápidos y menor en los tardíos, lo que contribuye a compensar el mayor o menor número de años de crecimiento prepuberal. Los dos años más de crecimiento prepuberal que tienen los niños y la mayor amplitud de su estirón puberal determinan los 12,5-13 cm de diferencia entre la talla adulta de ambos sexos, así como la mayor longitud proporcional en los varones de las extremidades respecto al tronco (mayor periodo de crecimiento prepuberal).

Otros cambios corporales

Durante la pubertad, se produce también un dimorfismo sexual en el crecimiento en anchura del tronco, con un incremento mayor, pero más tardío, en los varones del diámetro transversal de los hombros (diámetro biacromial), y un mayor y más precoz incremento del diámetro transversal de la pelvis en las mujeres (diámetro bi-ilíaco).

El IMC y la composición corporal también experimentan modificaciones durante la pubertad bajo la influencia de ES, GH e IGF-I, y se adquiere prácticamente un 45% del contenido mineral óseo (masa ósea). El peso aumenta proporcionalmente más que la talla y, por ello, el IMC se incrementa rápidamente. Este incremento no debe interpretarse como el resultado de un incremento de la grasa corporal; ya que, aunque este se produce (16-19% en varones y 17-25% en mujeres), la mayor parte del incremento de peso corresponde a masa libre de grasa, especialmente en varones (músculo y hueso, especialmente). De ahí que, la interpretación del IMC en el periodo puberal debería hacerse con precaución y más en función del desarrollo puberal alcanzado que de la edad cronológica, para evitar así falsos diagnósticos de sobrepeso/obesidad en maduradores rápidos. La distribución de la grasa corporal también experimenta un dimorfismo sexual con mayor acúmulo intrabdominal en los varones y gluteofemoral en las mujeres.

Los cambios hormonales durante la pubertad también afectan al cerebro, promoviendo su remodelación y completando la maduración sexual y dimorfismo sexual que se inició en el periodo prenatal y en la vida postnatal temprana.

Duración de la pubertad

La duración de la pubertad (*tempo*) es, al igual que el momento de su inicio, muy variable, y se considera finalizada cuando se ha alcanzado la talla adulta, la maduración sexual completa y la capacidad reproductora, lo cual suele ocurrir una media de 4-5 años después de su inicio; sin embargo, clínicamente suelen utilizarse unos criterios diferentes y no muy acordes con el propio concepto de finalización de pubertad.

En las niñas, suele utilizarse como marcador de finalización puberal el inicio de las menstruaciones, aunque, en la mayoría de los casos, en el momento de la menarquia, ni se ha completado el desarrollo puberal (estadio IV de Tanner), ni se ha finalizado el crecimiento, ni se ha alcanzado plenamente la fertilidad; ya que, el porcentaje de ciclos anovulatorios durante los 2 primeros años postmenarquias es muy alto. El intervalo desde el inicio de la pubertad a la menarquia es solo de 2,4 años \pm 1,1 año (media \pm 1 SDS). Se ha observado una correlación negativa entre el inicio de la pubertad y la aparición de la menarquia; de forma que, las niñas que inician la pubertad más temprano tardan algo más en tener la menarquia que las niñas que maduran más tardíamente.

En los varones, la finalización de la pubertad es aún más difusa que en las niñas o, al menos, no tiene un marcador clínico tan claro, como lo es la menarquia. Suele considerarse que la pubertad se ha completado cuando se alcanza un volumen testicular de adulto (media de unos 20 mL), lo que se produce habitualmente, unos 3,2 \pm 1,8 años (media \pm 1 SDS) después de su inicio. No obstante, el criterio es poco fiable, dada la variabilidad normal del volumen testicular de un adulto. De hecho, algunos varones normales no superan los 12-15 mL de volumen testicular; mientras que, otros superan los 25-30 mL. Por otro lado, como en el caso de las mujeres, en ese

momento, habitualmente, tampoco se ha finalizado el crecimiento ni se han desarrollado completamente los caracteres sexuales secundarios.

Bibliografía

1. Pozo J. Pubertad normal y sus variantes. En: García JJ, Cruz O, Mintegui S, Moreno JM, eds. *M. Cruz Manual de Pediatría* (4ª edición). Madrid: Editorial Ergon; 2020. p. 794-8. ISBN: 978-84-17194-65-9.
2. Soriano L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. *Pediatr Integral*. 2015; XIX(6): 380-8.
3. Ben-Shlomo A, Melmed S. Hypothalamic regulation of anterior pituitary function. En: Melmed S, ed. *The Pituitary* (Fourth Edition). Cambridge (MA, USA): Academic Press, Elsevier Inc.; 2017. p. 23-45. ISBN: 978-0 12 804169-7.
4. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part I: the endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev*. 2011; 32: 223-30. doi: 10.1542/pir.32-6-223.
5. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33: 101265. doi: 10.1016/j.beem.2019.03.001.
6. Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US, et al. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324: 3-11. doi:10.1016/j.mcc.2009.12.003.
7. Plant TM. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Neuroendocrinol*. 2015; 38: 73-88. doi:10.1016/j.yfrne.2015.04.002.
8. Livadas S, Chrousos GP. Molecular and environmental mechanisms regulating puberty initiation: an integrated approach. *Front Endocrinol*. 2019; 10: Art. 828. doi.org/10.3389/fendo.2019.00828.
9. Lomniczi A, Ojeda SR. The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty. En: Bourguignon JP, Parent AS, eds. *Puberty from Bench to Clinic. Lessons for Clinical Management of Pubertal Disorders*. Endocr Dev. Basel (Switzerland): Karger. 2016; 29: 1-16. doi: 10.1159/000438840.
10. Hermanussen M. *Auxology. Studying Human Growth and development*. Stuttgart (Germany): Schweizerbart Science Publishers, 2013 (ISBN 978-3-510-65278-5).
11. Zhu J, Kusa T, Chan YM. Genetics of pubertal timing. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30: 532-40. doi:10.1097/MOP.0000000000000642.
12. Willemsem RH, Dunger DB. Normal variation in pubertal timing: genetic determinants in relation to growth and adiposity. En: Bourguignon JP, Parent AS, eds. *Puberty from Bench to Clinic. Lessons for Clinical Management of Pubertal Disorders*. Endocr Dev. Basel (Switzerland): Karger. 2016; 29: 17-35. doi: 10.1159/000438957.
13. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, Chasman DI, Finucane H, Sulem P, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet*. 2017; 49: 834-41. doi: 10.1038/ng.3841.
14. Chen S, Refaey H, Mukherjee N, Solatikia F, Jiang Y, Arshad SH, et al. Age at onset of different pubertal signs in boys and girls and differential DNA methylation at age 10 and 18 years: an epigenome-wide follow-up study. *Hum Reprod Open*. 2020; 2: 1-16. doi:org/10.1093/hropen/hoaa006.
15. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science*. 1970; 169: 397-9. doi: 10.1126/science.169.3943.397.
16. Muñoz-Calvo MT, Argente J. Nutritional and pubertal disorders. En: Bourguignon JP, Parent AS, eds. *Puberty from Bench to Clinic. Lessons for Clinical Management of Pubertal Disorders*. Endocr Dev. Basel (Switzerland): Karger. 2016; 29: 153-73. doi: 10.1159/000438884.
17. Verkauskienė R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. 2013; 80: 69-77. doi: 10.1159/000353759.
18. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JJ, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4305-13. doi: 10.1210/jc.2010-1025.
19. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 291-303. doi: 10.1136/adc.44.235.291.
20. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 13-23. doi: 10.1136/adc.45.239.13.
21. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle; the Sandoz Journal of Medicine Science*. 1966; 7: 240-3. PMID: 5920758.
22. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev*. 2011; 32: 281-92. doi: 10.1542/pir.32-7-2.



El Rincón del Residente

Coordinadores: S. Criado Camargo*,
R. Vila de Frutos**, L. García Espinosa*,
M. García Boyano*

*Residentes de *Pediatría del Hospital
Universitario Infantil La Paz. Madrid.*

**Residente de *Pediatría del Hospital
Universitario Infantil Niño Jesús. 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*

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico



imagen clínica interactiva
www.pediatriaintegral.es

Gastroenteritis con mala evolución, ¿intolerancia a los frutos secos?

D. De Freitas Clemente*, M. Hernández Larrea*,
T.M. De Miguel Serrano**

*Médico de Familia y Comunitaria. Residente del 3^{er} año. Centro de Salud San Fermín, adscrito al Hospital 12 de Octubre, Madrid.

**Pediatra adjunta. Centro de Salud San Fermín, adscrito al Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Historia clínica

Lactante de 14 meses que presenta vómitos intermitentes, alimentarios, desde hace 10 días asociados a deposiciones líquidas. Diagnosticado de gastroenteritis aguda hace cuatro días en el Servicio de Urgencias de su hospital de referencia. Consulta en su centro de Atención Primaria por persistencia de los síntomas y aparición de fiebre (hasta 40°C) con hiporexia, intolerancia oral y tos durante los últimos 5 días. Los padres refieren que hace unos días introdujeron frutos secos en trozos pequeños en la alimentación de su hijo.

Antecedentes familiares: padres de origen marroquí sin viajes recientes a su país.

Antecedentes personales: ingreso por bronquiolitis aguda moderada (VRS negativo) hace 2 meses. Calendario vacunal al día.

En la exploración física, se evidencia regular estado general, una saturación de oxígeno de 91-92%, polipneico 38 rpm con quejido, tiraje subcostal y supraesternal, y aleteo nasal. En la auscultación pulmonar, se objetiva hipofonosis en base pulmonar izquierda con algún crepitante aislado. Resto de la exploración física normal.

Se realiza una analítica sanguínea, donde se objetiva: hemoglobina: 9,7 g/dl; hematocrito: 31,5%; leucocitos: 18.000/μl (neutrófilos: 58,6%, linfocitos: 28,7%); plaquetas: 397.000. Procalcitonina: 0,42 ng/ml; y PCR: 6 mg/dl.

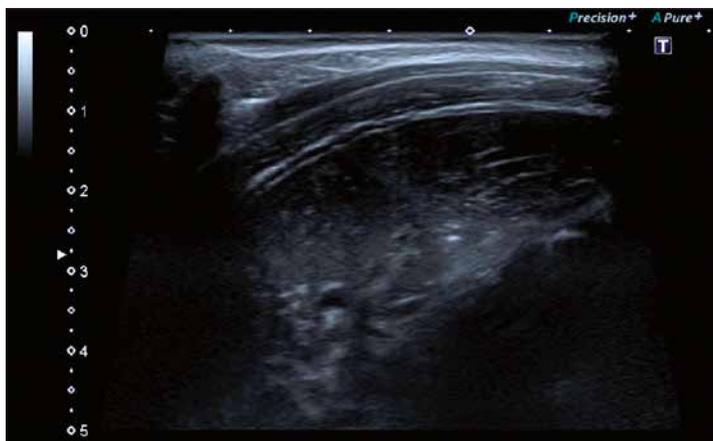


Figura 1.

Figura 2.

Se solicita radiografía (Rx) AP de tórax desde Atención Primaria (Fig. 1) y, tras valoración por el radiólogo de guardia y ante la imagen en hemitórax izquierdo, se decide realizar ecografía torácica como prueba complementaria para descartar la presencia de derrame pleural (Fig. 2).

¿Cuál es el diagnóstico?

- a. Hemitórax hiperluciente con colapso pulmonar, debido a neumotórax en lóbulo superior izquierdo.
- b. Opacidad del hemitórax izquierdo con pérdida de volumen, retracción mediastínica ipsilateral sugestiva de atelectasia por obstrucción de la vía aérea.
- c. Hiperdensidad en mediastino anterior por una masa mediastínica.
- d. Aumento de densidad en base pulmonar izquierda, que borra diafragma en relación con derrame pleural.
- e. Consolidación en base pulmonar izquierda, en relación con neumonía.



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 85% 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”.

Respuesta correcta

- b. Opacidad del hemitórax izquierdo con pérdida de volumen, retracción mediastínica ipsilateral sugestivo de atelectasia por obstrucción de la vía aérea.

Comentario

La radiografía torácica evalúa la presencia de signos sugestivos de atelectasia (desplazamiento de cisuras interlobares, del hilio y mediastino, pérdida de aireación y elevación diafragmática) y el tamaño de esta^(1,2). Los niños son más susceptibles de presentar atelectasias, por tener vías respiratorias de menor calibre y debilidad de la pared torácica.

El neumotórax se identifica como una separación de hojas pleurales llenas de gas con ausencia de vasos⁽³⁾. El neumotórax a tensión aparecería como un hemitórax hiperlucente aumentado de tamaño.

Las masas mediastínicas suelen tener un crecimiento con forma convexa hacia los pulmones con buena definición en sus límites y, en ocasiones, asocian anomalías en costillas y columna vertebral⁽³⁾.

El derrame pleural aparece como un aumento de densidad agua, sin broncograma aéreo y con ocupación de senos costofrénicos. En bipedestación, se puede apreciar una imagen de menisco. La ecografía es más precisa para detectarlos⁽³⁾.

La consolidación neumónica no suele tener pérdida significativa de volumen ni hiperinsuflación compensadora. La posición del diafragma es normal o descendida con broncograma aéreo⁽¹⁾.

Discusión

La aspiración de cuerpo extraño es frecuente en la edad pediátrica, pudiendo tener graves consecuencias. Suele afectar a menores de 5 años (entre los 12 y 36 meses). A esta edad los niños son más susceptibles de broncoaspiración por la ausencia de una dentición adecuada y por la inmadurez en la coordinación de la deglución⁽⁴⁾.

Los cuerpos extraños responsables de la mayoría de los casos son los frutos secos (cacahuete y semilla de girasol) y suelen localizarse en el bronquio principal derecho⁽⁵⁾. El grado de obstrucción de la vía aérea determina la clínica, pudiendo constituir una situación de emergencia si hay obstrucción completa o complicaciones posteriores como: neu-

monía, bronquiectasias o atelectasias, en caso de obstrucción parcial. El antecedente de un episodio de atragantamiento (hasta un 20% no lo refieren) junto con la clínica respiratoria y la radiografía, nos debería hacer sospechar esta entidad y evitar el retraso diagnóstico, siendo imprescindible una anamnesis detallada⁽⁵⁾.

La broncoscopia se indica para evaluar la vía aérea de pacientes con sospecha de aspiración de cuerpo extraño. El broncoscopio flexible permite explorar los bronquios segmentarios y subsegmentarios, dado su mayor alcance periférico⁽⁶⁾; mientras que, el broncoscopio rígido tiene un alcance limitado y se utiliza para procedimientos terapéuticos (extracción de cuerpos extraños en niños).

En nuestro caso, se derivó al centro hospitalario donde se extrajeron mediante fibrobroncoscopia tres fragmentos de cacahuete, confirmando el diagnóstico de sospecha. Se instauró antibioterapia oral con amoxicilina-clavulánico a 80 mg/kg/día durante 7 días con resolución clínica y radiológica posterior.

Palabras clave

Atelectasia pulmonar; Neumonía aspirativa; Broncoscopia; Cuerpo extraño; *Pulmonary atelectasis; Aspiration pneumonia; Bronchoscopy; Foreign body.*

Bibliografía

1. Torres Borrego J, López-Silvarrey Varela A, Rueda Esteban SE, Pérez Frías J, Caro Aguilera P. Atelectasia. Síndrome de lóbulo medio. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017; 1: 103-13.
2. Finder JD. Atelectasis in children. UpToDate (internet). Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acceso el 19 de junio de 2019).
3. Albi Rodríguez G. Semiología básica en radiología de tórax. 2012. *Pediatr Integral.* 2012; XVI(2): 170.e1-e10.
4. Carrillo Arroyo I, Antón-Pacheco Sánchez J. Aspiración de cuerpo extraño. En: Calderón Checa R, Barón González de Suso L, González-Posada Flores A, Mesa García S, Sánchez Díaz JL. *Manual de Urgencias de Pediatría Hospital 12 de Octubre*, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018. p. 206-9.
5. Lluna J, Olabarri M, Domènech A, Rubio B, Yagüe F, Benítez MT, et al. Recomendaciones sobre la prevención de aspiraciones de cuerpos extraños. *An Pediatr (Barc).* 2017; 86: 50.e1-e6.
6. Pérez Ruiz E, Pérez Frías J, Caro Aguilera P. Endoscopia respiratoria. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017; 1: 49-66.

Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico



Lactante con lengua de coloración negra-verdosa a la exploración

*Pediatr Integral 2020;
XXIV (4): 232.e4–232.e5*

C. Luna Arana*, M.C. Míguez Navarro**

*Residente de Pediatría de 3º año. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

**Pediatra de Urgencias. Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Historia clínica

Lactante de 5 meses de raza asiática que consulta por una lesión en la lengua de un mes de evolución, que no ha mejorado tras tratamiento con nistatina tópica ni miconazol tópico.

No asocia irritabilidad, ni alteración o dificultad para la alimentación. Afebril, sin otra sintomatología acompañante.

Como antecedentes personales, destaca una prematuridad de 26+3 semanas que precisó ingreso en neonatología durante 3 meses, con un ductus arterioso persistente intervenido quirúrgicamente y una sepsis por estafilococo epidermidis. Sin otros antecedentes de interés.

En la exploración física, se objetiva lesión a nivel del dorso de la lengua de coloración verdosa-negrucza, con hipertrofia de papilas, que no se desprende con el raspado (Fig. 1).

¿Cuál es el diagnóstico?

- Candidiasis oral no tratada correctamente.
- Lengua vellosa negra.
- Leucoplasia oral vellosa.
- Es una variante de la normalidad.
- Aumento de melanocitos a nivel de la lengua.



Figura 1. Lesión verdosa-negrucza de aspecto vellosa a nivel del dorso de la lengua, que no se desprende al raspado, en lactante de 5 meses.



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 85% 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”.

Respuesta correcta

b. Lengua vellosa negra.

Comentario

Por las características de la lesión se trata de una lengua vellosa negra. Esta es una entidad benigna y autolimitada, poco frecuente en la edad pediátrica, caracterizada por la decoloración del dorso de la lengua, debido a una descamación inefectiva de las papilas filiformes linguales. Esto da lugar a papilas hipertróficas con acúmulo de queratina, otorgándole un aspecto vellosa⁽¹⁾. La coloración puede variar entre negra, marrón-verde, amarilla, naranja u otras coloraciones, lo que se atribuye a la proliferación de bacterias cromógenas⁽²⁾.

Se asocia con ciertos factores precipitantes (que se dan fundamentalmente en la edad adulta), destacando: el consumo de tabaco, el consumo excesivo de café o té negro, la pobre higiene oral, la xerostomía y el empleo de antibióticos tópicos y sistémicos. Su etiología aún no es conocida, pero se cree que es debida a una alteración de la flora oral junto con determinadas condiciones anatómicas, así como factores ambientales⁽³⁾.

El diagnóstico diferencial incluye: la pigmentación simple de la lengua (sin hipertrofia papilar ni hiperqueratosis), la lengua negra por acúmulo de melanocitos (entidad rara, que suele aparecer en pacientes de raza negra con hiperpigmentación parcheada de la lengua), *muguet* (infección por *Candida*, frecuente en la infancia, consistente en placas blanquecinas que se desprenden con el raspado) y la leucoplasia oral vellosa (generalmente en pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana, consistente en placa blanquecina a nivel de la zona dorsal y ventral de la lengua, así como en mucosa oral)^(2,4).

Esta condición es generalmente asintomática y el diagnóstico es clínico. En algunas ocasiones, si se acompaña de clínica infecciosa, se solicitan cultivos para descartar una posible sobreinfección bacteriana o fúngica⁽⁴⁾.

Aunque suele resolverse espontáneamente, se recomienda evitar los factores desencadenantes, así como mantener una correcta higiene oral. El tratamiento consiste en el cepillado o raspado suave del área de la lengua con un cepillo blando, de 2 a 3 veces al día, para que se produzca la descamación de las papilas hiperqueratósicas⁽⁵⁾. En algunas ocasiones, se requiere el uso de queratolíticos y el empleo de antibióticos y/o antifúngicos en caso de sobreinfección.

En nuestro caso, se tranquilizó a los familiares y se recomendó higiene diaria de la cavidad oral con un cepillo dental de púas suave. La lesión fue mejorando de forma progresiva, hasta su desaparición en 15 días.

Palabras clave

Lengua vellosa; Lengua negra; Nistatina; Miconazol; *Hairy tongue*; *Black tongue*; *Nystatin*; *Miconazole*.

Bibliografía

1. Spear RA, Kerins G. Unexpected black tongue: what is it from?. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2019; 67: 187-8.
2. González Gómez JM, Peláez Cantero MJ, de la Mota Ybancos JL, Vera Casaño A, Milano Manso G. Lengua vellosa negra en lactante. *An Pediatr.* 2012; 77: 209-10.
3. Negri A, Morina M, Celentano A, Ferruzzi M, Georgatos J, Sciuto C, et al. Black hairy tongue associated with use of amoxicillin: three case reports. *Clin. Toxicol.* 2018; 56: 568.
4. Gurvitis GE, Tan A. Black hairy tongue syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 10845-50.
5. Körber A, Voshege N. Black hairy tongue in an infant. *CMAJ.* 2012; 184: 68.

10 Cosas que deberías saber sobre... ...la prevención de malaria en el niño viajero



L. García Espinosa, M. García Boyano,
R. Vila de Frutos, S. Criado Camargo

La malaria por *Plasmodium falciparum* es la enfermedad infecciosa adquirida por el viajero que más número de muertes causa en España

Los principios de la prevención de malaria en el niño viajero son tres: informar del riesgo y de la necesidad de buscar atención médica inmediata, prevenir las picaduras y la quimioprofilaxis antimalárica

No es recomendable viajar con lactantes y niños pequeños a zonas de alto riesgo de malaria por *Plasmodium falciparum*

En caso de aparición de fiebre durante el viaje a una zona de riesgo de malaria y hasta 3 meses después de la vuelta, los padres deben buscar atención médica inmediata

Se recomienda el empleo de ropa larga y de colores claros, de mosquiteras y de repelentes; DEET es de elección y puede aplicarse a partir de los 2 meses de vida

En el enlace <https://www.fitfortravel.nhs.uk/destinations> se pueden encontrar mapas que simplifican las recomendaciones sobre quimioprofilaxis antimalárica

Los fármacos más empleados en la quimioprofilaxis antimalárica son la atovacuona/proguanil y la mefloquina. Ambos se pueden emplear a partir de los 5 kg de peso

La atovacuona/proguanil es el fármaco más empleado y mejor tolerado; se toma una vez al día desde 1-2 días antes del viaje hasta 7 días después

La mefloquina, que solo está disponible como medicación extranjera, se toma una vez por semana desde 1 semana antes del viaje hasta 4 semanas después, siendo sobre todo ventajosa en viajes largos, en familias menos motivadas y en quienes la toleraron con anterioridad

Existe poca evidencia respecto al empleo de autotratamiento en niños, por lo que solo debe ser considerado de forma excepcional

Para saber aún más...

1. Arnáez Solís J, García López-Hortelano M. Paludismo (profilaxis en niños viajeros) (v.2/2010). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico (en línea). Actualizado el 30 de septiembre de 2010; consultado el 5 de diciembre de 2019. Disponible en: https://guia-abe.es/files/pdf/paludismo_profilaxis_v2_2010.pdf.
2. Morales R, Rodríguez N, Otero S, Cabanas L, Agüero F, Oliveira I. Guías de recomendaciones de la malaria en viajeros 2019. Barcelona: Esmon Publicidad, S.A.; 2019.
3. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva: WHO; 2015 (en línea). Consultado el 5 de diciembre de 2019. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>.



Con el fonendo en la mochila

En la era de la globalización, con la facilidad para viajar a otros países, conocer nuevas culturas y distintas situaciones socio-sanitarias, nace esta sección con el objetivo de dar a conocer las experiencias de residentes de Pediatría, que han salido del país para ampliar sus conocimientos médicos en un contexto diferente al nuestro. Una herramienta de ayuda para todos aquellos que se planteen realizar algo similar.



Información del rotante

- Nombre: Laura Morlán Herrador.
- Email: lauramorlan@gmail.com
- Hospital de Origen: Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).
- Subespecialidad pediátrica (si aplicable): Gastroenterología.
- Año de residencia en el que se realizó la rotación externa: 3.
- Duración de la rotación externa: 2 meses.

Cuestionario

1. ¿Dónde has realizado tu rotación? ¿Por qué elegiste ese hospital?

He realizado mi rotación en Kamuzu Central Hospital (Malawi). Es una rotación opcional dentro del programa de formación de residentes de Pediatría del hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, y ese es el hospital de destino, no hay otra opción.

2. ¿Cómo conseguiste la rotación? ¿Qué documentos o trámites tuviste que realizar?

Es una rotación opcional dentro del programa de formación de residentes de Pediatría durante el tercer año de residencia.

Rellenar solicitud de rotación externa, contactar con consulado en destino para informar de nuestra estancia y rellenar documentos respecto a nuestros datos de origen y especialidad para el hospital de destino.

3. Una vez iniciada la actividad asistencial, ¿cuál fue tu grado de participación?

El grado de participación fue total de todo el equipo. Llegábamos al hospital a las 8 de la mañana y salíamos a las 5. A partir de la tercera semana, hacíamos equipos de dos personas que se quedaban hasta las 8-9 de la noche cada día entre semana para así cubrir la asistencia médica la mayor cantidad de horas posibles. Los fines de semana estábamos hasta las 4-5 de la tarde.

4. ¿Se fijaron unos objetivos docentes preestablecidos antes de tu llegada? ¿Se realizó una evaluación de tu labor al final de la rotación?

Se fijaron objetivos en cuanto al sitio donde realizaríamos nuestra actividad asistencial, nivel de implicación y horario de trabajo. Objetivos en cuanto a procedimientos en concreto o técnicas, dado que depende de la actividad del hospital y de los medios de los que se dispongan en ese momento.

Una vez pasados los dos meses de estancia allí, nos reunimos todo el equipo junto con la persona encargada de coordinar la rotación desde Zaragoza, para evaluar en conjunto toda nuestra estancia y contar nuestras impresiones.

5. Resume brevemente los conocimientos/habilidades adquiridas:

Manejo y conocimiento de enfermedades infecciosas diferentes a las más comunes en España.

Manejo de patología infecto-contagiosa y neurológica diferente al manejo en España, dada la reducida capacidad de medios de los que se dispone en Malawi.

Conocimiento de primera mano de otra realidad social completamente diferente de la que vivimos en España.

6. ¿Cambiarías algo relacionado con tu rotación? En caso afirmativo, ¿qué cambiarías?

Pondría una duración de 3 meses.

7. Puntúa del 1 al 10 (equivaliendo 1 a una puntuación muy mala y 10 a una puntuación muy buena):

- Enseñanza: 8.
- Supervisión: 6.
- Grado de aprendizaje: 9.
- Puntuación global: 9.

8. ¿Esta rotación ha cambiado tu práctica médica? ¿Ves posible aplicar dichos conocimientos de regreso en tu hospital o en tu futura práctica profesional?

No ha cambiado mi práctica médica diaria, puesto que se realiza una actividad asistencial en unas condiciones que en España son impensables, ya que disponemos de medios para poder afrontarlas.

Sin embargo, sí que es útil respecto a enfermedades que en España se ven muy poco frecuentemente (fiebre tifoidea, hidrocefalias graves, malaria cerebral) y se adquiere un manejo tratando este tipo de enfermedades que, en otras circunstancias, no se adquiere.

9. ¿Pudiste implicarte en alguna actividad más allá de la asistencia (docencia, sesiones clínicas, investigación...)? En caso afirmativo, ¿puedes explicarnos qué tipo de actividad?

No.



The Corner

M. Sánchez Martín*

M. Gómez de Pablos Romero**

*Residente de Pediatría del Hospital Universitario La Paz.

**Residente de Pediatría del Hospital Universitario de Móstoles.

23. Diabetic ketoacidosis in the ED

Resident: Hi Dr. Shepherd, I'm seeing a 10-year-old child with trouble breathing. He has already received 3 salbutamol nebulisations and intravenous corticoid. His lungs are clear and his oxygen saturation is 98%, but he still has intercostal retractions. Could you take a look at him please?

Attending: Sure Alice, but first tell me a bit more about him.

Resident: Well, Tom has had a cold for the last three days and he started with breathing difficulty this morning. He hasn't had fever or any other symptoms. His mother denies previous similar episodes or other illnesses.

Attending: OK, let's take a look at him.

Dr. Shepherd takes a look at the patient and presents himself to his mother.

Attending: Good afternoon, I'm Dr. Shepherd, attending physician. My colleague has told me that Tom has had a cold for the last three days and started with trouble breathing this morning. I would like to ask you some questions. Have you noticed if Tom has been more tired lately or if he has lost weight?

Mother: Good afternoon Dr., I'm Jane. Actually yes, Tom has been feeling tired for the past two weeks, but he has been very busy at school. Also, I believe he may have lost some weight, although I didn't think it was important, since he's been eating quite a lot.

Attending: Does it also seem like he has been drinking or peeing more than usual?

Mother: Yes, although I thought it was due to the recent warm weather.

Attending: Alice, with this new information, would you do anything different?

Resident: Yes, I think we should measure his blood glucose level, as it looks like a diabetes onset.

A nurse performs a blood glucose test.

Resident: Dr. Shepherd, Tom's blood glucose is 287 mg/dl. I think this confirms the diagnosis. I'll have him monitored right away. I'll order a ketones in blood test and a blood gas test to see if he has ketoacidosis, and I'll also order a complete blood test with a diabetes autoantibody panel and glycosylated haemoglobin. I'll also make sure that he gets a volume expansion with normal saline right away.

Attending: Great, get back to me with the lab results.

Resident: Dr. Shepherd, we have the first results back: ketones of 4 mmol/L, pH of 7.20, bicarbonate of 10 mmol/L,

BE of -15, sodium of 132, potassium of 3.5, chloride of 96 and anion gap of 29.5 mEq/L. Clearly it's a diabetic ketoacidosis. The patient is now receiving IV fluids and I have started an IV insulin infusion. His vital signs are normal.

Attending: Alright. With those results, can you think of any reason why he may appear to have shortness of breath?

Resident: Yes, I think he may have Kussmaul breathing, which represents the respiratory compensation for metabolic acidosis.

Attending: That's right. So what will you do when you get the rest of the lab results?

Resident: I'll adjust the IV fluids, correct any electrolyte disturbances and monitor his blood sugar and the resolution of ketosis and acidosis. He'll have to be admitted into the hospital to continue treatment and receive diabetes education.

Attending: Very well. Make sure his mother understands all the information.

KEY WORDS

Diabetic ketoacidosis: cetoacidosis diabética.

Trouble breathing/ breathing difficulty/ shortness of breath: dificultad respiratoria.

Lungs are clear (clear lungs): pulmones limpios, sin ruidos patológicos a la auscultación.

Blood glucose level: glucemia.

Diabetes onset: debut diabético.

Blood glucose test: test de glucemia.

Ketones in blood test: test de cetonemia.

Blood gas test: gasometría sanguínea.

Diabetes autoantibody panel: panel de autoanticuerpos de diabetes.

Glycosylated haemoglobin: hemoglobina glicosilada.

Volume expansion: expansión de volumen.

Normal saline: suero salino fisiológico.

IV insulin infusion: perfusión intravenosa de insulina.

Kussmaul breathing: respiración de Kussmaul.

Electrolyte disturbances: alteraciones electrolíticas.



PLAY AUDIO

se puede escuchar en
www.pediatriaintegral.es



De interés especial

Trastorno de evitación y restricción de la ingestión de alimentos en Pediatría: un diagnóstico novedoso para una entidad frecuente en la práctica clínica

Y. Suspes Cruz*, S. Orejarena Serrano**

*Pediatra. Departamento de Pediatría. Facultad de Ciencias de la Salud. Grupo de investigación PAIDOS. Univ. Industrial de Santander.

**Psiquiatra Infantil. Departamento de Pediatría. Facultad de ciencias de la Salud. Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga-Colombia). Grupo de Investigación en Neurociencias Básicas y Aplicadas. Universidad Católica Luis Amigó (Medellín-Colombia)

Resumen

Introducción: el rechazo a los alimentos es el síntoma principal de los trastornos de la alimentación en menores de 12 años, quienes frecuentemente eran considerados inapetentes y diagnosticados con neofobia alimentaria, trastorno de la ingestión alimentaria de la infancia o trastorno de la conducta alimentaria no especificada. Este trastorno en la actual clasificación del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos Mentales (DSM-5), recibe el nombre de trastorno de evitación y restricción de la ingestión de alimentos (TERIA), el cual puede presentarse en niños pequeños y persistir hasta la edad adulta. **Metodología:** revisión de artículos relevantes publicados en los últimos veinte años que abordan los trastornos restrictivos de la alimentación y, específicamente, aquellos que abordaron el tema del TERIA. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda en las bases de PubMed y ScienceDirect incluyeron: trastornos de la alimentación, neofobia alimentaria, niños y niñez. **Resultados y discusión:** el trastorno de evitación y restricción de la ingestión de alimentos tiene un patrón alimentario maladaptativo, cuyo principal síntoma impacta significativamente en la salud del niño, debido a complicaciones como pérdida de peso, compromiso del crecimiento, deficiencias nutricionales, así como dependencia de soporte nutricional o alimentación enteral. Tiene su pico máximo de aparición entre los 2 y 6 años, por lo que muchos pacientes cursan con el trastorno desde la infancia, pero son diagnosticados tardía o erróneamente, lo que hace fundamental que el clínico tenga claridad acerca de los criterios y diagnósticos diferenciales. **Conclusiones:** el DSM-5 realiza importantes cambios en la definición de los trastornos de la alimentación e introduce en el trastorno de la evitación/restricción de los alimentos. Este trastorno es de particular interés para el pediatra y el psiquiatra infantil en el ámbito ambulatorio y hospitalario. La utilidad clínica del presente artículo se basa en la síntesis y revisión de los criterios diagnósticos, diagnósticos diferenciales, pronóstico, intervenciones de tratamiento y seguimiento de estos pacientes. El abordaje deberá ser interdisciplinario e incluye la participación de: cuidadores, pediatra, psiquiatra y nutricionista.

Palabras clave: Trastornos de la alimentación; Niñez; Adolescentes.

Pediatr Integral 2020; XXIV (4): 234.e1–234.e7

Abstract

Background: food rejection is the main symptom of eating disorders in children under 12 years of age, who were frequently referred to as lacking appetite and diagnosed with eating neophobia, childhood food intake disorder or unspecified eating behavior disorder. This disorder is defined in the current classification of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) as avoidant restrictive food intake disorder (ARFID), which can occur in young children and persist into adulthood. **Methods:** review of articles published in the last twenty years about restrictive eating disorders and specifically those that addressed ARFID. **Keywords on PubMed and ScienceDirect** included eating disorders, food neophobia, children and/or childhood. **Findings and discussion:** the disorder of avoidance and restriction of food intake is represented by a maladaptive eating pattern, which significantly impacts patients' health due to complications including weight loss, growth retardation, nutritional deficiencies, and dependence on nutritional support or enteral feeding. Its incidence rises between 2 and 6 years-old; therefore, most patients exhibit symptoms since childhood but are diagnosed late or erroneously. Consequently, clinicians should be aware of its criteria and differential diagnoses. **Conclusions:** DSM-5 proposes important changes on the definition of eating disorders and introduces the disorder of avoidance/restriction of food. This disorder is of particular interest to pediatricians and child psychiatrists at the outpatient and inpatient setting. The relevance of this article relies on its synthesis and description of the diagnostic criteria, differential diagnoses, prognosis, treatment interventions and follow-up schemes of these patients. The approach should be multidisciplinary and includes the assistance of caregivers, pediatricians, child psychiatrists and nutritionist.

Key words: Eating disorders; Childhood; Teenagers.

Introducción

Los trastornos relacionados con la ingesta de alimentos y hábitos alimentarios en niños menores de 12 años tienen, como síntoma principal, el rechazo por los alimentos. En este grupo encontramos a los niños comúnmente denominados “inapetentes” o “quisquillosos con las comidas”, quienes en el ámbito clínico se diagnosticaban como neofobia alimentaria, trastorno de la ingestión alimentaria de la infancia o trastorno de la conducta alimentaria no especificado^(1,2). En la actual clasificación del Manual Estadístico de los trastornos Mentales (DSM-5)⁽³⁾, estos trastornos adquieren el nombre de trastorno de evitación y restricción de la ingestión de alimentos (TERIA)⁽⁴⁾. Este diagnóstico, al igual que la pica y el trastorno por rumiación, forma parte ahora del capítulo de los trastornos de conducta alimentaria y no de los trastornos habitualmente diagnosticados en la infancia, con la intención de que el clínico tenga en cuenta que, aunque los síntomas de esta enfermedad son frecuentemente observados en niños pequeños, pueden persistir en la infancia tardía, adolescencia y edad adulta⁽⁵⁾. Así mismo, el inicio de los síntomas puede

incluso presentarse en niños mayores, adolescentes⁽⁶⁾ o en el adulto mayor, donde se puede asociar a desnutrición en esa etapa de la vida⁽⁷⁾.

El pediatra debe considerar este diagnóstico en el grupo de niños que están en riesgo de desnutrición o con desnutrición, sin una enfermedad que justifique dicho estado.

Definición

Se refiere a un patrón alimentario maladaptativo, que resulta en una repercusión significativa de la salud con: pérdida de peso, alteración del crecimiento y déficit nutricional, en consecuencia, con dependencia de alimentación enteral o soporte nutricional⁽⁸⁾. En este diagnóstico, están incluidos ahora los pacientes antes diagnosticados con trastorno de la alimentación de la primera infancia y también los pacientes con neofobia alimentaria; estos últimos se diferenciaban porque el síntoma central es el temor a probar alimentos desconocidos, llevando a una falta de variedad dietética con ansiedad evidente, una actitud defensiva específica frente a los nuevos alimentos y comportamiento problemático durante las comidas, lo

que puede asociarse con evitación de situaciones sociales relacionadas con la alimentación, como negación de ir al colegio o al trabajo⁽⁹⁾.

Epidemiología

Los trastornos de la alimentación, clínicamente significativos, tienen un rango de prevalencia entre el 5 y el 25% en niños y jóvenes⁽¹⁰⁾ y, de estos, entre el 12 y 14% corresponden a casos de TERIA⁽¹¹⁾, aunque algunos centros especializados han reportado que hasta el 41% de los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (TCA) correspondían a casos de TERIA⁽¹⁾. Así mismo, en un programa de Hospital de Día para TCA, la tasa fue hasta del 22,5%⁽¹²⁾. La prevalencia en algunas poblaciones es similar a la encontrada para anorexia nerviosa (AN) y mayor que la de bulimia nerviosa (BN)⁽¹⁾.

En población general, la prevalencia puntual encontrada en niños escolarizados de 8 a 13 años es de 3,2%⁽¹³⁾. Mascola y cols., hallaron que el 39% de los niños de cualquier edad son considerados por sus padres como quisquillosos para comer en algún momento de la infancia y se observa que la mayoría

mejoran antes de los 6 años, quedando solamente un 3% de los pacientes con síntomas después de esta edad⁽¹⁴⁾. En mayores de 15 años, se encontró una prevalencia del 0,3%⁽¹⁵⁾ y en un estudio retrospectivo en pacientes seguidos por gastroenterología, con edades entre 8 y 18 años, se encontró que 1,5% de los pacientes tenían criterios de TERIA, y un 2,4% adicional, también tenían retrospectivamente características, pero su diagnóstico no podía ser confirmado o rechazado por falta de información⁽¹⁰⁾.

En relación con AN y BN, se ha observado que los pacientes con TERIA son más jóvenes (gran número de pacientes tienen menos de 12 años) y hay mayor proporción de varones que en los otros trastornos de conducta alimentaria⁽¹⁾, encontrándose en algunos estudios, porcentajes de varones hasta del 20,6% vs 8,7%⁽¹⁶⁾, presentando además, con mayor frecuencia: trastornos comórbidos psiquiátricos (principalmente de tipo ansioso) o médicos y mayor duración de los síntomas^(1,16). En las poblaciones de adolescentes y adultos, se mantiene el patrón de mayor proporción de varones con respecto a los otros trastornos de conducta alimentaria⁽¹⁵⁾.

Diagnóstico

Su principal característica diagnóstica es la evitación o restricción en la ingesta de alimentos que, en el DSM-5, se especifica mejor en el apartado A y debe asociarse a, al menos, una de cuatro condiciones: pérdida de peso significativa (o fracaso para alcanzar el peso o crecimiento esperado para la edad); deficiencias nutritivas significativas; dependencia de la alimentación enteral o de suplementos nutritivos por vía oral; y afectaciones importantes en el ámbito psicosocial (Tabla I).

El diagnóstico se realiza exclusivamente en los casos de niños con dificultades de ganancia de peso o crecimiento, o si el adolescente no satisface sus necesidades nutricionales y estas tienen como consecuencia una pérdida de peso significativa. También, se realiza cuando se presentan: deficiencias nutricionales, dependencia de suplementos nutricionales o si los síntomas interfieren significativamente con su funcionamiento psicosocial^(18,19).

En algunos casos, puede ser requerida la observación directa de la exposición del niño a alimentos familiares y no familiares con características organolépticas variadas, además de determinar la falta de interés o preferencia por cada uno de ellos y, al mismo tiempo, evaluar las interacciones entre el niño y el padre o cuidador⁽¹⁸⁾.

Características clínicas

Este trastorno tiene su punto máximo entre los 2 y 6 años de vida, con reducción gradual de los síntomas en el tiempo, de tal manera que son pocos los afectados en los primeros años de la edad adulta. Los patrones de presentación clínica son variados, pudiendo encontrarse pacientes con sensibilidad a las características sensoriales de algunos alimentos, entre los que frecuentemente se encuentran: verduras, frutas, carne, leche y queso; otro grupo de pacientes puede presentar restricción

en la cantidad de alimentos que come, por poco apetito o pobre interés en la comida. Un tercer grupo de pacientes puede dejar de comer algunos alimentos o dejar de comer totalmente después de una experiencia traumática alimentaria, como: asfixia, vómito y otros síntomas gastrointestinales. También se pueden presentar pacientes con síntomas de los tres grupos anteriores, los cuales tienen peor pronóstico⁽¹⁹⁾. El conocimiento del trastorno por parte del personal de salud es limitado, lo que da lugar a que los pacientes se queden sin diagnóstico o tengan un diagnóstico erróneo por muchos años⁽²⁰⁾.

Así pues, muchos pacientes pueden cursar con el trastorno desde la infancia, pero solo son diagnosticados en la adolescencia, ya que muchas veces se considera apropiado el crecimiento de un niño en los percentiles de límite inferior para el peso y la talla, pero una vez llegada la adolescencia, los problemas de su comer restrictivo y selectivo

Tabla I. Criterios DSM-5 del Trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos

Criterios diagnósticos

- A. Trastorno de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos (p. ej., falta de interés aparente por comer o alimentarse; evitación a causa de las características organolépticas de los alimentos; preocupación acerca de las consecuencias repulsivas de la acción de comer) que se pone de manifiesto por el fracaso persistente para cumplir las adecuadas necesidades nutritivas y/o energéticas, asociado a uno (o más) de los hechos siguientes:
1. Pérdida de peso significativa (o fracaso para alcanzar el aumento de peso esperado o crecimiento escaso en los niños)
 2. Deficiencia nutritiva significativa
 3. Dependencia de la alimentación enteral o de suplementos nutritivos por vía oral
 4. Interferencia importante en el funcionamiento psicosocial
-
- B. El trastorno no se explica mejor por la falta de alimentos disponibles o por una práctica asociada culturalmente aceptada
-
- C. El trastorno de la conducta alimentaria no se produce exclusivamente en el curso de la anorexia nerviosa o la bulimia nerviosa, y no hay pruebas de un trastorno en la forma en que uno mismo experimenta el propio peso o la constitución
-
- D. El trastorno de la conducta alimentaria no se puede atribuir a una afección médica concurrente o no se explica mejor por otro trastorno mental. Cuando el trastorno de la conducta alimentaria se produce en el contexto de otra afección o trastorno, la gravedad del trastorno alimentario excede la que suele asociarse a la afección o trastorno y justifica la atención clínica adicional

Especificar si:

En remisión: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para los trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos, los criterios no se han cumplido durante un periodo continuado

se acentúan o no son suficientes para mantenerlos en su curva de crecimiento, lo cual alerta al pediatra que es, en la mayoría de los casos, a quien acuden por primera vez⁽⁹⁾. Para otros niños, el primer contacto ocurre con: el terapeuta ocupacional, dietista, gastroenterólogo, psicólogo, psiquiatra o médico de salud del adolescente⁽¹⁰⁾.

Los pacientes se caracterizan por tener factores médicos y psiquiátricos que afectan la ingesta nutricional, pero sin alteración de la percepción de su cuerpo o preocupación por la imagen corporal. Los niños evitan los alimentos, debido a que tienen poco apetito, poco interés en las comidas o para evitar síntomas como: náuseas, dolor, vómito o por miedo a la asfixia, evadir gustos o texturas diversas, o emociones estresantes con las comidas, por lo que algunos pacientes solo aceptan una determinada marca de alimentos o son selectivos con el lugar donde se debe comprar lo que comen⁽⁹⁾.

En adultos, las características clínicas difieren, los adultos rechazan las combinaciones de alimentos o que los alimentos hayan sido tocados por otras personas y, cuando son invitados por otros, temen no poder encontrar alimentos de su agrado. A esta edad reconocen que sus hábitos de alimentación no son saludables⁽²¹⁾.

Comparando muestras de adultos con otros rangos de edad, se observa más asociación con síntomas como tristeza y ansiedad (83%), sensación de estar lleno, dolor abdominal o distensión abdominal (42%) y, en menor proporción, temor a atragantarse (10,5%) en comparación a lo encontrado en niños. La evasión de gustos, olores o texturas como causa del rechazo a comer, también es poco frecuente en este grupo de edad⁽²²⁾.

La evaluación clínica debe incluir una anamnesis completa que incluya encuesta alimentaria, datos sociodemográficos, de función familiar, de seguridad alimentaria y acceso a los servicios de salud. Debe realizarse antropometría completa, valoración nutricional, estado de hidratación, examen neurológico y del neurodesarrollo⁽²³⁾; igualmente, se deben determinar condiciones médicas que precisen tratamiento urgente (deshidratación grave, desnutrición severa o sospecha de maltrato) y la debida deri-

vación a otro nivel de atención. Los exámenes complementarios se realizarán en relación a dichas condiciones.

Diagnóstico diferencial

El primer diagnóstico diferencial que el clínico debe considerar es el proceso de desarrollo normal en el que el lactante, con capacidad de desplazarse y de expresar sus sentimientos, se niega a recibir algunos alimentos como parte de su proceso de individuación, propio en esta etapa de la vida. En esta etapa del desarrollo, que generalmente comienza alrededor de los dieciocho meses, los niños progresan a diferentes velocidades. El rechazo inicial se convierte en un rasgo que representa la apertura subyacente a los nuevos alimentos, sin asociarse específicamente con síntomas de ansiedad ni cambios en la dinámica familiar, además con la resolución total de los síntomas alrededor de los 6 años.

Por otra parte, los pacientes con TERIA se diferencian de los pacientes con BN y AN, porque la pérdida de peso, en los casos de TERIA, no se debe a problemas en la percepción de la imagen corporal y el inicio del TERIA es, en general, en la infancia temprana, en contraste con lo observado en AN y BN, donde el inicio se observa con más frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes⁽¹⁸⁾. En adultos, se ha observado que, aunque los pacientes con TERIA y AN tienen índices de masa corporal similares (IMC), los pacientes con TERIA tienen menor índice de masa corporal premórbido y el máximo de IMC durante la vida es mayor en los pacientes con AN. Por otro lado, los pacientes con TERIA no tienen episodios de atracones ni conductas purgativas^(12,17,22). Por su parte, los pacientes con TERIA desean aumentar de peso, pero no logran ingerir los alimentos necesarios para hacerlo.

Por último, algunos pacientes con TERIA evitan algunos tipos de alimentos por temor a tener problemas de salud (diabetes, problemas cardíacos o de colesterol), por casos presentados por otras personas o por el currículo académico que enseña medidas de alimentación saludable; esto se debe diferenciar de la evitación de alimentos calóricos y distorsión de la imagen corporal en los casos de AN y BN⁽¹²⁾.

En cuanto a otro tipo enfermedades, se debe descartar: el hipertiroidismo, la diabetes, la insuficiencia de glucocorticoides y enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca y la úlcera péptica; se deben descartar las neoplasias y las infecciones crónicas como la tuberculosis⁽¹⁸⁾.

Comorbilidades

Los pacientes con TERIA pueden presentar síntomas gastrointestinales como: dolor abdominal, temor a vomitar, quejas de sensación de plenitud gástrica y náuseas. Igualmente, se ha encontrado que estos pacientes tienen más prevalencia de: alergias alimentarias, enfermedad por reflujo gastroesofágico e intolerancias alimentarias, lo que aumenta las prescripciones médicas dietarias y la ansiedad familiar⁽¹⁾.

Desde el punto de vista ginecológico, las pacientes tienen con frecuencia amenorrea y osteopenia⁽¹⁶⁾. Desde el punto de vista cardiovascular, se ha encontrado bradicardia y prolongación del QT y se han evidenciado carencias de vitaminas A, E, B12, D y K, además de alteraciones de los electrolitos, principalmente hipokalemia. Dichas deficiencias se pueden encontrar incluso en pacientes con TERIA que no presentan bajo peso. Algunos autores han encontrado casos de alteraciones nutricionales ligadas al exceso de consumo de alimentos con niveles altos de mercurio (p. ej., atún) en pacientes con regímenes alimenticios muy selectivos⁽²¹⁾.

En cuanto a comorbilidades psiquiátricas, uno de los trastornos más frecuentemente asociados son los trastornos del espectro autista y, dada la alta prevalencia de TERIA en este grupo de pacientes, algunos autores han propuesto que la presencia de síntomas de TERIA severos deben hacer sospechar al clínico la posibilidad de que el paciente tenga un trastorno del espectro autista⁽²⁴⁾. Otras comorbilidades incluyen la discapacidad intelectual y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH); situación en la que el TERIA complica el manejo del TDAH, dado que los medicamentos utilizados para tratarlo tienen, como efecto indeseable frecuente, la hiporexia⁽²⁵⁾.

Se ha encontrado igualmente, una comorbilidad frecuente con el trastorno obsesivo compulsivo y trastornos de ansiedad (hasta en el 72%) y, en menor proporción, trastornos del estado de ánimo^(21,12).

Tratamiento

Las intervenciones tempranas se recomiendan, debido a los riesgos que conllevan para la salud, la vida social y familiar de los pacientes los trastornos de la alimentación no tratados⁽²⁶⁾. En todos los casos, se debe realizar una evaluación integral e iniciar un tratamiento multidisciplinario del paciente, sin dejar a un lado el apoyo al grupo familiar.

Las consideraciones en el tratamiento se relacionan con: el efecto sobre el peso y el crecimiento, el estado nutricional, la afectación de la vida social y la función del individuo, lo que se traduce en un enfoque nutricional y uno conductual. No se dispone, en la actualidad, de guías de manejo y las recomendaciones existentes no pueden ser generalizadas para todos los pacientes⁽⁹⁾.

El tratamiento debe individualizarse sobre la premisa principal de la dificultad para la alimentación y los factores que contribuyen al mantenimiento de la patología; así como el manejo de los factores de resistencia al tratamiento, los cuales pueden ser: personales, familiares y culturales. Es de señalar que, en algunas culturas, hay estigmatización y temor asociado al diagnóstico de una enfermedad mental y al uso de psicofármacos, por lo que se puede observar resistencia al tratamiento, siendo pertinente entonces realizar intervenciones orientadas a la aceptación del diagnóstico y adherencia al tratamiento⁽⁶⁾.

El grupo de trabajo debe contar con: un profesional en salud mental, un pediatra o internista (según la edad del paciente), un nutricionista, un psicólogo, un terapeuta familiar, un terapeuta ocupacional y un fonoaudiólogo^(18,27); el rol de cada integrante del grupo puede variar según el caso.

El tratamiento se debe orientar inicialmente a la estabilización del peso y al control de las alteraciones nutricionales que pongan en riesgo la vida del paciente, para lo que, en ocasiones, se debe inicialmente administrar com-

plementos nutricionales, contar en lo posible con programas intensivos diurnos y hospitalización para alimentación por sonda nasogástrica o para nutrición enteral, y se ha planteado también, en algunos casos, la alimentación por gastrostomía^(18,19).

Una vez estabilizado nutricionalmente el paciente y resueltos los problemas médicos relevantes, se debe rápidamente limitar el uso de la alimentación por sonda y los suplementos, ya que estos pacientes pueden generar una dependencia y disminución del deseo de comer alimentos sólidos. Se debe vigilar la adecuada nutrición e hidratación, para evitar la pérdida de peso eventual en la transición de la alimentación con sonda a la vía oral autónoma, proceso que debe apoyarse en un tratamiento conductual intensivo^(19,28).

Se han planteado técnicas conductuales basadas en el paradigma de la desensibilización sistemática (inicialmente, presentar mediante juego los alimentos sin que se tenga la obligación de probarlos y aumentar los estímulos sensitivos del alimento progresivamente) y el condicionamiento operante, con recompensas como hacer del momento de la comida un momento agradable en familia, alabanzas (recompensas verbales) y, en los niños, aumento del tiempo dedicado a otras actividades, si el paciente ingiere adecuadamente sus alimentos⁽¹⁹⁾. Se debe igualmente limitar la ingestión de alimentos preferidos por el paciente entre comidas y no aceptar las exigencias recurrentes de tipo obsesivo de los pacientes⁽²⁴⁾, conservando los horarios de comida y los refrigerios, ya que la restricción de alguna comida puede crear el hábito de no comer y pérdida de las señales de hambre. El paciente puede presentar ansiedad anticipatoria, al saber que se va a enfrentar a múltiples momentos de alimentación durante el día y específicamente temor al anticipar la siguiente comida, lo que se debe manejar con apoyo emocional y distracción con temas diversos durante y después de cada comida⁽²⁸⁾.

Los pacientes pueden requerir intervenciones fonoaudiológicas orientadas a: disminuir la hipersensibilidad táctil, optimizar el rango de apertura y fortaleza de la mordida, mejorar la masticación, la deglución y la retención de alimentos^(27,20).

La terapia cognitiva conductual (TCC) ha mostrado ser también eficaz y se plantean, como objetivos de terapia, la gestión de la ansiedad y limitar la relación exposición-respuesta⁽¹⁸⁾.

Se han descrito tratamientos que involucran terapia familiar orientada a limitar la presión que la familia ejerce en las comidas, ya que esta se ha asociado con síntomas de rechazo, menor ingestión y menor peso corporal en la infancia; en adolescentes universitarios con patrones anormales de alimentación⁽²⁹⁾, se plantea si la presión familiar se asocia con el peor pronóstico o si la intensidad de los síntomas lleva a mayor presión familiar^(19,30).

Del mismo modo, se han propuesto intervenciones individuales orientadas a reducir la ansiedad y la depresión maternas, así como terapias de grupo, que han mostrado ser eficaces en la reducción de los síntomas maternos y en el patrón alimentario de sus hijos⁽³¹⁾.

Respecto a los medicamentos, se utilizarán los necesarios para tratar los trastornos comórbidos, como la ansiedad y trastornos del ánimo, idealmente indicados por el psiquiatra infantil. La ciproheptadina, un anti-histamínico y antiserotoninérgico, ha sido utilizado como estimulante del apetito en niños, posiblemente por su acción en el núcleo ventromedial del hipotálamo y por su efecto sobre el eje de la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina. El uso de dicho medicamento debe considerarse cuando las intervenciones psicológicas y nutricionales no han sido eficaces^(18,32), siendo la dosis recomendada en Pediatría 0,25 mg/kg/día, dividida en 2 o 3 tomas al día y se debe administrar por intervalos de una a tres semanas, momento en el cual se requiere suspensión por un periodo de 4 a 7 días, antes del reinicio si es necesario, dicha pausa tiene un efecto positivo sobre el apetito, dado que su uso continuo lo puede atenuar. Los efectos indeseables más frecuentes son irritabilidad y somnolencia; para disminuir su presentación, se recomienda iniciar los primeros días con un cuarto de la dosis. La seguridad de este medicamento en menores de 2 años no ha sido evaluada. Su eficacia aumenta si se acompaña de un manejo multidisciplinario⁽³²⁾.

Por otra parte, el uso de risperidona en trastornos de conducta alimentaria, en especial en casos de AN y TERIA, es comúnmente utilizada, aunque faltan estudios que muestren el beneficio estadístico y aún no se conoce el mecanismo específico por el cual la Risperidona logra aumentar el apetito en los pacientes⁽²⁵⁾.

Pronóstico

Dado el cambio reciente de la clasificación diagnóstica, se disponen de pocos estudios prospectivos aptos para evaluar el pronóstico. Algunos autores afirman que los adultos que consultan por TERIA manifiestan que sus síntomas se iniciaron en la infancia temprana y persistieron hasta la edad adulta⁽²⁰⁾. A pesar de esto, se ha encontrado que muchos pacientes con TERIA abandonan el tratamiento durante el primer año de manejo, posiblemente por la utilización errónea de protocolos para AN⁽¹¹⁾.

Se ha encontrado que los niños con TERIA pueden presentar otros trastornos de la alimentación en la adolescencia o en la edad adulta⁽³³⁾ y requieren mayor número de hospitalizaciones por alteraciones hidroelectrolíticas (hasta en el 23% de las hospitalizaciones por TERIA). Con respecto a lo encontrado en AN, requieren menos hospitalizaciones por bradicardia o por prolongación del QT. Las hospitalizaciones suelen ser prolongadas y requerir, en muchos casos, alimentación enteral y complementos nutricionales, para lograr consumir las calorías necesarias; el riesgo de requerir nuevas hospitalizaciones es similar a lo encontrado en AN⁽³⁴⁾. Otros estudios señalan un peor pronóstico que los pacientes con AN y BN⁽²⁰⁾.

Por el contrario, en un estudio clínico realizado en Japón con pacientes entre 15 y 40 años, se encontró que a diferencia de lo encontrado en niños, los adolescentes y adultos con TERIA tienen: menor duración de la enfermedad, menor psicopatología, requieren menos hospitalizaciones y menos nutrición enteral que los pacientes con AN⁽²²⁾.

Prevención

Se ha evidenciado que la exposición en la infancia a diferentes alimentos, incluyendo vegetales, el ejemplo por

parte de los padres en cuanto al consumo adecuado de diversos alimentos, el entrenamiento a padres en diversas preparaciones rápidas de alimentos saludables y la lactancia materna, son factores que mejoran la cantidad y la variedad de alimentos aceptados por los niños⁽³⁵⁾.

Bibliografía

1. Fisher MM, Rosen DS, Ornstein RM, Mammel KA, Katzman DK, Roma ES, et al. Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents: A "new Disorder" in DSM-5. *J Adolesc Health*. 2014; 55: 49-52.
2. Ornstein RM, Rosen DS, Mammel KA, Callahan ST, Forman S, Jay MS, et al. Distribution of eating disorders in children and adolescents using the proposed DSM-5 criteria for feeding and eating disorders. *J Adolesc Health*. 2013; 53: 303-5.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5. 2013.
4. Maiz-Aldalur E, Maganto-Mateo C, Balluerka-Lasa N. Neofobia y otros trastornos restrictivos alimentarios en la infancia y consumo de frutas y verduras: *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2014; 20: 150-7.
5. Bryant-Waugh R. Avoidant Restrictive Food Intake Disorder: An illustrative case example. *Int J Eat Disord*. 2013; 46: 420-3.
6. Schermbrucker J, Kimber M, Johnson N, Kearney S, Couturier J. Avoidant/restrictive food intake disorder in a 11 years old South American Boy: Medical and Cultural Challenges. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 26: 110-3.
7. Dent E. Anorexia of Aging and Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18: 449-50.
8. Kelly NR, Shank LM, Bakalar JL, Tanofsky-Kraff M. Pediatric feeding and eating disorders: current State of Diagnosis and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2014; 16: 446.
9. Zimmerman, J, Fisher M. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID). *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017; 47: 95-103.
10. Eddy KT, Thomas JJ, Hastings E, Edkins K, Lamont E, Nevins CM, et al. Prevalence of DSM-5 avoidant/restrictive food intake disorder in a pediatric gastroenterology healthcare network. *Int J Eat Disord*. 2015; 48: 464-70.
11. Forman SF, McKenzie N, Hehn R, Monge MC, Kapphahn CJ, Mammel K, et al. Predictors of outcome at 1 year in adolescents with DSM-5 restrictive eating disorders: Report of the national eating disorders quality improvement collaborative. *J Adolesc Health*. 2014; 55: 750-6.
12. Nicely TA, Lane-Loney S, Masciulli E, Hollenbeak CS, Ornstein RM. Prevalence and characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in a cohort of young patients in day treatment for eating disorders. *J Eat Disord*. 2014; 2: 21.
13. Kurz S, Van-Dyck Z, Dremmel D, Munsch S, Hilbert A. Early-onset restrictive eating disturbances in primary school boys and girls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015; 24: 779-85.
14. Mascola AJ, Bryson SW, Agras WS. Picky eating during childhood: A longitudinal study to age 11 Years. *Eat Behav*. 2010; 11: 253-7.
15. Hay P, Mitchison D, Collado AEL, González-Chica DA, Stocks N, Touyz S. Burden and health-related quality of life of eating disorders, including Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID), in the Australian population. *J Eat Disord*. 2017; 5: 21.
16. Norris ML, Robinson A, Obeid N, Harrison M, Spettigue W, Henderson K. Exploring avoidant/restrictive food intake disorder in eating disordered patients: A descriptive study. *Int J Eat Disord*. 2014; 47: 495-9.
17. Pinhas L, Nicholls D, Crosby RD, Morris A, Lynn R. M, Madden S. Classification of childhood onset eating disorders: A latent class analysis. *Int J Eat Disord*. 2017; 5: 657-64.
18. Mairs R, Nicholls D. Assessment and treatment of eating disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 1168-75.
19. Thomas JJ, Lawson EA, Micali N, Misra M, Deckersbach T, Eddy KT. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder: A Three-Dimensional Model of Neurobiology with Implications for Etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2017; 19: 54.
20. Pitt PD, Middleman AB. A Focus on Behavior Management of Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID): A Case Series. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018; 57: 478-80.
21. Kauer J, Pelchat ML, Rozin P, Zickgraf HF. Adult picky eating. Phenomenology, taste, sensitivity, and psychological correlates. *Appetite*. 2015; 90: 219-28.
22. Nakai Y, Nin K, Noma S, Teramukai S, Wonderlich SA. Characteristics of Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder in a Cohort of Adult Patients. *Eur Eat Disord Rev*. 2016; 24: 528-30.
23. Angulo-Restrepo MA, Castañeda-Cárdenas DP, Gutiérrez-Barbosa DS, Romero-Carrillo JE. Guía de atención-intervención en trastornos de la conducta

- alimentaria en niños y adolescentes. (Internet). Santafé de Bogotá: Universidad Católica de Colombia. 2013. Citado el 7 de junio de 2020.
24. Lucarelli J, Pappas D, Welchons L, Augustyn M. Autism Spectrum Disorder and Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2017; 38: 79-80.
 25. Pennell A, Couturier J, Grant C, Johnson N. Severe avoidant/restrictive food intake disorder and coexisting stimulant treated attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Eat Disord.* 2016; 49: 1036-9.
 26. Lukens CT, Silverman AH. Systematic Review of Psychological Interventions for Pediatric Feeding Problems. *J Pediatr Psychol.* 2014; 39: 903-17.
 27. Sharp, WG, Volkert VM, Scahill L, McCracken CE, McElhanon B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Intensive Multidisciplinary Intervention for Pediatric Feeding Disorders: How Standard Is the Standard of Care? *J Pediatr.* 2017; 181: 116-24.
 28. Sharp WG, Stubbs KH, Adams H, Wells BM, Lesack RS, Criado KK, et al. Intensive, Manual-based Intervention for Pediatric Feeding Disorders: Results from Rndomized Pilot Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62: 658-63.
 29. Ellis JM, Galloway AT, Webb RM, Martz DM, Farrow CV. Recollections of pressure to eat during childhood, but not picky eating, predict young adult eating behavior. *Appetite.* 2016; 97: 58-63.
 30. Ventura AK, Birch LL. Does parenting affect childrens eating and weight status? *Int J of Beh Nutr Phys Act.* 2018; 5: 15.
 31. Jones CJ, Bryant-Waugh R. Development and pilot of a group skills-and-support intervention for mothers of children with feeding problems. *Appetite.* 2012; 58: 450-6.
 32. Sant'Anna AM, Hammes PS, Porporino M, Martel C, Zygmuntowicz C, Ramsay M. Use of Cyproheptadine in Young Children With Feeding Difficulties and Poor Growth in a Pediatric Feeding Program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 674-8.
 33. Maertens C, Couturier J, Grant C, Johnson N. Fear of vomiting and low body weight in two pediatric patients: Diagnostic challenges. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017; 26: 59-61.
 34. Strandjord SE, Sieke EH, Richmond M, Rome ES. Avoidant/restrictive food intake disorder: Illness and hospital course in patients hospitalized for nutritional insufficiency. *J Adolesc Health.* 2015; 57: 673-8.
 35. Galloway AT, Lee Y, Birch LL. Predictors and consequences of food neophobia and pickiness in young girls. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103: 692-8.
 36. Campuzano Martín SH. Trastornos de la conducta alimentaria en el niño pequeño. *Pediatr Integral.* 2020; XXIV(2): 108-14.

Representación del niño en la pintura española



J. Fleta Zaragoza

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Zaragoza

Blasco de Grañén y el dominio de la policromía

Pediatr Integral 2020; XXIV (4): 235.e1–235.e6

Grañén es uno de los pintores de más acusada personalidad en el panorama pictórico bajomedieval aragonés. Fue pintor del rey Juan II de Aragón, del arzobispo don Dalmau de Mur y de la priora de Sijena doña Beatriz Cornel. También conocido como “Maestro de Lanaja”, se le considera el más completo representante de la pintura gótica aragonesa del segundo cuarto del siglo XV. Autor de retablos, urnas funerarias y decoraciones varias.

Vida, obra y estilo

Blasco de Grañén nació en Zaragoza hacia 1400 y murió en 1459 en la misma ciudad. Hijo de Domingo de Grañén, se casó con Pascuala de Agraz. Tras la muerte de Pascuala se casó con Gracia de Tena. Con la primera esposa tuvo una hija, de nombre Marquesa. Pascuala Agraz dejó en herencia importantes bienes; su familia tenía cierta categoría social, ya que fue enterrada en el convento de San Francisco de Zaragoza, donde estaban enterrados los hermanos del rey Pedro IV, tempranamente fallecidos, junto a otros miembros de la familia real.

El primer documento en el que aparece Blasco de Grañén es de 1422, y se trata del documento en el que se reparte la herencia de su padre Domingo, con lo que aparecen los primeros datos sobre su familia: tiene dos hermanas, María y Lucía y un tío materno llamado Guillén de Mediana. Los apellidos que toman su denominación de una población, suelen corresponder a familias que abandonaron su lugar de origen, en el que nacieron o vivieron, en busca de otro lugar al que trasladaban su residencia. La familia Grañén aparece afincada en Zaragoza a finales del siglo XIV.

Su dibujo, muy expresivo y la policromía rica y cuidada, con abundante oro en nimbos, fondos y ropajes, son, sin duda, las características de su estilo. Posee una acusada individualidad en la interpretación de la iconografía religiosa, destacando su aportación al tema de la Virgen María como reina de los cielos, derivado de los trecentistas toscanos que alcanzaron en la primera mitad del siglo XV gran popularidad en los estados de la Corona de Aragón. Este fue el tema central de varios de los retablos que realizó.

Fue fiel seguidor de Juan de Leví, pero introduce características propias y cuenta con gran influencia de la Corte Borgoñona, que se produce por el continuo contacto y trasiego de artistas y por el auge de la burguesía municipal. En sus últimas obras se manifiesta seguidor del naturalismo flamenco, que será el último periodo de la pintura gótica y que dará paso a la pintura renacentista. Con notables referencias al mundo de la miniatura y del tapiz contemporáneo, realizó 23 retablos documentados, más otras obras no conservadas, como la pintura de escudos y gualdrapas y diversos elementos ornamentales para la Casa de la Diputación del Reino.

En 1435, realizó el retablo para la cofradía de Santa María de la Iluminación de Zaragoza. Dos años después, ejecutó un retablo para el altar de Santiago en la iglesia de Santa María de Épila (Zaragoza). Tuvo como ayudante, entre otros, a Pedro García de Benavarre, con quien realizó, posteriormente, unos retablos para el monasterio de San Pedro de Siresa (Huesca).

En tiempos de la priora Beatriz Cornel (1427-1451), se encargaron los retablos de las iglesias de Lanaja y Ontiñena, que pertenecían al Monasterio de Santa María de Sijena (Huesca) desde principios del siglo XII. En el incendio provocado en Lanaja durante la Guerra Civil, en 1936, arde todo lo que había de madera en este templo, y del retablo de Blasco de Grañén solo se salvaron dos tablas: *La Anunciación a Santa Ana* y *La Epifanía*, trasladadas al Museo de Zaragoza después de la Guerra Civil.

El retablo de Ontiñena también fue destruido en 1936. La tabla central era de temática y características muy similares a la de Lanaja: *María Reina de los Cielos*. Este modelo también se repite, incluyendo algunas variantes, en las tablas centrales que se conservan en el Museo Lázaro Galdiano (*Virgen de Mosén Esperandeu de Santa Fe*) y en el Museo de Zaragoza (*Virgen del arzobispo Dalmau de Mur*). Para la iglesia de San Salvador de Ejea de los Caballeros (Zaragoza) contrató en 1440 el retablo mayor que a su muerte dejó sin terminar, siendo concluido por su sobrino Martín de Soria. Conservado *in situ*, no es fácil determinar la parte que corresponde a cada uno.

En el momento de su muerte, su viuda, doña Gracia de Tena, junto con don Pedro Oriz, clérigo y rector de la iglesia de Santa Cruz de Zaragoza, parroquia a la que pertenecía el

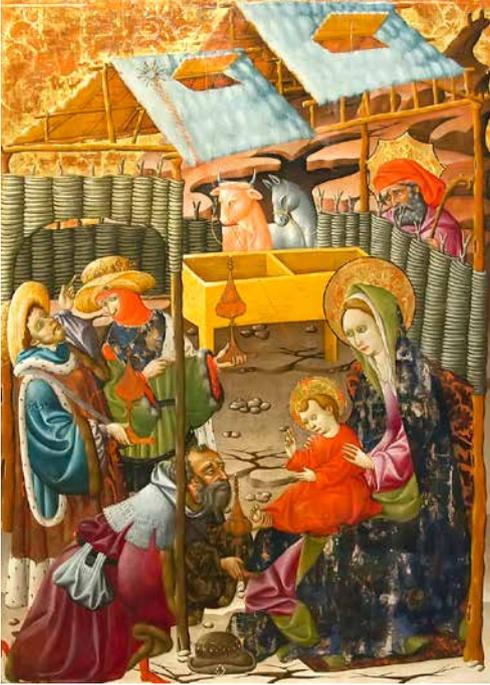


Figura 1.
La Epifanía.

matrimonio Grañén por razones de vecindad, como ejecutores de las últimas voluntades del artista, se hicieron responsables de dar terminación a lo que el pintor había dejado sin concluir. Blasco de Grañén formó a una media docena de nuevos pintores procedentes de distintas localidades aragonesas y de otros lugares de la península. Algunos, a su muerte, se pusieron al frente de importantes talleres.

Los niños representados en su obra

Los niños representados son, sobre todo, ángeles alados, el niño Dios de diversas edades y adolescentes como acompañantes de comitivas, de presentaciones y como sirvientes. Destacamos las siguientes obras.

Para la localidad de Lanaja (Huesca) pintó un retablo del que actualmente solo se conservan algunas de sus tablas, una de ellas representa *La Epifanía*. En la obra aparecen los tres Reyes Magos, la Virgen, San José y el niño Jesús. Los tres reyes, Melchor, Gaspar y Baltasar, todos ellos de tez blanca, ofrecen al niño sus regalos: oro, incienso y mirra. La Virgen está sentada y sobre su regazo está su hijo recién nacido. San José aparece en un segundo plano, a la derecha del cuadro y está parcialmente tapado por una empalizada. Como dato anecdótico, debemos citar la desconfianza con la que San José observa la escena desde detrás de la empalizada, situación descrita en los evangelios apócrifos. El pintor no ha querido que su figura destaque tanto como las otras.

El niño representa una edad de un año aproximadamente, si nos atenemos a su aspecto físico. Lleva pelo entrecortado rodeado por una corona. Está bendiciendo al rey Melchor que está arrodillado y cogiendo con su mano izquierda el pie del niño Jesús, que está cubierto con un vestido de color rojo intenso. Los detalles anatómicos no están bien conseguidos, como puede apreciarse en los dedos y en la cara de los personajes.

La indumentaria de los Magos sigue la moda franco borgoñona que triunfaba en Europa occidental entre las clases nobles en el segundo cuarto del siglo XV. Los ricos sombreros y los paños coloristas contrastan con el escenario y la sencillez de la Sagrada Familia. En un plano del fondo, no faltan la mula y el buey. Destaca la gran riqueza de detalles con que está narrada la escena, casi de miniatura, así como el uso de un colorido de gran viveza, a base de gamas cálidas preferentemente. No obstante, se advierte algunas imperfecciones en la representación de la perspectiva, como en el caso del suelo de la estancia.

La Epifanía, celebrada el día 6 de enero, como acontecimiento o manifestación religiosa, ha sido representada multitud de veces en el arte, habitualmente bajo la denominación *Adoración de los Magos*. Cuadros de *Epifanía* o de *Adoración de los Magos*, tienen el Greco, Murillo y otros muchos pintores. La obra se encuentra en el Museo de Zaragoza (Fig. 1).

El retablo *Circuncisión* contiene siete personajes adultos y el Niño. El tema central lo ocupan una dama que sostiene al Niño, el sacerdote y su ayudante. El Niño es sostenido en lo alto, está desnudo y representa una edad de solo unos meses. El sumo sacerdote procede a practicar, con un instrumento cortante, la sección de parte del prepucio del pene. El niño es de pequeño tamaño y no permite apreciar los detalles anatómicos del mismo. A la izquierda del retablo, aparecen la Virgen coronada y San José con su típica corona. El fondo del retablo lo ocupa una casa de estilo renacentista. Los colores son muy variados pero no tienen la brillantez de otras obras del maestro Grañén.

La circuncisión, además de una práctica de higiene común a muchas civilizaciones, constituye el acto iniciático de la

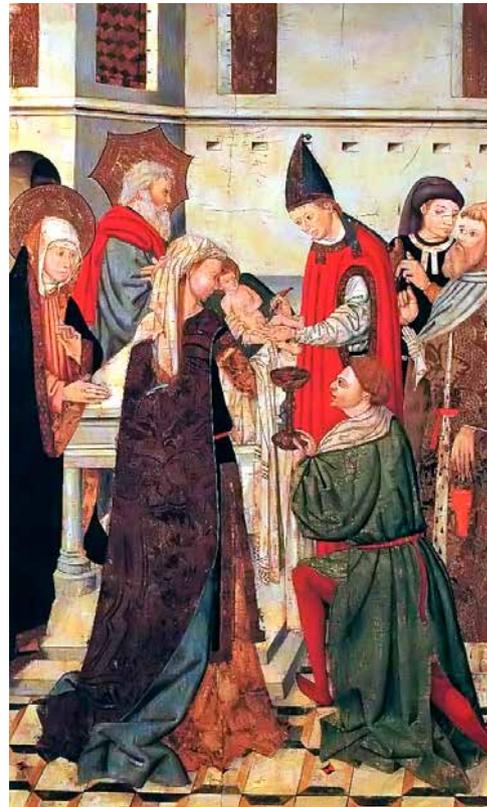


Figura 2.
Circuncisión.



Figura 3. Huida a Egipto.

religión judía, tan importante en ella, que el Talmud sostiene que lo es, por sí sola, tanto como todos los demás mandamientos juntos. Mediante esta práctica, la persona se integra a la comunidad judía y, lo que es muy importante, recibe el nombre, de modo similar a como ocurre entre los cristianos con el bautismo. La circuncisión de Jesús es la denominación de un episodio evangélico practicado a los ocho días de nacer (Lucas 2, 21), y un tema iconográfico relativamente frecuente en el arte cristiano. La pintaron Durero, Tintoretto y Rubens, entre otros muchos (Fig. 2).

En *Huida a Egipto* aparecen, en primer término, la Sagrada Familia en camino hacia ese país. La Virgen va montada en una mula y en sus brazos va el niño Jesús. José camina delante marcando el camino, con la cuerda de la mula, un ato y la cantimplora. En este plano aparece también un pollino. El Niño representa uno o dos años de edad, dadas sus características anatómicas y está con los brazos flexionados. Los dedos de las manos de la Virgen están pintados de un gran tamaño. Al fondo aparecen diversos personajes a caballo y a pie y, finalmente, en el plano más posterior, aparece una ciudad amurallada, un río que la circunda e incluso varios barcos. Estudio de la perspectiva adecuado y colores amarillo, verdes, negros y marrones en diversas



Figura 4. Virgen entronizada con el Niño acompañada por ángeles músicos.

tonalidades. La Virgen y el Niño llevan corona circular y San José corona con puntas o estrellada, al igual que en otras obras de este pintor.

La huida a Egipto es un episodio evangélico cuya variada iconografía ha sido representada en el arte desde la antigüedad. Se pueden diferenciar tres motivos principales: la huida propiamente dicha, el descanso en la huida a Egipto y el retorno. El relato del Nuevo Testamento, muy breve y propio del Evangelio de Mateo, narra cómo un ángel se aparece en sueños a José y le ordena que huya a Egipto junto con la Virgen María y el niño Jesús, pues el rey Herodes lo estaba buscando para matarle (la matanza de los inocentes). José obedece; al cabo de un tiempo indeterminado, muerto ya Herodes, se le ordena volver de un modo similar. El tema de la huida a Egipto lo han representado Pedro Pablo Rubens, Caravaggio, El Greco y Murillo, entre otros artistas. Es un temple sobre tabla del retablo mayor de la iglesia de San Salvador de Ejea de los Caballeros (Zaragoza) (Fig. 3).

Virgen entronizada con el Niño acompañada por ángeles músicos. Esta obra fue la tabla central de un retablo y corresponde al llamado estilo gótico internacional. El Niño Jesús lleva un pajarito en una mano y está sentado en las rodillas de la Virgen. Una serie de ángeles músicos alados y coronados miran y rodean escalonadamente el trono, sobre el que está sentada María, y hacen sonar instrumentos en su honor: cistro, flauta, arpa gótica y laúd. Otros dos ángeles llevan filacterias con textos del "Gloria" que aparece en el Evangelio de San

Lucas y del Salmo 50. El refinamiento, la elegancia y el lujo del gótico internacional se reflejan en la riqueza ornamental, realizada con estucos en relieve y dorados, de la corona de la Virgen, de los nimbos de los ángeles, de la orla y broche del manto de María, así como en el esgrafiado del fondo. Colores vivos y brillantes con predominio del rosa. Características anatómicas proporcionadas en todas las figuras.

La primera definición de entronizar en el diccionario de la Real Academia de la Lengua española es “colocar en el trono”. Otro significado de entronizar es también “colocar una imagen o una representación iconográfica en un lugar preferente para que sea venerada o admirada”. Es una pintura al temple, data de alrededor de 1436 y pertenece al Museo Ibercaja Camón Aznar de Zaragoza (Fig. 4).

La obra *Virgen de Mosén Esperandeu de Santa Fe*, es el panel central de un retablo que estuvo dedicado a la Virgen María y en el que la madre de Dios aparecía entronizada y con el niño Jesús sentado en su rodilla izquierda. El pequeño lleva en una de sus manos el estandarte de la Cruz de San Jorge. A la derecha de la Virgen aparece arrodillado, y en actitud orante, el caballero Mosén Sperandeu de Santa Fe, que está vestido a la moda propia de su época y da nombre a la tabla. Rodeando la escena central aparecen cinco ángeles niños alados y tocando varios instrumentos musicales. Los dedos de la Virgen, así como las manos y los pies del Niño no están precisamente bien logrados.



Figura 5. *Virgen de Mosén Esperandeu de Santa Fe.*

En la cartela inferior se lee: “*Esti retaulo fizio fazer el muyt honorable Moss[én] Sperandeu de Sancta Fe cauallero a honor e reuerencia de la gloriosa Virgen María, el qual fue fecho en el anyo de mil quatroçientos trenta et nueve*”. La tabla procede del retablo de la iglesia del convento de San Francisco de Tarazona (Zaragoza). Data de 1440, es temple sobre tabla de 165 por 107 cm y pertenece al Museo Lázaro Galdiano (Fig. 5).

En la composición *Santa Catalina de Siena ante el papa Gregorio XI*, aparece una de las escasas figuras infantiles o adolescentes de Blasco de Grañén. Se trata de un joven paje de unos doce o trece años que se sitúa a la derecha de la obra. Está de pie y mira con atención a la escena central. Lleva un palo en una mano, con la otra saluda a la Santa; además lleva una espada al cinto y va tocado de un sombrero y capa. Llama la atención que lleva zapatos de tacón, largos y de punta fina, a la usanza de la nobleza de la época. El resto de personajes, llevan vestidos y tocados renacentistas, la Santa lleva corona y el papa está sobre un trono.

El segundo plano es ocupado por una muralla almenada, típica de las plazas del Renacimiento. En la parte superior aparece la mano de Dios que bendice la intervención de la Santa. Colores fríos, con predominio del negro, rojo, marrón y grises. Características anatómicas logradas en todos los personajes.

Impresiona y anima la audacia de Santa Catalina, quien a través de varias cartas y gestiones contribuyó a la estabilidad del papado que se debatía entre el poder mal empleado y la

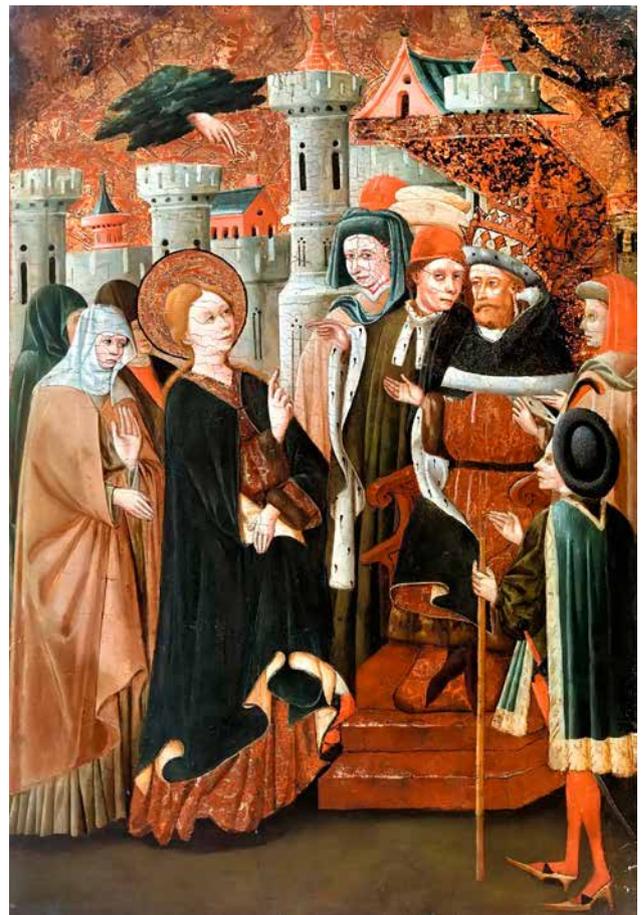


Figura 6. *Santa Catalina de Siena ante el papa Gregorio XI.*



Figura 7. Detalle de la tabla central del Retablo de Oto.

reconciliación, logrando que en el año de 1377 el Papa Gregorio XI dejara Avignon para volver a Roma, a la ciudad en la que Pedro había sido martirizado. Siena fue la ciudad de una de las mujeres más importantes en la historia de la Iglesia: un acto de reconocimiento a aquella joven que devolvió al papado la sede y el prestigio perdidos tras los controvertidos años de Aviñón. Pertenece a la Barnes Foundation (Filadelfia, EE.UU.) (Fig. 6).

El retablo *Detalle de la tabla central del Retablo de Oto*, reproduce un tipo de belleza femenina muy característico de este periodo, con rasgos centroeuropeos: una mujer de cabeza pequeña, ancha frente, ojos azules, cabello largo y rubio, y tez clara. Va vestida de terciopelo y armiño, y tocada con una gran corona de oro, como corresponde a una reina. La Virgen es la protagonista indiscutible de la devoción popular en el mundo gótico.

El Niño está sentado sobre la rodilla izquierda de la Virgen y la mira. La escena es semejante a otra: la que aparece en la obra *Virgen de Mosén Esperandeu de Santa Fe*. En este caso, Jesús lleva otro peinado, otra corona y otro estandarte de la Cruz de San Jorge. La cara del pequeño no es nada agraciada. Con su mano izquierda, bendice a su madre y puede advertirse el gran tamaño de la misma, para su edad.

En esta época no solo viajan los artistas, sino también las obras de pequeño tamaño y poco peso, como los cuadros de devoción o los libros miniados. Así, el arte se consume muy lejos de donde se produce y las influencias mutuas y constantes hacen que el estilo se internacionalice. Este nuevo estilo gótico internacional escoge como fuentes de inspiración lo mejor de la pintura italiana del Trecento. Se aprecia en los abundantes fondos dorados, la elegancia cromática de rosas, malvas y verdes. Es un temple grasoso sobre tabla y pertenece al Museo Diocesano de Barbastro-Monzón (Fig. 7).

De estilo gótico internacional, *María Reina de los cielos*, representa a la Virgen con el Niño en el trono rodeada de ángeles músicos tañendo vihuela de mano, vihuela de arco, rabel, dulzainas o chirimías, arpa y órgano. Este tema lo representa el pintor en varias ocasiones, con ligeras variantes. El Niño Jesús sostiene un orbe rematado por un estandarte con la Cruz de San Jorge. Está sentado en sus rodillas en actitud de bendecir con un globo en la mano izquierda que



Figura 8. *María Reina de los cielos*.

se corona con la bandera de San Jorge, asociada al blasón del rey de Aragón desde el siglo XIV.

El carácter narrativo de Blasco de Grañén se pone de manifiesto en detalles como el amuleto de coral en rama que lleva al cuello, usado en la medicina popular contra la epilepsia y el mal de encías y dientes. El escudo heráldico que aparece en el centro de la parte inferior es de Dalmau de Mur y Cervelló, arzobispo de Zaragoza y donante de la obra. La abundancia de oro en ropas, nimbos y fondos, y especialmente en la corona de la Virgen, dotan a la obra de una gran riqueza. Data de 1445 y es parte del retablo mayor de la iglesia de Santa María la Mayor de Albalate del Arzobispo (Teruel). Temple sobre tabla de 233 por 143 cm. Pertenece al Museo de Zaragoza (Fig. 8).

En la tabla *Bodas de Caná*, se aprecia la existencia de niños o adolescentes, entre diversos personajes adultos. Se trata de una boda en la que se ven los dos contrayentes en el centro y el fondo de la obra. A ambos lados de los novios, pueden verse dos parejas charlando entre ellas, que pueden corresponder a los padres de uno de los novios o amigos. A la derecha del cuadro, aparecen cuatro figuras con coronas, que pueden ser San Joaquín, Santa Ana, la Virgen María y San José, además de algún discípulo de Jesús. Todos ellos ocupan las dos mesas de la estancia, que contienen abundantes viandas.

En el primer plano, el autor ha representado varias tinajas llenas de vino y, junto a ellas, tres niños o adolescentes que



Figura 9. Bodas de Caná.

manejan el contenido de las mismas. Los niños van ataviados ricamente como corresponde al día festivo que celebran. Dos de ellos llevan gorro y están absortos en su trabajo. Estancia con suelo embaldosado que no dibuja una perspectiva adecuada. Colores fríos con predominio de azules, verdes y blancos.

Las bodas de Caná es el título con el que se suele identificar un relato que tiene lugar al final de la primera semana del ministerio de Jesucristo en el *Evangelio de Juan* (2:1-11). Este pasaje describe el primer signo realizado por Jesús, el cual tuvo por marco una boda en Caná de Galilea a la que también asistían su madre y sus discípulos. En un momento dado faltó vino, por lo que María dijo a los sirvientes que hicieran lo que Jesús dijera. Éste dispuso que se llenaran de agua seis tinajas de piedra destinadas a purificaciones, pero al revisar el contenido, el agua se había transformado en un vino de gran calidad. Este hecho o milagro está cargado de gran simbolismo según diversos autores. Fechado en 1454. La obra fue terminada por Martín de Soria. Temple sobre tabla del retablo mayor de la iglesia de San Salvador de Ejea de los Caballeros (Zaragoza) (Fig. 9).

Bibliografía

- Morte C, Castillo M. El esplendor del Renacimiento en Aragón. Gobierno de Aragón; Museo de Bellas Artes de Bilbao; Generalitat Valenciana. Catálogo de la Exposición. Zaragoza, 2009.
- Lacarra MC. Blasco de Grañén, pintor de retablos (1422-1459). Institución Fernando el Católico. Zaragoza, 2004.
- Cabezudo J. Nuevos documentos sobre pintores aragoneses del siglo XV. Institución Fernando el Católico. Zaragoza, 1961.
- Blasco de Grañén. Wikipedia. (Consultado el 10 de febrero de 2020). Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Blasco_de_Gra%C3%B1%C3%A9n.
- Gran Enciclopedia Aragonesa. Grañén, Blasco de. (Consultado el 10 de febrero de 2020). Disponible en: http://www.encyclopedia-aragonesa.com/voz.asp?voz_id=6512.

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* y también puedes acceder a los números anteriores completos de la revista.
 - 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!

Pediatría Integral número anterior

Volumen XXIV - 2020 - Número 3

“Nutrición II”

1. Fallo de medro: aproximación diagnóstica y enfoque terapéutico
M. Rodríguez Salas
 2. Alergia gastrointestinal no mediada por IgE en Pediatría
G. Domínguez Ortega, S. Rodríguez Manchón
 3. Novedades en probióticos: evidencias, indicaciones y seguridad
A. Hernández Hernández, C. Coronel Rodríguez, J.M. Gil Vázquez
 4. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: cribado, diagnóstico y tratamiento
B. Corredor Andrés, M. Güemes, M.T. Muñoz Calvo
- Regreso a las Bases**
Las grasas en la alimentación
A. Farran-Codina

Temas del próximo número

Volumen XXIV - 2020 - Número 5

“Endocrinología II”

1. Tecnología en la Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica
R. Barrio Castellanos, P. Ros Pérez
2. Patología tiroidea en la infancia y la adolescencia
M. Güemes, B. Corredor Andrés, M.T. Muñoz Calvo
3. Síndrome de ovario poliquístico en la adolescente
M.B Roldán Martín, B. Corredor Andrés
4. Metabolismo fosfocálcico
I. Rica Echevarría, A. Vela Desojo, G. Grau Bolado
5. Secuelas endocrinológicas del cáncer
C. Mora Palma, N. Itza Martín, I. González Casado



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 85% 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”.

34 CONGRESO NACIONAL

sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

CONGRESO VIRTUAL
15 al 24 de octubre 2020



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

GRUPO PACIFICO
The power of meeting

C/ Marià Cubí, 4 - Pral. 08006 Barcelona
C/ Castelló, 128 - 7ª planta. 28006 Madrid
congresosepeap@pacifico-meetings.com
www.congresosepeap.com

