Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Sección de la Asociación Española de Pediatría

Avances en endocrinología pediátrica

13.º Curso de Formación de Postgrado Santurce (Vizcaya), 2007

Avances en endocrinología pediátrica

13.º Curso de Formación de Postgrado de la S.E.E.P.

Avances en endocrinología pediátrica

Formación de Postgrado

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Sección de la Asociación Española de Pediatría

Avances en endocrinología pediátrica

13.º Curso de

Formación de Postgrado

Santurce

VIZCAYA, 2007

Primera edición, 2007
Reservados todos los derechos.
Queda hecho el depósito que marca la ley.

Quedan rigurosamente prohibidos,
sin la autorización escrita de los titulares del «Copyright»,
bajo las sanciones establecidas en las leyes,
la reproducción total o parcial de esta obra
por cualquier medio o procedimiento,
comprendidos la reprografía y el tratamiento informático,
y la distribución de ejemplares de ella
mediante alquiler o préstamo públicos.

Depósito legal: B-8.144-2007
ISBN: 978-84-95182-20-3
© Pfizer, S.A.
© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)
© de impresión J&C Ediciones Médicas, S.L. - Aribau, 146, pral., 2.ª - 08036 Barcelona

Composición y compaginación: Grafic 5, S. L. - Santiago Rusiñol, 23 - 08031 Barcelona
Impresión: Soler Tallers Gràfics - Enric Morera, 15 - 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona

JUNTA DIRECTIVA SEEP

Dr. Jesús Argente Oliver
(Presidente)
Dra. Lidia Castro Feijóo
(Secretaria General)
Dr. Luis F. López-Canti Morales
(Tesorero)
Dr. Ramon Nosàs Cuervo
(Vocal)
Dra. Itxaso Rica Etxebarría
(Vocal)
Dr. Rafael Ruiz Cano
(Vocal)

COORDINADORA DEL 13.º CURSO

Dra. Itxaso Rica Etxebarría

PROGRAMA DEL CURSO

PATOLOGÍA HIPOFISARIA

1.ª Mesa — **Moderadora: Dra. M. Oyarzabal**

DIABETES INSÍPIDA
Ponente: *Dra. A. Vela*

PANHIPOPITUITARISMO
Ponente: *Dra. I. González*

REPERCUSIÓN EN EL CRECIMIENTO DE ENDOCRINOPATÍAS

2.ª Mesa — **Moderadora: Dra. C. Luzuriaga**

PUBERTAD PRECOZ Y TALLA FINAL
Ponente: *Dra. L. Castro*

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA Y TALLA FINAL
Ponente: *Dr. J.I. Labarta*

GENÉTICA

3.ª Mesa — **Moderadora: Dra. L. Audí**

NUEVAS TECNOLOGÍAS APLICADAS AL ESTUDIO GENÉTICO DE ENFERMEDADES EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
Ponentes: *Dres. R. Bilbao y G. Pérez de Nanclares*

PATOLOGÍA TIROIDEA

4.ª Mesa — **Moderador: Dr. R. Gracia**

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO
Ponente: *Dra. D. Rodríguez Arnao*

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO
Ponente: *Dra. A. Rodríguez*

DESARROLLO PUBERAL

5.ª Mesa — **Moderador: Dr. F. Vargas**

PUBERTAD TEMPRANA. PUBARQUIA PRECOZ
Ponente: *Dra. A. Gómez*

MICROPENE. MICROORQUIDISMO
Ponente: *Dr. D. Yeste*

CONFERENCIA

Moderador: Dr. J.P. López Siguero

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA
Ponente: *Dr. J.I. Emparanza*

CASOS CLÍNICOS

SESIÓN 1: PATOLOGÍA HIPOFISARIA

SESIÓN 2: REPERCUSIÓN EN EL CRECIMIENTO DE ENDOCRINOPATÍAS

SESIÓN 3: GENÉTICA

SESIÓN 4: PATOLOGÍA TIROIDEA

SESIÓN 5: DESARROLLO PUBERAL

Este curso presenta la acreditación oficial, por parte del Sistema Español de Acreditación, de Formación Médica Continuada con 2,5 créditos

COORDINADORA DEL CURSO

Dra. Itxaso Rica Etxebarría
Sección de Endocrinología Pediátrica. Dpto. de Pediatría
Hospital de Cruces. Barakaldo, Vizcaya

PROFESORADO

Dr. Jesús Argente Oliver
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid

Dra. Laura Audí Parera
Unidad de Investigación, Endocrinología y Nutrición Pediátricas
Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. Ramón Bilbao Catalá
Unidad de Investigación
Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya

Dra. Lidia Castro Feijóo
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia
Departamento de Pediatría
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
USC. Santiago de Compostela

Dr. José Ignacio Emparanza Knörr
Sección de Epidemiología. Unidad de Investigación
Hospital Donostia. San Sebastián

Dra. Ana Lucía Gómez Gila
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

Dra. Isabel González Casado
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil La Paz. Madrid

Dr. Ricardo Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil La Paz. Madrid

Dr. José Ignacio Labarta Aizpún
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Dr. Juan Pedro López Siguero
Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Carlos Haya. Málaga

Dra. Cristina Luzuriaga Tomás
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Dra. Mirentxu Oyarzabal Irigoyen
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Dra. Guiomar Pérez de Nanclares Leal
Unidad de Investigación
Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya

Dra. María Dolores Rodríguez Arnao
Unidad de Metabolismo y Desarrollo-Endocrinología Pediátrica
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Amaia Rodríguez Estévez
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital de Txagorritxu. Vitoria

Dr. Fernando Vargas Torcal
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital General Universitario de Elche. Alicante

Dra. Amaia Vela Desojo
Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya

Dr. Diego Yeste Fernández
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

ÍNDICE

Presentación XV
(Dra. I. Rica Etxebarría)

Introducción XVII
(Dr. J. Argente Oliver)

1. Diabetes insípida 1
(Drs. A. Vela Desojo, I. Rica Etxebarría, A. Aguayo Calcena, P. Jiménez Huertas y P. Martul Tobío)

2. Panhipopituitarismo 15
(Drs. I. González Casado, M. Orio Hernández, C. Bezanilla López y R. Gracia Bouthelier)

3. Pubertad precoz y talla final 31
(Dr. L.Castro)

4. Hiperplasia suprarrenal congénita y talla final 51
(Drs. J.I. Labarta Aizpún, E. Bello Andrés, E. Mayayo Dehesa, Á. Ferrández Longás y Grupo Colaborativo)

5. Nuevas tecnologías aplicadas al estudio genético de enfermedades en endocrinología pediátrica: Estrategias y herramientas para la búsqueda de genes de susceptibilidad en enfermedades complejas 73
(Dr. J.R. Bilbao Catalá)

6. Nuevas tecnologías aplicadas al estudio genético de enfermedades en endocrinología pediátrica: Epigenómica 87
(Dra. G. Pérez de Nanclares Leal)

7. Hipotiroidismo congénito 99
(Drs. D. Rodríguez Arnao, C. Guitérrez Regidor, E. Dulín Íñiguez)

8. Hipotiroidismo adquirido 113
(Dra. A. Rodríguez Estévez)

9. Pubertad temprana. Pubarquia precoz 139
(Drs. A. Gómez-Gila, C.J. del Valle Núñez)

10. Micropene. Microorquidismo 153
(Dr. D. Yeste Fernández)

11. Medicina basada en la evidencia 175
(Dr. J.I. Emparanza Knörr)

Relación de los casos clínicos 191

PRESENTACIÓN

Es para mi un honor, tener la responsabilidad de coordinar el 13.° Curso de Postgrado en nombre de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Quiero agradecer a la junta directiva la confianza que ha depositado en mí para llevar a cabo dicho cometido. Dado el nivel científico de las ediciones previas del curso, el diseño de un programa atractivo entraña cierta complejidad. Confío en que el programa que hemos elegido sea enriquecedor para los todos los que participemos en el curso, especialmente para los alumnos.

En esta edición del curso hemos planteado algunos cambios. Quiero destacar nuestros esfuerzos dirigidos a conseguir que la edición impresa del curso se pueda entregar antes al inicio del mismo. Pensamos que de esta forma los alumnos van a estar en una situación óptima para obtener la máxima rentabilidad del curso. Así mismo, hemos hecho un ajuste minucioso del tiempo dejando un espacio de 15 minutos para que cada alumno pueda presentar y posteriormente defender un caso clínico. Pensamos que la exposición de casos clínicos y la posterior discusión de los mismos es parte fundamental del curso. Su utilidad es doble, no sólo como experiencia desde el punto de vista formativo para los alumnos, sino también por la posibilidad de aprendizaje e intercambio de conocimientos que brinda a todos los asistentes

Quiero agradecer a los alumnos su asistencia, su interés y sus aportaciones. Sin ellos, la realización de estos cursos no tendría sentido. Ellos son el futuro de esta sociedad. Así mismo, quiero agradecer a todos los ponentes y moderadores su colaboración. Soy consciente de que la mayoría tenéis las

agendas muy ocupadas y que este tipo de compromisos es un trabajo añadido; por ello, os agradezco sinceramente vuestra dedicación.

No puedo dejar de mencionar el importante lugar que ocupa el soporte de los laboratorios Pfizer para la celebración de este curso de postgrado. Especialmente quiero agradecer a Anna Doliwa, Ramón Mier y Xavier Bona su esfuerzo, buena disposición, amabilidad y gran dedicación al desarrollo del mismo. Sin su colaboración sería muy difícil llevar a cabo este curso, que sin duda alguna, nos beneficia a todos aquellos que trabajamos para la Endocrinología Pediátrica.

Por ultimo quiero agradecer al resto de los miembros de la junta directiva de la SEEP la colaboración que me han ofrecido en todo lo relativo a la coordinación del curso. Así mismo y especialmente, quiero agradecer a mis compañeros de trabajo Amaia Vela y Pedro Martul, su ayuda y apoyo de todos los días.

En otro orden de cosas confío en que tengáis tiempo para ver y cruzar el Puente Colgante de Vizcaya, inaugurado el 28 de Julio de 1893, que 103 años después ha sido declarado Monumento de la Humanidad por la UNESCO. Finalmente, os deseo a todos una feliz estancia en Santurce y que el curso sea de vuestro interés,

ITXASO RICA ETXEBARRÍA
Coordinadora del 13.° Curso de a SEEP

INTRODUCCIÓN

Un año más, es un honor redactar unas líneas de introducción en esta monografía que recoge las ponencias desarrolladas en el 13.° Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP).

Mis primeras palabras deben dirigirse a la organizadora del curso, la Dra. Itxaso Rica, pues en ella ha recaido la responsabilidad de su organización y, consiguientemente, en ella deben recaer las palabras de agradecimiento sincero por su tiempo, esfuerzo y trabajo para la SEEP. Itxaso, muchas gracias por haber asumido tal responsabilidad y efectuarla con la seriedad y el rigor que te caracteriza.

En esta ocasión, la sede de trabajo ha sido Santurce (Vizcaya). También me consta que ha sido una decisión meditada para que alumnos y profesores pudieran interactuar del modo más adecuado, con todos los medios necesarios disponibles, en un lugar excelente.

Al igual que tuve la ocasión de expresarlo en la introducción de la monografías correspondientes a los Cursos de Postgrado 11.° y 12.°, organizados por el Dr. Fernando Vargas en Elche y por la Dra. Isolina Riaño en Avilés, respectivamente, he tenido la ocasión de comprobar, y así puedo ratificarlo, que nuestra Sociedad ha consolidado ampliamente el fértil camino de una de las áreas docentes más importantes: la que se dedica a nuestros médicos más jóvenes. En efecto, la relación entre el profesorado y los alumnos no puede ser más directa y generosa.

El 13.° Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ha estado dedicado a «*Avances en Endocrinología Pediátrica*». Dos días intensos de trabajo dirigidos al desarrollo de cinco mesas redon-

das (patología hipofisaria –*Dra. Vela y Dra. González*–, repercusión en el crecimiento de algunas endocrinopatías –*Dra. Castro y Dr. Labarta*–, nuevas tecnologías aplicadas al estudio genético en Endocrinología pediátrica –*Dres. Bilbao y Pérez de Nanclares*–, patología tiroidea –Dra. *Rodríguez Arnao y Dra. Rodríguez Estévez*– y desarrollo puberal –*Dra. Gómez y Dr. Yeste*–) y una conferencia de clausura sobre «Medicina basada en la evidencia» (*Dr. Emparanza*). Todas ellas acompañadas, al final, de casos clínicos presentados por los alumnos asistentes al Curso.

Todos los alumnos pudieron interactuar con los ponentes y los presentes en la audiencia, planteando sus dudas, preguntas e inquietudes. Un modelo de trabajo espléndido que debe continuarse para mejorar la formación de los futuros pediatras endocrinólogos españoles.

Me felicito, por tanto, por la aparición de esta monografía y deseo expresar mi agradecimiento sincero a todos los profesores que, con su esfuerzo y calidad docente, han contribuido al éxito de este Curso. Muchas gracias a todos ellos. Muchas gracias, asimismo, a todos los profesionales de la compañía farmacéutica Pfizer que, con su trabajo, profesionalidad, organización y tesón, han contribuido de forma activa al magnífico resultado de este 13.° Curso de Postgrado. Muchas gracias, también, a nuestros alumnos y a nuestros enfermos, que nos estimulan diariamente a proseguir con la docencia e investigación.

JESÚS ARGENTE OLIVER
Presidente de la SEEP

1

Diabetes insípida

A. VELA DESOJO, I. RICA ETXEBARRÍA, A. AGUAYO CALCENA,
P. JIMÉNEZ HUERTAS, P. MARTUL TOBÍO

DIABETES INSÍPIDA

Es una enfermedad caracterizada por incapacidad (parcial o total) para concentrar la orina por diferentes motivos:

a) Alteración en la secreción de hormona antidiurética (ADH) (*diabetes insípida central [DIC])*
b) Defecto de la respuesta por resistencia de los túbulos renales a la acción de la ADH (*diabetes insípida nefrogénica [DIN])*.

En este capítulo nos vamos a referir exclusivamente a la diabetes insípida central (DIC).

1. Anatomía y fisiología de la hormona antidiurética

La ADH está producida en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Desde el hipotálamo, la ADH circula por los axones atravesando el infundíbulo y el tallo hipofisario llegando hasta la neurohipófisis donde se almacena como gránulos de secreción (Fig. 1). La cantidad de vasopresina almacenada puede mantener el máximo efecto antidiurético durante 7-10 días. La ADH se encuentra asociada a unas proteínas transportadoras (neurofisinas). El complejo ADH-neurofisina es sin-

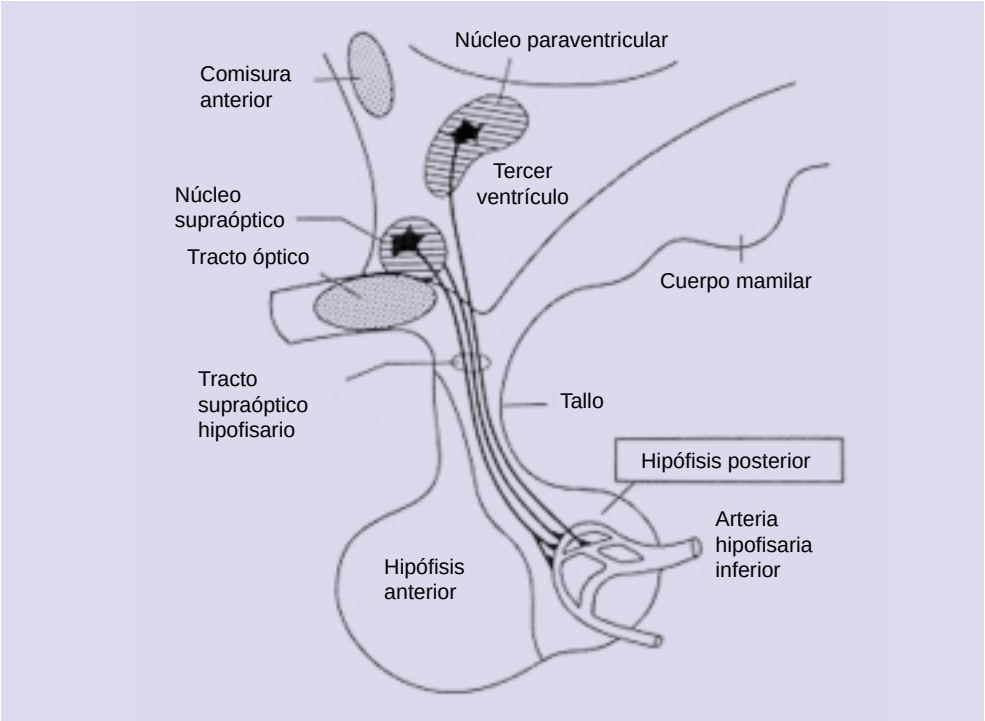


FIG. 1-. Anatomía del sistema hipotalamo-hipófisis.

tetizado a través de una prohormona formada por un péptido señal, la ADH, la neurofisina II y la glicoproteína. El gen que codifica el complejo se encuentra en el cromosoma 20 y está formado por tres exones y dos intrones. El exón 1 codifica para el péptido señal, la ADH y el extremo aminoterminal de la neurofisina II, el exón 2 codifica para la porción central de la neurofisina II y el exón 3 codifica para el extremo carboxiterminal de la neurofisina II y la glicoproteína (Fig. 2).

La ADH se libera al torrente circulatorio unido a la neurofisina por exocitosis, por un mecanismo dependiente del calcio y se distribuye de forma libre. Se metaboliza en el hígado y riñón.

La acción biológica de la ADH se produce por la interacción con los receptores V2 en la superficie basal de los túbulos colectores del riñón produciendo un aumento de la permeabilidad del agua con traslocación del canal de agua (aquoporinas). La síntesis de canales aquoporina 2 y su movimiento está regulada por la ADH. Alteraciones de los canales de agua aquoporina 2 son los responsables de las diferentes formas de diabetes insípida nefrogénica.

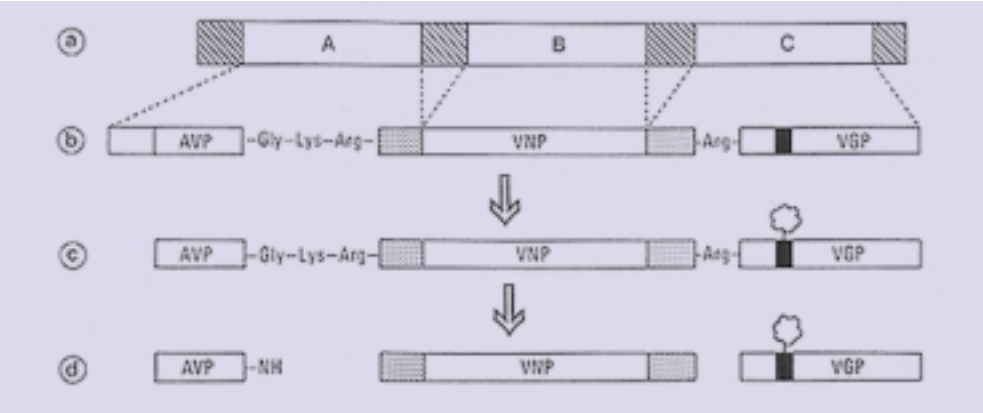


FIG. 2-. Gen que codifica el complejo vasopresina-neurofisina.

2. Regulación de la osmolaridad plasmática

Los osmorreceptores situados en el hipotálamo anterior fuera de la barrera hematoencefálica son los encargados de detectar los cambios de osmolaridad plasmática. La homeostasis de los líquidos corporales se produce gracias al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal: la ingesta del agua se regula fundamentalmente por el centro de la sed y la eliminación del agua por los riñones (un riñón maduro puede variar la concentración urinaria de 50 mosm/kg a 1.300 mosm/kg dependiendo del grado de hidratación). La capacidad máxima de eliminación de agua en el adulto es de 18 litros al día.

La osmolaridad efectiva del líquido extracelular y no la medible es el principal regulador de la liberación de ADH. Sustancias que pasan fácilmente la membrana celular (glucosa, urea…) ejercen un efecto sobre los osmorreceptores mucho menor que otras sustancias como el cloruro sódico.

Osmolaridad efectiva = Osmolaridad medida – (urea + glucosa-7,5)

La concentración de ADH comienza a incrementarse a partir de una osmolaridad plasmática de 280 mosm/kg y continua aumentando linealmente hasta al menos valores de 300 mosm/kg. Aumentos de osmolaridad de, aproximadamente, un 1% provocan aumentos de 1 pg/ml de la concentración de ADH. Por debajo de 280 mosm/kg la secreción de ADH es mínima. El rango fisiológico de ADH en plasma es entre 1 y 5 pg/ml. Cuando la osmolaridad plasmática es aproximadamente 295 mosm/kg la concentración de ADH es superior a 5 pg/ml (Fig 3).

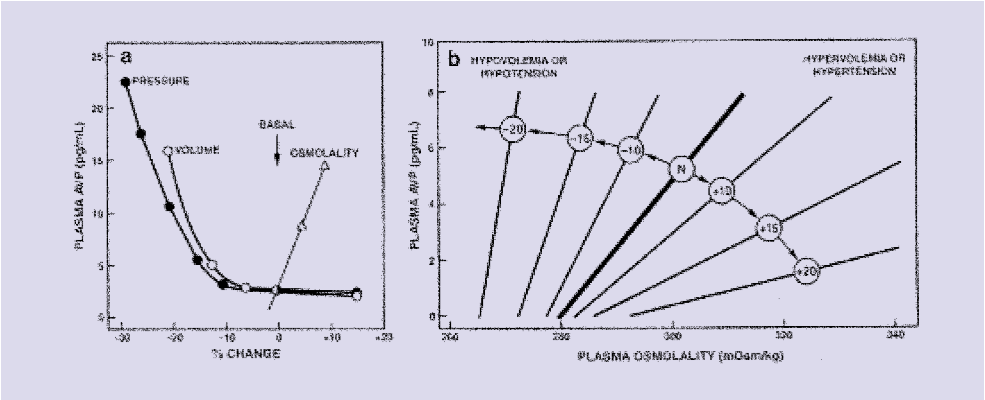


FIG. 3-. Influencia de la osmolaridad, volumen y presión en la secreción de ADH.

Los factores hemodinámicos como el volumen y la presión sanguínea también ejercen influencia en la secreción de ADH aunque su sensibilidad es menor. Es necesaria una disminución del 10-15% del volumen sanguíneo para que se produzca liberación significativa de ADH. Sin embargo, en condiciones extremas de hipovolemia, la producción de ADH es mucho mayor y con mayor efecto presor que la debida a cambios de osmolaridad.

Existen otros estímulos de la ADH como el reflejo orofaríngeo y las náuseas. La naúsea es el más potente y puede aumentar los niveles de ADH de 100 a 1.000 veces. Aquellas drogas que producen emesis también son liberadoras de ADH (apomorfina, morfina, nicotina, alcohol) y el efecto parece producirse a través de neuronas dopaminérgicas del área postrema. Por el contrario, fármacos que abolen la naúsea inhiben la secreción de ADH. También estimulan la ADH la hipoglucemia, la hipoxia, la hipercapnia, el dolor y el ejercicio intenso probablemente a través de la hipotensión o naúsea.

3. Etiopatogenia

Las causas de diabetes insípida central son numerosas (Tabla 1) y se producen por una deficiencia parcial o total de ADH. Con los nuevos métodos diagnósticos (fundamentalmente la Resonancia Nuclear Magnética [RNM] y los estudios genéticos) el porcentaje de diabetes insípida idiopática es cada vez menos frecuente aunque su porcentaje asciende a un 30-35% según las series[1].

Origen tumoral: Dentro de los tumores, el craneofaringioma es el tumor más frecuente en niños y la diabetes insípida central puede aparecer antes

TABLA 1. – Causas de diabetes insípida central

Primaria:	Idiopática Genética: autosómica dominante, recesiva, ligada al cromosoma X Malformaciones (alteración de la linea media, holoprosencefalia, displasia septoóptica…)
Secundaria:	Traumática (accidente, poscirugía) Tumoral (craneofaringioma, germinoma,) Infiltrativa (histiocitosis, sarcoidosis, leucemia) Inflamatoria (meningitis, encefalitis) Vascular (aneurismas) Autoinmune

de ser operado el tumor (aproximadamente entre el 8-35%), aunque es más frecuente postcirugía superando el 80%[2] . Los disgerminomas también son tumores del sistema nervioso central que, en ocasiones, producen diabetes insípida con o sin pubertad precoz. En la RNM puede verse claramente el tumor en el caso del craneofaringioma, haber un engrosamiento del tallo en el caso del germinoma y existen casos en los que la RNM puede ser normal aun habiendo un tumor por lo que habrá que hacer control radiólogo posterior como luego comentaremos.

Histiocitosis: La enfermedad de Hand-Schüller-Christian puede provocar diabetes insípida junto con exoftalmos y lesiones osteolíticas en calota. La diabetes insípida es la secuela endocrina más frecuente de esta enfermedad, ocurriendo en el 10-20% de todos los pacientes[3] . La búsqueda de lesiones extracraneales en estos pacientes es obligada para objetivar lesiones en otros órganos, por lo que se debe realizar otras exploraciones complementarias (Serie Ósea, Rx tórax, examen de garganta, nariz y oído y estudio de piel).

Traumatismo: Los traumatismos craneales que producen una sección o compresión del tallo hipofisario y del infundíbulo producen una diabetes insípida, pero son más frecuentes los casos de diabetes insípida postcirugía de tumores, sobre todo el craneofaringioma. La forma de presentación clínica es variable, como luego expondremos en la clínica.

Genética: Alteraciones en el gen del complejo vasopresina-neurofisina que se localiza en el cromosoma 20 pueden provocar déficit de ADH total o parcial o una reducción de la acción biológica de la misma. Aunque en la mayoría de los casos la herencia es autosómica dominante, también se han

publicado casos ligados al cromosoma X y autosómicos recesivos[4]. Recientemente se ha descrito una familia con diabetes insípida central familiar sin detectar alteración en el gen del complejo vasopresina-neurofisina[5], por lo que puede haber otro gen candidato responsable de la enfermedad. Las enfermedades genéticas son entidades relativamente raras y suponen, aproximadamente, el 5% de las causas de diabetes insípida central[6]. Se han descrito más de 35 mutaciones diferentes de diabetes insípida familiar. Casi todas las mutaciones se han encontrado en el gen de la neurofisina y en los dominios del péptido señal del gen de la vasopresina. No se han encontrado polimorfismos asintomáticos en el gen de la vasopresina.

Es importante conocer que existe una variabilidad clínica tanto ínter como intrafamiliar en presencia de la misma mutación[7,8]. Además se han descrito casos de diabetes insípida central familiar con resolución del cuadro con la edad. Típicamente son asintomáticos al nacimiento y los síntomas suelen aparecer a partir de la primera década de la vida empeorando progresivamente[9]. No es infrecuente que la RNM sea normal en estos pacientes[10] conservando el brillo hiperintenso de la neurohipófisis. Se ha postulado que la acumulación de vasopresina mutada intracelularmente provoca de forma progresiva la apoptosis de las neuronas magnocelulares provocando con el paso del tiempo el déficit total de ADH, como se ha demostrado in vitro[11].

Autoinmune: La hipofisitis está descrita dentro de un cuadro de enfermedad poliglandular o de forma aislada. Es frecuente su asociación con otros déficit hormonales[12]. El engrosamiento del tallo hipofisario y aumento del tamaño hipofisario son los signos más frecuentes, si bien la enfermedad puede presentarse sin este hallazgo por lo menos al inicio del cuadro[13]. La hipofisitis linfocítica es un proceso raro que afecta a la hipófisis con diferentes grados de intensidad. Los pacientes suelen presentan síntomas y signos secundarios a la expansión supraselar: cefalea y alteración del campo visual. Aproximadamente un cuarto de los pacientes desarrollan panhipopituitarismo.

El diagnóstico de diabetes insípida autoinmune se basa en la presencia de anticuerpos aunque no siempre se pueden detectar, quizá por desaparición de los mismos de la circulación[14].

4. Clínica

La diabetes insípida central suele debutar de forma brusca. La poliuria y la polidipsia son los síntomas fundamentales pero su intensidad es

muy variable y depende fundamentalmente del grado de déficit de ADH. Hay pacientes que excretan poco más de tres litros de orina al día y otros con déficit total de ADH que orinan hasta 18 litros diarios. La nicturia está prácticamente presente siempre, siendo este un dato fundamental en el diagnóstico diferencial con la polidipsia primaria (PP), en la que casi nunca aparece (por lo menos en fases iniciales). Algunos pacientes presentan enuresis.

Debido a la ingesta de grandes cantidades de agua se produce una menor ingesta de alimentos con la consiguiente pérdida de peso o escasa ganancia ponderal, la cual justificaría el fallo de medro en estos pacientes[15]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que salvo en las formas familiares, puede haber otros déficit hormonales hipofisarios acompañantes, siendo el de hormona de crecimiento el déficit acompañante más frecuente[16].

El centro de la sed funciona normalmente en la mayoría de los casos de diabetes insípida por lo que la deshidratación no suele ser una manifestación habitual, salvo en casos de lactantes con enfermedades intercurrentes. En estos casos hay que tener en cuenta la posibilidad de la presencia del síndrome de hipodipsia-hipernatremia.

En niños pequeños, si se les impide el acceso a los líquidos, pueden aparecer episodios de agresividad e irritabilidad y suele ser llamativa la forma compulsiva de beber con apetencia especial hacia los líquidos fríos.

La diabetes asociada a traumatismo craneal importante o poscirugía tras resección de tumores, puede presentar tres patrones diferentes de aparición[17].

1. *Diabetes insípida transitoria* (más de la mitad de los casos). Aparece en el primer día de la cirugía o del traumatismo y suele durar unos dos días. La causa es el edema y la consiguiente alteración en la liberación de ADH.
2. *Diabetes insípida permanente.* Tiene lugar también en las primeras horas tras la cirugía pero ya no se recupera. Se produce por lesión del tallo o por la destrucción de más del 90% de las células productora de ADH.
3. *La forma trifásica.* Comienza con una fase de diabetes insípida transitoria de cinco a siete días de duración, seguida por una fase asintomática o de secreción inadecuada de ADH que suele durar hasta 10 días. Esta segunda fase parece producirse por una degeneración de tejido neurohipofisario, que produce la liberación de ADH no regulada por los estímulos habituales. Posteriormente se instauraría la tercera y última fase de DI permanente.

La expresión clínica de la diabetes insípida central familiar autosómica dominante se manifiesta de forma retardada, con agravamiento progresivo y con gran variabilidad clínica en cuanto a la intensidad tanto inter como intra familiar. Aunque no se conoce el mecanismo, hay casos de diabetes insípida central familiar con remisión en la vida adulta y es importante conocerlo a la hora de hacer una buena anamnesis familiar.

El síndrome de Wolfram se trasmite con un patrón de herencia autosómico recesivo por mutación en el cromosoma 4. Consiste en un cuadro de diabetes mellitus que comienza en la primera década de la vida, atrofia óptica, sordera neurosensorial en la mayoría de los pacientes y en más de un tercio de ellos se asocia una diabetes insípida central.

Existen casos de diabetes insípida neonatal secundaria a lesiones cerebrales y también al tratamiento con litio de madres gestantes. Hay que tener en cuenta que durante la lactancia materna no suele haber clínica debido a la baja osmolaridad de la leche y los síntomas comienzan cuando se pasa a lactancia artificial.

5. Evaluación diagnóstica

Como en muchos otros procesos, la anamnesis es fundamental para el diagnóstico. Es esencial documentar el volumen de orina de 24 horas para confirmar la poliuria. Hay que indagar sobre la forma de instauración ya que si es brusca apunta más hacia una diabetes insípida central que a una polidipsia primaria. La ausencia de nicturia va más a favor del diagnóstico de polidipsia que de diabetes insípida. La existencia de rasgos psicológicos anormales es frecuente en casos de polidipsia primaria, sin embargo, la poliuria y polidipsia de una diabetes insípida pueden provocar alteraciones psicológicas. Hay que preguntar de forma directa por el antecedente familiar de poliuria sin esperar a que lo refieran espontáneamente. Hemos tenido ocasión de estudiar a una familia con diabetes insípida central familiar en la que el padre consideraba que la diuresis que presentaba, superior a 8 litros era normal. El antecedente de traumatismo craneal, alteraciones de la línea media o alteraciones morfológicas en la RNM craneal, nos orientarían hacia una diabetes insípida central.

Las pruebas diagnósticas se basan en la capacidad de reabsorción de agua del riñón tras aumentar la osmolaridad plasmática.

a. La prueba más sencilla es el **test de restricción hídrica**[6]. Existen varios protocolos pero básicamente consiste en:

1. Se pesa y explora al paciente. Se determinan los niveles de ADH, de sodio y osmolaridad plasmática, así como de osmolaridad urinaria.
2. Se monitorizará de forma horaria el peso, temperatura, presión arterial, sensación de sed y osmolaridad. La restricción hídrica se mantendrá durante un máximo de 17 horas (iniciando a la 6 de la mañana en casos graves y a las 20 h del día anterior en casos leves.
3. Se suspenderá la prueba si:

   - Pérdida de peso de más del 3 % en mayores o del 5% en pequeños.
   - Sed insoportable por parte del paciente.
   - Estabilización de la osmolaridad urinaria en tres determinaciones.
   - Osmolaridad urinaria superior a 850 mosm/kg o de 500 mosm/kg en niños menores de tres meses.
   - Osmolaridad plasmática superior a 305 mosm/kg y/o sodio superior a 148 meq/l, ya que descarta el diagnóstico de poliuria primaria.

Una vez suspendida la prueba se administrará vasopresina acuosa subcutánea (10 mU/kg). Se pide al paciente que orine cada media hora durante las dos horas siguientes a la administración de la vasopresina. Si la osmolaridad urinaria aumenta el 50% sobre la que presentaba antes de la administración, se puede establecer el diagnóstico de diabetes insípida central.

Hay unos valores «clave» para la interpretación del test de restricción hídrica (Tabla 2) sin embargo el diagnóstico diferencial entre DIC, PP o DIN puede hacerse francamente difícil debido fundamentalmente a tres causas:

TABLA 2. – Interpretación del test de restricción hídrica

	Tras dieta seca	Tras DDAVP	Diagnóstico
Osmolaridad orna (mosm/kg)	< 300	> 850	DIC
Osmolaridad orna (mosm/kg)	< 300	< 300	DIN
Osmolaridad orna (mosm/kg)	300-850	< 800	DIC,DIN,PP

DIC: diabetes insípida central, DIN: diabetes insípida nefrogénica, PP: polidipsia primaria; DDAVP: desmopresina.

1. La poliuria crónica de cualquier etiología puede provocar un lavado en la médula renal que impide la capacidad de concentración urinaria, a pesar de tener una secreción normal de ADH.
2. Los déficit incompletos de ADH mantienen parcialmente la capacidad de concentrar la orina hasta un límite en el que el diagnóstico se hace difícil.
3. Algunos pacientes con polidipsia primaria pueden presentar respuesta a la administración de desmopresina debido a que la secreción de ADH puede estar disminuída de forma secundaria a la potomanía.

b. Infusión de salino hipertónico[7] : Se puede hacer en caso de que el test de restricción hídrica no sea concluyente. Consiste en la administración de ClNa 5% infundido a 0,06 ml/kg/min durante 2 horas o hasta que la osmolaridad plasmática sea de 300 mosm/kg. Se hacen extracciones a intervalos de 30 minutos para determinar ADH y osmolaridad plasmática.

c. Niveles de ADH: Para valorar los niveles de ADH se debe conocer la osmolaridad plasmática ya que sin ella no tiene ningún valor. Es importante conocer que la ocupación por la ADH del 2,5% de los receptores produce un efecto antidiurético completo. Los niveles fisiológicos de ADH, como ya hemos comentado, se encuentran entre 1-5 pgr/ml. Hay que tener mucho cuidado a la hora de valorar los niveles de ADH.

d. RNM: Salvo en la diabetes insípida central familiar en el que el diagnóstico etiológico se basa en estudios genéticos, la realización de la RNM es mandatorio. La ausencia de la señal hiperintensa de la neurohipófisis es un signo no específico de diabetes insípida[18]. El engrosamiento del infundíbulo o del tallo hipofisario sugiere la presencia de enfermedades infiltrativas aunque tampoco es un signo específico[19]. Es importante tener en cuenta que la normalidad en la RNM no descarta patología oculta por lo que se recomienda repetir de forma anual dicha exploración para poder diagnosticar posteriormente procesos incipientes[20].

e. Si con la RNM no se llega a un diagnóstico etiológico habrá que determinar: marcadores tumorales, radiografía de cráneo y de tórax, serie ósea y anticuerpos antihipofisarios, además de hacer una valoración completa del resto de las hormonas hipofisarias en los casos que se requiera.

Es preocupante el diagnóstico erróneo y posterior tratamiento de diabetes insípida central en pacientes con polidipsia primaria por la posibilidad de provocar una hiponatremia. Por lo tanto, ante una duda diagnóstica hay que hacer un seguimiento estrecho. Los pacientes con diabetes insípida suelen tener una mayor apetencia por líquidos fríos. Mientras que los pa-

cientes con DI suelen tener los niveles de sodio en el límite alto de la normalidad, los pacientes con PP los suelen tener en límites bajos. Se pueden observar diferencias en los niveles de ácido úrico. Debido a que la ADH provoca un aumento del aclaramiento de uratos y a la moderada contracción de volumen en la diabetes insípida central, los niveles sanguíneos de ácido úrico están claramente aumentados. En pacientes con polidipsia primaria habría un aumento del aclaramiento de uratos[21] y por lo tanto, niveles disminuídos de los mismos.

TRATAMIENTO

La droga de elección en el tratamiento de la DIC es la desmopresina o DDAVP, que es un análogo sintético de la ADH (cambio de aminoácidos en posición 1 y 8) con menor efecto presor y duración más prolongada. Se puede administrar de forma oral, intranasal, parenteral y sublingual. Con la administración oral o intranasal se consigue la máxima concentración plasmática casi una hora después de la administración y la duración varía de 6 a 18 horas. El DDAVP oral tiene 20 veces menos potencia que el intranasal por lo que para hacer la equivalencia de dosis oral habrá que multiplicar por 20 la dosis intranasal. A dosis mayores se obtiene mayor efecto y de mayor duración[22].

Existe una gran variabilidad individual de respuesta al tratamiento. Los requerimientos diarios varían con la administración oral de 100 a 1.200 μg dividido en dos o tres dosis; con la administración intranasal de 2-40 μg y con la administración parenteral de 0,1-1 μg.

El problema de la administración intranasal es la variabilidad de absorción dependiendo de la forma de administración (si se hace con más o menos fuerza, si se introduce más o menos la cánula de administración…) y estado de la mucosa nasal (en situaciones de rinitis o aumento de mucosidad la absorción es claramente menor) por lo que la forma oral se ha convertido en la vía de administración ideal en la infancia[22].

El riesgo de hiponatremia dilucional es raro salvo en lactantes o en pacientes con adipsia o hipodipsia a los que se administre agua de forma innecesaria y sin control, pero hay que tenerlo en cuenta. Por ello se aconseja comenzar con una dosis pequeña de DDAVP e ir aumentándola según las necesidades[23]. Es una droga bastante segura pero se han descrito efectos secundarios[24] que tanto el médico prescriptor como la familia debe conocer. Es esencial educar a los pacientes y familias sobre los signos y síntomas de

intoxicación acuosa y los requerimientos mínimos de líquidos en cada paciente.

Salvo en las diabetes insípidas transitorias poscirugía, el tratamiento es de por vida y la dosis se irá modificando según las necesidades. Es importante, una vez que conozcamos a la familia y podamos confiar en ella, permitir el cambio de dosis explicando los problemas que pueden aparecer si se abusa de la medicación, para una mejor calidad de vida.

En pacientes muy pequeños puede ser necesario emplear la vía parenteral por lo que será necesario controlar el sodio plasmático de forma estrecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang LC, Cohen ME, Duffner PK. Etiologies of central diabetes insipidus in children. *Pediatr Neurol* 1994; 11:273-277
2. Larijani B, Bastanhagh MH, Pajouhi M, Shadab FK, Vasigh A, Agakhani S. Presentation and outcome of 93 cases of craneopharyngioma. *Eur J Cancer Care* 2003; 13:11-15
3. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, Gadner H. Central Diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:594-599.
4. Chritensen JH, Siggaard C, Corydon TJ, Robertson GL, Gregersen N, Bolund L, Rittig S. Differencial celular handing of defective arginine vasopresssin (AVP) prohormones in cells expresing mutations of the AVP gene associated with autosomal dominant and recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4521-4531
5. Ye L, Li X, Chen Y, Sun H, Wang W, Su T, Jiang L, Cui B, Ning G. Autosomal Dominant Neurohypophyseal Diabetes Insipidus with Linkage to Chromosome 20p13 but without mutation in the AVP-NPII Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4388-4393.
6. Baylis PH, Cheetham T. Diabetes insipidus. *Arch Dis Child* 1998; 79:84-89.
7. Davies JH, Penney M, Abbes AP, Engel H, Gregory JW. Clinical Features, Diagnosis and Molecular Studies of Familial Central Diabetes Insipidus. *Horm Res* 2005; 64:231-237.
8. Repaske D, Medlej R, Gültekin EK, Krishnamani MRS, Halaby G, Findling JW, Phillips III JA. Heterogeneity in Clinical Manifestation of Autosomal Dominant Neurohypophyseal Diabetes Insipidus Caused by Mutation Encoding Ala-Val in the Signal Peptide of the Arginine Vasopressin/NeurophysinII/Copeptin Precursor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; vol 82, nº1: 51-56.
9. Elias P, Elias L, Torres N, Moreira AC, Antunes-Rodrigues J, Castro M. Progressive decline of vasopressin secretion in familial autosomal dominat neurohypophyseal diabetes insipidus presenting a novel mutation in the vasopressin-neurophysin II gene. *Clinical Endocrinology* 2003; 59:511-518.
10. Mahoney CP, Weinberger E, Bryant C, Ito M, Jameson JL, Ito M. Effects of aging on vasopresin production in a kindred with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due the deltaE47 neurophysin mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:870-870.

11. Davies J, Murphy D. Autophagy in hypothalamic neurones of rats expressing a familial neurohypophyseal diabetes insipidus transgene. *J Neuroendocrinol* 2002; 14:629-637
12. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I, Yamabe H. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993; 329: 683-689.
13. Weimann E, Mölenkamp G, Böhles HJ. Diabetes insipidus due to hypophysitis. *Horm Res* 1997; 47:81-84.
14. Scherbaum WA, Czernikhow P, Bottazzo GF, Doniach D. Diabetes insipidus in children. A possible autoinmune type with vasopresin cell antibodies. *J. Pediatr* 1985; 107:922-925.
15. Nijenhuis M, van den Akker EL, Zalm R, Franken AA, Abbes AP, Engel H, de Wied D, Burbach JP. Familial neurohypophysial diabetes insipidus in a large Dutch kindred: effect of the onset of diabetes on growth in children and cell biological defects of the mutant vasopressin prohormone. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3410-3420.
16. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current Perspective on the Pathogenesis of Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 18:631-645.
17. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Torney W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(3):371-7.
18. Maghnie M, Sommaruga MG, Beluffi G, Severi F. Role of MR imaging in the evaluation of the functional status of the posterior pituitary gland: the view of the pediatric endocrinologist. *Am J Neuroradiol* 1993; 14:1443-1445
19. Czernichow P, Garel C, Leger J. Thickened Pituitary Stalk on Magnetic Resonance Imaging in Children with Central Diabetes insipidus. *Horm Res* 2000; 53(sup 3):61-64.
20. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol*, 2005; 35:1045-1055.
21. Decaux G, Prospert F, Namias E et al. Hyperuricemia as a clue for central diabetes insipidus (lack of VI effect) in the differential diagnosis of polydipsia. *Am J Med* 1997; 103:376-382.
22. Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T, Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in Central Diabetes Insipidus: Adverse effects and Clinical Considerations. *Ped Endocrinol Rev* 2004; 2 (Sup 1):115-123.
23. Decaux G, Prospert F, Namias B et al. Hyperuricemia as a clue for central diabetes insípidus (lack of V1 effect) in the differencial diagnosis of polidipsia. *Am J Med* 1997; 103:376-382.
24. Boulgourdjian EM, Martinez AS, Ropelato MG, Heinrich JJ, Bergada C. Oral desmopressin treatment of central diabetes insipidus in children. *Acta Paediatr* 1997; 86:752-757.
25. Thumfart J, Roehr CC, Kapelari K, Querfeld U, Eggert P, Müller D. Desmopressin associated symptomatic hyponatremic hypervolemia in children. Are there predictive factors?. *J Urology* 2005; 174,294-298.
26. Toumba M, Stanhope R. Morbility and mortality associated with vasopressin analogue treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 19(3):197-201.

2

Panhipopituitarismo

I. GONZÁLEZ CASADO, M. ORIO HERNÁNDEZ, C. BEZANILLA LÓPEZ,
R. GRACIA BOUTHELIER

INTRODUCCIÓN

El hipopituitarismo es un síndrome clínico, resultante de la deficiencia de una o varias hormonas anterohipofisarias por afectación de la hipófisis o del hipotálamo. Si se asocian varios déficit de hormonas anterohipofisarias se denomina deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, déficit hipofisario múltiple o también *panhipopituitarismo*.

La etiología del hipopituitarismo es múltiple. La resonancia magnética nuclear (RMN) es la técnica idónea para evaluar la anatomía del área hipotálamo-hipofisaria y nos permite diagnosticar estos trastornos, encontrando un variable espectro lesional de la adenohipófisis con reducción del tamaño de la misma, defecto de visualización del tallo distal y neurohipófisis ectópica.

Por tanto, el diagnóstico de sospecha es clínico y debe confirmarse mediante determinaciones hormonales y estudio de RNM, lo cual permitirá un diagnóstico y tratamiento temprano.

CASUÍSTICA

Hemos recogido los casos vistos en nuestro Servicio de Endocrinología Infantil durante los últimos años. Son 29 pacientes, 15 de ellos del sexo femenino (51,7%) y 14 del sexo masculino (48,3%). Las edad media en el mo-

mento actual de 12,06 ± 6 años, con una edad mínima de un año y máxima de 20 años. La edad media al diagnóstico ha sido de 5,45 ± 4,5 años (entre 1 mes y 14,5 años).

El motivo de consulta fue por: talla baja en 16 pacientes (un 55,2%), cirugía craneal por tumoración en 6 (20,7%), micropene con criptorquidia en 3 (10,3%), colestasis neonatal (en uno también con hipoglucemia) en 3 (10,3%) y displasia septoóptica en un paciente (3,4%). Es decir, el motivo más frecuente de consulta, en más de la mitad de los casos, ha sido por talla baja.

Los hallazgos de la RNM en 22 pacientes han revelado hipoplasia hipofisaria con tallo interrumpido y neurohipófisis ectópica; en un caso displasia septoóptica y en los seis casos restantes los hallazgos de la cirugía por tumoración craneal.

Déficit hormonales existentes: en 9 casos sólo existe déficit de GH (31% de los casos), en 5 casos déficit de GH más TSH (17,2%), en un caso déficit de GH más ACTH (3,4%), en dos casos déficit de GH + TSH + ACTH (6,9%), y en 12 casos (41,4%) déficit de todas las hormonas (GH + TSH + ACTH + FSH/LH). Es decir, lo más frecuente ha sido encontrar los cuatro déficit hormonales asociados, aunque estos hayan aparecido de manera progresiva.

El tratamiento sustitutivo ha sido el correspondiente a los déficit hormonales encontrados, siendo por tanto lo más frecuente (en 12 casos, que equivale al 41,4%) la sustitución combinada de GH, hormonas tiroideas, corticoides y hormonas sexuales. En segundo lugar de frecuencia ha sido la sustitución de GH sólo (31%) y en tercer lugar la sustitución de GH más función tiroidea más corticoides (en 20,6%).

ETIOLOGÍA

Los síndromes de deficiencia hormonal anterohipofisaria o hipopituitarismos pueden ser aislados o múltiples. Los déficit aislados presentan un solo déficit hormonal, que habitualmente corresponde a la hormona de crecimiento (GH), mientras que los déficit múltiples asocian distintos déficit de hormonas anterohipofisarias, lo que se denomina deficiencia combinada de hormonas hipofisarias o panhipopituitarismo. El hipopituitarismo puede manifestarse en el recién nacido si las causas son genéticas, o en la infancia-adolescencia si la causa es adquirida o en caso de alteraciones congénitas que se manifiestan tardíamente.

En la tabla 1 exponemos la etiología del hipopituitarismo:

TABLA 1

1. Causas genéticas

a. *Disfunción hipofisaria congénita:*
   — aplasia/hipoplasia de hipófisis
   — hipófisis ectópica
   — síndrome de silla turca vacía
   — anomalías del desarrollo craneo-facial: anencefalia, holoprosencefalia, displasia septoóptica, anomalías en la línea media, síndromes característicos que asocian alteración de línea media (síndrome EEC, síndrome de Aarskog, síndrome de Rieger…)

b. *Trastornos hereditarios* asociados a insuficiencia hipofisaria:
   — mutaciones de los factores de transcripción que intervienen en el desarrollo y diferenciación de las células hipofisarias: **PROP1, PIT1, HESX1, LHX3.**
   — síndromes que asocian déficit hormonal hipofisario: síndrome de Lawrence-Moon-Bield, de Prader-Willi, de Kallmann,

2. Causas adquiridas

— Traumática: resección quirúrgica, radioterapia, traumatismos craneales.
— Infiltrativa o inflamatoria: hipofisitis primaria (linfocítica, granulomatosa, xantomatosa), hipofisitis secundaria (sarcoidosis, histiocitosis X, infecciones…), hemocromatosis.
— Infecciones: tuberculosis, *Pneumocystis carinii*, hongos…
— Vascular: aneurisma, apoplejía, diabetes, hipotensión, arteritis, drepanocitosis…
— Neoplásica: adenoma hipofisario, masa paraselar (germinoma, ependimoma, glioma, quiste de Rathke…), craneofaringioma, hamartoma hipotalámico, metástasis, neoplasias hematológicas malignas (leucemia, linfoma);
— Funcional: nutricionales (malnutrición, restricción calórica), ejercicio físico excesivo, enfermedad grave, hormonal (hiperprolactinemia, hipotiroidismo, ..)
— Fármacos: esteroides anabolizantes, exceso de glucocorticoides, estrógenos, exceso de hormona tiroidea, agonistas de hormona liberadora de gonadotrofinas…

3. Hipopituitarismo Idiopático

Vamos a comentar aparte los hipopituitarismos por causas genéticas, los asociados a traumatismos craneales, los idiopáticos y los asociados a colestasis neonatal, por la peculiaridad de estos.

Hipopituitarismos de causas genéticas

La ontogénesis de la hipófisis requiere de la interacción de diversos factores de transcripción entre los que destacan: PIT1, PROP1, HESX1, LHX3, LHX4, PITX1, PITX2, TPIT y SOX3. Estas proteínas nucleares actúan en conjunción con otros factores para regular la diferenciación y el desarrollo de las células hipofisarias desde el esbozo inicial procedente del ectodermo oral, denominado bolsa de Rathke, hasta la hipófisis anterior. Cualquier mutación de los genes que los codifican determinaría, por tanto, déficit hormonales hipofisarios únicos o múltiples. De todas las mutaciones, la del PROP1 es la más frecuentemente descrita.

En lo que respecta a la neurohipófisis ectópica, como hallazgo encontrado en muchos de estos pacientes, no se ha encontrado una explicación dependiente de mutaciones a estos niveles.

Gen PIT1

Se puede denominar PIT1 *(Pituitary-specific Transcription factor 1)*, POU1F1 (deriva del complejo *Pit1-Oct1-Unc86 transcription factor 1*, que engloba los tres primeros factores transcripcionales hipofisarios encontrados en mamíferos) o GHF1 *(Growth Hormone Factor 1)*. Está codificado por un gen de 6 exones en la región 3p11 y resulta necesario para la transcripción de los genes de la hormona de crecimiento (GH) y la prolactina (PRL). También regula la expresión de los genes que codifican la TSH en relación con el estimulo de la TRH.

La mutación de este gen determina deficiencia pituitaria múltiple para GH, TSH y prolactina que se manifiesta precozmente. La hipófisis anterior suele encontrarse pequeña.

Gen PROP1

Su nombre viene de PROPHET of PIT1 (PROP1). Está codificado por un gen de 3 exones localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q).

PROP1 y PIT1 funcionan secuencialmente en la misma dirección para estimular la diferenciación y proliferación de cuatro líneas celulares hipofisarias: gonadotropa, lactotropa, somatotropa y tirotropa.

Se han descrito, hasta el momento, algo más de 15 variantes alélicas asociadas a déficit hormonales adenohipofisarios múltiples.

Aunque la expresión fenotípica es heterogénea y no se ha encontrado ninguna correlación genotipo-fenotipo, las mutaciones a este nivel se caracterizan, por:

— Hipocrecimiento en todos los casos, por deficiencia o insensibilidad a la GH.
— Es frecuente el hipogonadismo hipogonadotropo (por déficit de FSH/LH).
— En un tercio de los casos aparece deficiencia de ACTH tardía (a los 40 o más años de edad), con excepción de unos pocos casos entre los 9 y 30 años de edad.
— Deficiencia de TSH que se pone de manifiesto progresivamente y en casi todos los casos antes de los 20 años.

Esta heterogeneidad fenotípica no está sólo limitada a variaciones en el comienzo de los déficit hormonales sino también a la morfología de la hipófisis anterior, ya que ésta puede ser hipoplásica o, a veces, ser muy grande, característica también presente en algunas mutaciones del gen LHX3.

Gen HESX1

Se puede denominar HESX1 *(HomeoboX gene expressed in Embrionic Stem cells)* o RPX *(Rathke Pouch Homeobox)*. Está codificado por un gen de 4 exones localizado en la región 3p21. Actúa como represor de genes promotores como el PIT1 y resulta necesario para el desarrollo de la hipófisis anterior y de los nervios ópticos.

Las mutaciones encontradas hasta el momento son: ARG160CYS (en relación con la displasia septoóptica), SER170LEU (displasia septoóptica), THR181ALA (deficiencia de GH), 2-BP-INS-306AG (displasia septoóptica), ILE26THR (deficiencia hormonal múltiple).

GenLHX3

Las mutaciones de este gen dan lugar a todos los déficit hormonales anterohipofisarios, salvo el de la ACTH.

Hipopituitarismo por traumatismos craneales

Los traumatismos craneales son una causa infrecuente de hipopituitarismo en la infancia. Debido a que los pacientes fallecen o a que las manifestaciones clínicas pueden tardar meses e incluso años en manifestarse, es difícil atribuir la insuficiencia hipofisaria al traumatismo. Su escasa frecuencia contrasta con los hallazgos autópsicos de pacientes adultos que fallecen por traumatismos craneales, donde se suele encontrar lesiones hipofisarias en un 16-34% y lesiones hipotalámicas en un 42%.

Los *mecanismos patogénicos* incluyen: compresión de la hipófisis o del hipotálamo por edema y fracturas, necrosis isquémica de la hipófisis por sección del tallo (hecho que aparece en un tercio de los casos), o vasoespasmo traumático. También se puede producir hipopituitarismo por traumatismo neuroquirúrgico yatrogénico.

A causa de la peculiar vascularización de la hipófisis, las células de la adenohipófisis que están localizadas por debajo de la cápsula, reciben sangre arterial desde la cápsula, pero no de los sistemas de venas portales. Estas células y las que están localizadas en una pequeña área cerca del lóbulo posterior son las únicas células supervivientes en caso de necrosis pura del lóbulo anterior. Los vasos portales pueden regenerarse y crecer hacia las partes supervivientes del lóbulo anterior permitiendo cierta revascularización y «repoblación» celular, con cierta recuperación de la deficiencia hormonal, que es rara y además requiere tiempo.

Los pacientes que sufren un TCE pueden presentar *manifestaciones clínicas* de hipopituitarismo en el período postraumático inmediato, pero éste puede aparecer incluso varios meses o años después, independientemente del mecanismo desencadenante del traumatismo, con o sin afectación de la base del cráneo. Las manifestaciones clínicas son variadas, dependiendo de los déficit hormonales afectados, de la edad del paciente y del grado de lesión existente. Los déficit más frecuentemente hallados suelen ser de GH en la infancia, con detención del crecimiento, mientras que en los adultos la principal manifestación es la de un hipogonadismo por déficit de gonadotropinas. Parece ser que las células gonadotropas son las más frágiles, afectándose en el 100% de los casos, aunque dicho déficit no se diagnostique en la infancia. Los déficit de ACTH y de TSH son los últimos en presentarse, debido a que son las células adenohipofisarias más resistentes. También el traumatismo craneal puede alterar el control hipotalámico de la prolactina, originando hiperprolactinemia, que no se suele manifestar en la infancia, pero está descrito hasta en un 47,7% de los adultos.

La *diabetes insípida* aparece en un 30-40% de los hipopituitarismos postraumáticos, siendo el trastorno endocrinológico más frecuente, con especial riesgo cuando existen fracturas temporoparietales y con fractura de la base del cráneo y de la silla turca. Suele aparecer entre el quinto y el décimo día del traumatismo y suele ser transitoria debido a la reabsorción del edema o a la regeneración de neuronas de la porción más alta del tallo hipofisario. La formación de un lóbulo posterior ectópico preserva la homeostasis del agua, mientras que su ausencia da lugar a una diabetes insípida permanente, indicando la existencia de un daño hipotalámico.

No existe unanimidad acerca de las características e intensidad del TCE y su correlación con la lesión hipofisaria. Aunque generalmente se asocian con traumatismos severos con pérdida de conocimiento, también se han descrito casos de hipopituitarismo después de traumatismos leves, sin pérdida de conocimiento ni déficit neurológicos.

El grado de insuficiencia hipofisaria suele estar relacionado con la gravedad del traumatismo craneal. Pero, como hemos dicho, esto no siempre es así y se han descrito casos de niños con hipopituitarismo postraumático después de traumatismos craneales menores sin fractura de la base del cráneo y sin pérdida de conocimiento, ni diabetes insípida. Esto, unido a que las manifestaciones clínicas pueden aparecer mucho tiempo después del TCE, hace que muchos casos pueden pasar desapercibidos e infradiagnosticarse, pudiendo ser diagnosticados de hipopituitarismos idiopáticos si no se indaga en la anamnesis y se presta atención a la historia de TCE.

El examen por RNM del área hipotálamo-hipofisaria permite un diagnóstico más precoz y una definición de las lesiones anatómicas.

En los pacientes con daño cerebral moderado/severo tras un traumatismo craneoencefálico, hay que evaluar la función hipofisaria evolutivamente, especialmente en aquellos de mayor riesgo: daño cerebral difuso o con insulto hipóxico o en tratamiento con sustancias hipotensoras y, sobre todo, en fracturas de la base del cráneo o asociadas a diabetes insípida. Es muy importante, en estos pacientes de riesgo, vigilar durante la infancia/adolescencia la posible aparición de retraso del crecimiento, hipogonadismo, hipotiroidismo y crisis adrenal, en vistas a diagnosticar de manera precoz la existencia de hipopituitarismo y poder realizar un tratamiento adecuado lo más temprano posible.

Hipopituitarismo idiopático

Es de etiología desconocida y puede presentarse con déficit aislado de GH o asociado a déficit hormonales múltiples de hormonas hipofisarias. A

menudo existen antecedentes obstétricos de parto distócico, de nalgas, de sufrimiento fetal de sangrado vaginal o fórceps. Puede manifestarse en cualquier momento de la infancia y con diversos grados de intensidad y duración. La RNM del área hipotálamo-hipofisaria permite diferenciar estos cuadros de los asociados a malformaciones o secundarios. Hoy en día, las aportaciones de la biología molecular permiten establecer que una proporción de casos esporádicos e idiopáticos pueden tener una base genética. Muchos de estos casos, etiquetados de idiopáticos, podrían tener su etiopatogenia en un traumatismo craneal sufrido en periodo perinatal.

Hipopituitarismo asociado a colestasis

Han sido numerosos los casos publicados de panhipopituitarismo asociado a colestasis. Aunque el mecanismo patogénico que explica el fenómeno colestático no está aclarado aún, se mantiene la hipótesis de la necesidad de hormonas «tróficas» para la madurez enzimática del hígado. La precocidad en el diagnóstico y tratamiento resultan esenciales desde un punto de vista pronóstico, no sólo por los efectos perjudiciales de la hipoglucemia recurrente, sino también por la posible evolución hacia cirrosis hepática a largo plazo.

Aunque se considera excepcional que una colestasis sea secundaria al déficit hormonal de un hipopituitarismo, sí sucede que, a la inversa, un hipopituitarismo congénito frecuentemente puede cursar con colestasis.

Existen diversas teorías patogénicas para explicar la disfunción hepática en forma de colestasis que acontece en muchos de estos pacientes. La mayor parte de los estudios experimentales sugieren que la deficiencia de cortisol y/o GH determina un retraso en la maduración de la síntesis y transporte de ácidos biliares, así como de la estructura y/o funcionalidad del citoesqueleto hepatocitario. Por otra parte, aunque el hipotiroidismo es causa de hiperbilirrubinemia, ésta es generalmente indirecta y, por tanto, no se considera que justifique la asociación hipopituitarismo-colestasis. Con respecto al papel del sistema ACTH-cortisol, sólo se ha documentado un caso de insuficiencia adrenal primaria que cursó con colestasis.

La causa del hipopituitarismo congénito permanece no aclarada en muchos de estos casos, si bien se ha descrito con frecuencia la asociación con malformaciones craneofaciales. Algunas series recogen una alta incidencia de displasias septoópticas en niños con hipopituitarismo, advirtiéndose de la necesidad de buscar en estos niños hipoplasia del nervio óptico. De igual

forma, varias referencias aportan la posibilidad de que casos de displasia septoóptica desarrollen hipopituitarismo en su evolución, siendo el déficit de GH la alteración hormonal más frecuentemente encontrada. Otras alteraciones craneofaciales y neurológicas han sido también descritas en asociación con hipopituitarismo.

Desde el punto de vista clínico, la hipoglucemia recurrente es, a menudo, el primer síntoma y el más frecuentemente señalado, mientras que no es constante la presencia de micropene. Es interesante comentar la gran variabilidad de presentación de colestasis en las distintas casuísticas encontradas aunque supera, en todas ellas, el 1/3 de los casos. Su asociación con hipoglucemia recurrente debe constituir un dato muy evocador de esta patología. Por otra parte, es habitual, cuando existe disfunción hepática, encontrar hepatomegalia.

La RMN es la técnica de elección para confirmar la enfermedad y buscar las posibles asociaciones cerebrales y craneofaciales tan frecuentemente descritas. Es frecuente encontrar una hipófisis posterior ectópica por fallo en la migración y falta de fusión entre adenohipófisis y neurohipófisis.

El diagnóstico basado en las determinaciones hormonales debe ser prudente. No puede descartarse definitivamente esta entidad en ausencia de alteraciones hormonales, más aún, habiéndose constatado en varias referencias la posibilidad de que éstas puedan presentarse progresivamente. Por otra parte, también la interpretación de los resultados debe ser prudente ya que una TSH normal es inapropiada ante una T4 baja o límite pues indicaría fallo compensatorio parcial. En este sentido, también se ha referido la importancia de considerar inapropiados una IGF-1 y cortisol en los límites bajos de la normalidad ante un caso de hipoglucemia neonatal persistente.

Con la terapia hormonal sustitutiva es posible revertir la colestasis y normalizar la función hepática, si bien la prontitud en el diagnóstico y el tratamiento constituye un factor fundamental en la rapidez de dicha resolución y en evitar la fibrosis hepática a largo plazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al igual que la etiología, los signos y síntomas clínicos del hipopituitarismo son muy variados y dependen de varios factores.

En la insuficiencia hipofisaria *adquirida*, la clínica depende del grado de déficit hormonal, del número de hormonas alteradas y de la rapidez de inicio del cuadro clínico.

En las formas *congénitas*, cuanto más precoz es la edad de inicio, más graves son las manifestaciones clínicas. En los trastornos por compresión, inflamatorios, vasculares, irradiación y diversas agresiones, es variable la respuesta de las distintas estirpes de células anterohipofisarias. La disminución de la reserva hormonal suele comenzar por la GH, siendo más resistentes las células corticotropas y tirotropas. El déficit de prolactina es muy raro. Las manifestaciones clínicas dependen de la hormona trófica alterada:

a) Déficit de hormona de crecimiento (GH)

Las manifestaciones clínicas del déficit de GH en la infancia dependen de la edad de comienzo.

En las formas *congénitas*, el recién nacido suele presentar una longitud normal al nacer y lo más característico suele ser la hipoglucemia, asociada o no a micropene en el caso de varón con déficit asociado de gonadotropinas. Posteriormente aparece disminución de la velocidad de crecimiento a partir de los 6-12 meses de edad, situando a estos niños por debajo del percentil 3 de talla. Durante la infancia, el déficit de GH en general se manifiesta por talla baja, con disminución de la velocidad de crecimiento y retraso de la edad ósea y, generalmente, con acúmulo de grasa abdominal.

Las causas de déficit de GH en la infancia pueden ser:

— Congénitas: asociadas a mutaciones del gen de GH, mutaciones de los factores de transcripción (PIT1, PROP1,...), mutaciones del receptor de la GH, mutaciones del receptor de la GHRH, o asociadas a malformaciones como aplasia o hipoplasia hipofisaria o malformaciones de la línea media.
— Adquiridas: tumores hipotalámicos o hipofisarios, radiación craneal, traumatismos, procesos infecciosos.

Ante la sospecha de déficit de GH basada en los datos clínicos y auxológicos, para el diagnóstico hay que realizar determinaciones hormonales de GH tras estímulos, determinación de IGF1 e IGFBP3, si es necesario estudio de secreción nocturna de GH, y, ante la sospecha de déficit genético de GH, realizar los estudios moleculares oportunos. En todos los casos hay que realizar RNM craneal.

b) Déficit de gonadotropinas

Las manifestaciones clínicas del déficit de gonadotropinas son difíciles de establecer en la infancia, pero en la adolescencia dan lugar a un hipogo-

nadismo hipogonadotropo con ausencia del desarrollo sexual o desarrollo incompleto del mismo. El hábito de estos pacientes es eunucoide, por la falta adecuada del cierre epifisario. En los varones, el volumen testicular suele ser inferior a 3 cc de Prader, con ausencia de rugosidades en las bolsas escrotales, pene pequeño y ausencia de vello púbico y facial. En las mujeres, no se produce un adecuado desarrollo mamario y existe amenorrea primaria.

El diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotropo se establece realizando un test de LHRH, que mostrará disminución de gonadotropinas tanto basales como tras estímulo, con disminución de esteroides sexuales. También se puede realizar un estudio de la secreción espontánea de gonadotropinas en 24 horas.

c) Déficit de ACTH

Las manifestaciones clínicas del déficit de ACTH se caracterizan por la existencia de debilidad, cansancio, hipotensión arterial ortostática, náuseas, vómitos, dolor abdominal y en caso extremo, si la insuficiencia hipofisaria es aguda, shock que puede amenazar la vida del paciente. Si el déficit de ACTH ocurre de manera gradual, las manifestaciones clínicas son más insidiosas. A diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Addison (insuficiencia adrenal primaria), la piel está pálida y no hiperpigmentada.

A nivel analítico puede aparecer hiponatremia con niveles de potasio normales, puesto que la secreción de aldosterona es normal o está escasamente alterada (ya que la secreción de la aldosterona depende además de la ACTH de otros factores, sobre todo del sistema renina-angiotensina), con tendencia a la hipoglucemia y anemia normocrómica - normocítica y eosinofilia.

El diagnóstico se confirma por determinaciones hormonales con niveles disminuídos de cortisol y de ACTH basales y disminución del cortisol libre urinario.

Sin embargo en el déficit parcial de ACTH, el nivel de cortisol basal es normal y puede aparecer una insuficiencia adrenal cuando por una enfermedad intercurrente o un acto quirúrgico la secreción de ACTH no puede aumentar.

d) Déficit de TSH:

Las manifestaciones clínicas del déficit de TSH se caracterizan por intolerancia al frío, astenia, somnolencia, estreñimiento, bradicardia, piel seca

y bradipsiquia. Estas manifestaciones son las propias de un hipotiroidismo primario sin bocio, pero la sintomatología suele ser menos intensa en el déficit de TSH.

Ante la sospecha de un déficit de TSH se debe realizar la determinación basal de TSH y tras estímulo con TRH.

e) Déficit de prolactina

El déficit de prolactina es muy difícil de diagnosticar en la infancia. Ante toda situación de talla baja extrema en la infancia, es necesario determinar junto con la GH, la TSH y la prolactina, por si se trata mutaciones de los genes PIT1 o PROP1.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha del hipopituitarismo es clínico y debe confirmarse mediante determinaciones hormonales, estudios moleculares cuando sea oportuno y estudio de RNM, lo cual permitirá un diagnóstico y un tratamiento precoz.

Los hallazgos en la RNM obtenidos en los pacientes con panhipopituitarismos son muy característicos y consisten en una silla turca pequeña, lóbulo anterior hipofisario pequeño (hipoplásico o aplásico), ausencia de visualización del tallo hipofisario, al menos en su porción distal, con aparición de un pequeño nódulo hiperintenso en el tuber u origen del tallo y ausencia de hiperseñal en la región de la neurohipófisis (Fig. 1).

TRATAMIENTO

El tratamiento del panhipopituitarismo será el de todos y cada uno de los déficit hormonales alterados:

a) Déficit de GH:

El tratamiento se realiza con hormona de crecimiento biosintética, vía subcutánea, diariamente, a una dosis de 0,5-0,7 UI/Kg/semana o 3 UI/m^2/día, lo que equivale a 0,166-0,233 mg/kg/semana. El déficit de GH por hipopituitarismo de cualquier causa, entra dentro de las indicaciones de tratamiento con GH admitidas internacionalmente.

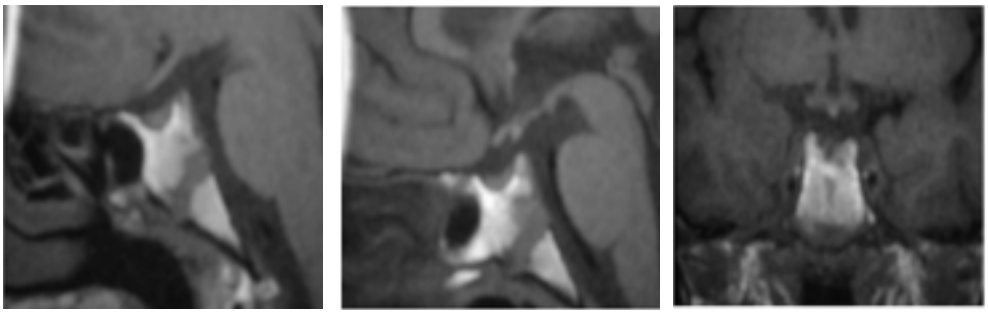


FIG. 1-. Se puede objetivar una silla turca pequeña, con adenohipófisis hipoplásica y ausencia de tallo hipofisario, del que únicamente permanece un muñón proximal con una pequeña hiperintensidad, que podría corresponder al asentamiento de la neurohipófisis (de localización normal).

b) Déficit de gonadotropinas:

En los varones, el déficit de gonadotropinas debe ser tratado hacia los 12 años de edad, salvo que exista déficit asociado de GH en el que está indicado demorar el tratamiento con testosterona para mejorar la talla definitiva. Existe amplia experiencia en el uso de ésteres de testosterona, administrados vía intramuscular cada 3-4 semanas, usando dosis progresivas. En adultos si se quiere inducir fertilidad o en niños para aumentar el volumen testicular, se puede administrar gonadotropinas varias inyecciones a la semana, pero es un tratamiento largo, costoso y complejo. En niñas el tratamiento del hipogonadismo se realiza con estrógenos vía oral a dosis paulatinamente crecientes.

c) Déficit de ACTH:

El tratamiento consiste en la administración de hidrocortisona, dependiendo de la situación clínica. Así, en situaciones de estrés y en insuficiencia suprarrenal aguda, el tratamiento se realiza con glucocorticoides vía parenteral en dosis de 50 mg de hidrocortisona para los niños pequeños y 100 mg para los mayores, dosis que se repite cada 4-6 horas durante las primeras 24-48 horas. Posteriormente se pasa a dosis de mantenimiento con hidrocortisona vía oral de 10-12 mg/m^2 de superficie corporal, en 2-3 tomas al día. Debe tenerse en cuenta que ante cualquier accidente, traumatismo, fiebre o estrés, se debe triplicar la dosis de hidrocortisona y, en caso de intolerancia digestiva, se debe administrar vía parenteral. No es necesaria la administración de mineralocorticoides, como ya hemos comentado.

d) Déficit de TSH:

El tratamiento consiste en la administración de levotiroxina sódica, generalmente a menos dosis que en el hipotiroidismo primario, a razón de de 8-10 mcg/Kg/día y algo menos en niños mayores (3-4 mcg/kg), en una sola dosis, vía oral. El tratamiento con corticoides debe realizarse antes que el tratamiento con hormona tiroidea, puesto que en los pacientes con hipotiroidismo y ante situaciones de estrés, esta última aumenta las necesidades de glucocorticoides.

Por consiguiente, es muy importante el diagnóstico precoz del hipopituitarismo, basándose en los hallazgos clínicos y en las determinaciones hormonales, confirmándolo mediante RNM o estudios moleculares. Esto nos permitirá un tratamiento precoz y una evolución favorable en el pronóstico de los pacientes con esta afección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano, Gracia Bouthelier R, Rodriguez Hierro F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª edición, ed. Doyma, 2000.
2. Barbeau C, Jouret B, Gallegos D, Sevely A, Manelfe C, Pliver I, Pienkowski C, Tauber MT, Rochiccioli P. Pituitary stalk transection syndrome. *Arch Pediatr* 1998; 5 (3):274-279.
3. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitrism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (4):1353-61.
4. Choo-Kang LR, Sun CC, Counts DR. Cholestasis and hypoglycemia: Manifestations of congenital anterior hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2786-9
5. Costello JM, Gluckman PD. Neonatal hypopituitarism: a neurological perspective. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30(2):190-199.
6. Daaboul JJ, Kartchner W, Jones KL. Neonatal hypoglycemia caused by hypopituitarism in infants with congenital syphilis. *J Pediatr* 1993; 123(6):983-985.
7. De Luca F, Arrigo T, Bozzola M, Crisafulli G, Ghizzoni L, Messina MF, Wasniewska M. Hypopituitarism during the first year of life. A collaborative italian study. *Arch Pediatr* 1998; 5(4):313S-17S.
8. Ellaway CJ, Silinik M, Cowell CT, Gaskin KJ, Kamath KR, Dorney S, Donaghue KC. Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. *J Paediatr Child Health* 1995; 31(1):51-53.
9. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000; 93 (5):743-752.
10. Krahe J, Hauffa BP, Wollmann HA, Kaser H. Transient elevation of urinary catecholamine excretion and cholestatic liver disease in a neonate with hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14(2):153-159.
11. Krause-Brucker W, Gardner DW. Optic nerve hypoplasia associated with absent septum pellucidum and hypopituitarism. *Am J Ophthalmol* 1980; 89(1):113-20
12. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams *Tratado de Endocrinología*. 10ª edición. Elsevier Imprint, edición en español, 2004.

13. Leblanc A, Odievre M, Hadchouel M, Gendrel D, Chaussain JL, Rappaport R. Neonatal cholestasis and hypoglicemia: possible role of cortisol deficiency. *J Pediatr* 1981; 99: 577-80
14. Martí Cabané J. Panhipopituitarismo postraumático. *Rev Neurol* 2002; 35(6):598.
15. Mariani R, Bortoluzzi MN, Richelme C, El Barbary M. Post-traumatic hypopotuitarism after skull injury: a propos of 3 cases. *Arch Pediatr* 1996; 3 (8):796-801.
16. Yamanaka C, Momoi T, Fujisawa I, Kikuchi K, Kaji M, Sasaki H, Yorifuji T, Mikawa H. Acquired growth hormone deficiency due to pituitary stalk transection after head trauma in childhood. *Eur J Pediatr*, 1993, 152 (2):99-101.
17. Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ª edición, Mc.Graw-Hill-Interamericana, 2002.
18. Reiterer EE, Zenz W, Deutsch J, Preisegger KH, Simbrunner J, Borkenstein MH. Congenital hypopituitarism and giant cell hepatitis in a three month old girl. *Klin Padiatr* 2002; 214(3): 136-139.
19. Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB. Neonatal cholestasis, hypoglycemia and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14(4):426-430.
20. Spray CH, McKiernan P, Waldron KE, Shaw N, Kirk J, Kelly DA. Investigation and outcome of neonatal hepatitis in infants with hypopituitarism. *Acta Paediatr* 2000; 89: 951-4
21. Traggiai C, Stanhope R. Endocrinopathies associated with midline cerebral and craneal malformations. *J Pediatr* 2002; 140(2):252-5
22. Herrmann BL, Rehder , Kahlke S, Wiedemayer H, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006; 114 (6):316-321.
23. Yong SC, Boo NY, Wu LL. Persistent neonatal hypoglycaemia as a result of hypoplastic pituitary gland. *Br J Hosp Med* (Lond), 2006; 67(6):326.
24. Thompson CJ. Pituitary dysfunction following head injury—a common problem, rarely diagnosed. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006; 19(5):687-9.
25. Nose O, Tatsumi K, Nakano Y, Amino N. Congenital combined pituitary hormone deficiency attributable to a novel PROP1 mutation (467insT). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006; 19(4):491-8.
26. Arrigo T, Wasniewska M, De Luca F, Valenzise M, et al. Congenital adenohypophysis aplasia: clinical features and analysis of the transcriptional factors for embryonic pituitary development. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3):208-13.

3

Pubertad precoz y talla final

L. CASTRO FEIJÓO, P. CABANAS RODRÍGUEZ, J. BARREIRO CONDE,
M. POMBO ARIAS

La pubertad es un período de transición entre la infancia y la edad adulta en el que aparecen los caracteres sexuales secundarios, la velocidad de crecimiento aumenta hasta obtener la talla final con la fusión de las epífisis óseas y además se logra la capacidad de fertilidad y reproducción. Las alteraciones en el inicio y progresión de la pubertad afectan no sólo aspectos psicosociales del niño sino también su pronóstico de crecimiento, especialmente en los casos de pubertad precoz.

PUBERTAD

Nociones generales

Para entender como la pubertad precoz incide en el desarrollo y crecimiento del niño es necesario realizar antes una breve revisión sobre la pubertad; período que se manifiesta no solamente en forma de cambios hormonales y físicos, sino que también se acompaña de cambios conductuales y psicológicos que determinan en gran medida la capacidad del individuo de interactuar con otros dentro de la sociedad en la que se desenvuelve[1].

Cuando se consideran diferentes especies de mamíferos, no parece observarse una relación entre la duración de la gestación, la edad de inicio de la pubertad y la duración de los ciclos menstruales. Lo que si parece claro es que la edad de comienzo de la pubertad es característica para cada es-

pecie y en los humanos el proceso madurativo que culmina en ella es más prolongado que en ninguna otra especie. Esto último, probablemente proporciona una ventaja filogenética, puesto que una fase de desarrollo prolongada debería ayudar a que el individuo complete su maduración psicosexual antes de involucrarse en responsabilidades sociales más complejas[1].

El inicio de la pubertad depende de una serie de cambios madurativos que se manifiestan de una manera ordenada y progresiva. El conocimiento de estos cambios ha aumentado considerablemente en los últimos años gracias a la disponibilidad de nuevas metodologías para la identificación de los diferentes procesos celulares y moleculares que controlan su desarrollo. Así, múltiples estudios han permitido la identificación y la caracterización de una gran parte de los mecanismos fisiológicos que regulan la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal durante el desarrollo sexual, aunque aún queda mucho por elucidar [1,2].

El inicio del desarrollo puberal y su progresión hasta alcanzar la madurez es controlada y regulada por múltiples factores neuroendocrinos y hormonales tales como el neuropéptido Y, GABA, endorfinas, interleucina, leptina y otros factores paracrinos y autocrinos. En relación a los cambios fisiológicos más importantes asociados con el proceso de maduración sexual, así como los mecanismos que determinan su inicio y regulación, podemos señalar que aún son en gran medida desconocidos aunque parece que podrían estar bajo control genético. Los datos disponibles en la actualidad sugieren que el comienzo de la pubertad es más bien poligénico y que no se produce súbitamente sino a través de un proceso de maduración gradual bajo control genético. A grandes rasgos y de forma práctica, la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal depende de una serie de cambios que se producen en el cerebro y que dan lugar a su activación: la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH) es liberada a la ciculación portal hipofisaria estimulando la liberación pulsátil de las gonadotropinas adenohipofisarias LH y FSH en la circulación periférica con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y gametogénesis gonadal[1-6] (Fig. 1). Existen otros factores que intervienen en el inicio de la pubertad. Entre ellos destacan la herencia, las influencias ambientales como el grado de luminosidad, la altura y las condiciones socioeconómicas; estas últimas adquieren una importancia especial cuando son tan adversas que llegan a afectar el nivel de nutrición y a las condiciones de vida misma. De hecho, el amplio rango de edades que observamos en el mundo para el inicio de la pubertad podría sugerir que factores genéticos y ambientales modulan el «tempo» de la pubertad[1,2].

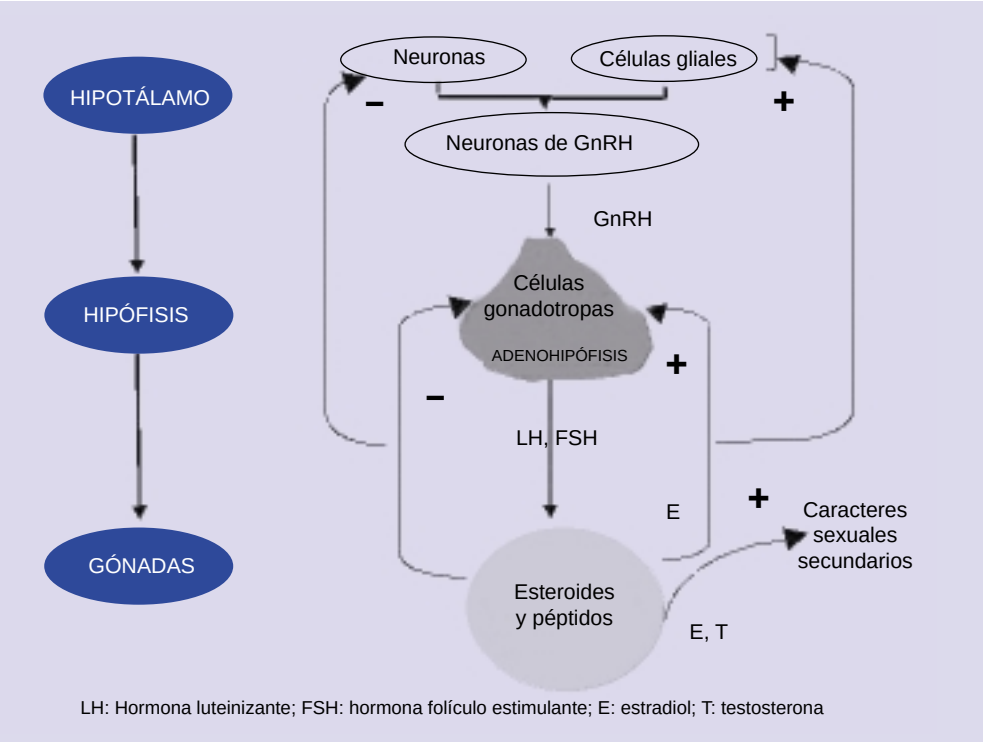
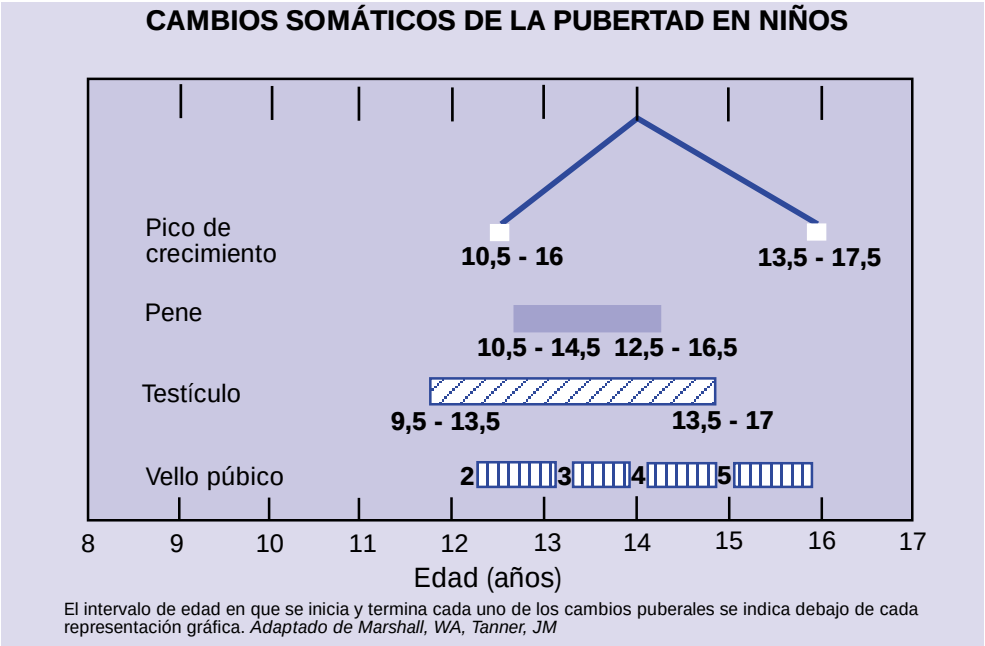


FIG. 1-. Representación esquemática del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

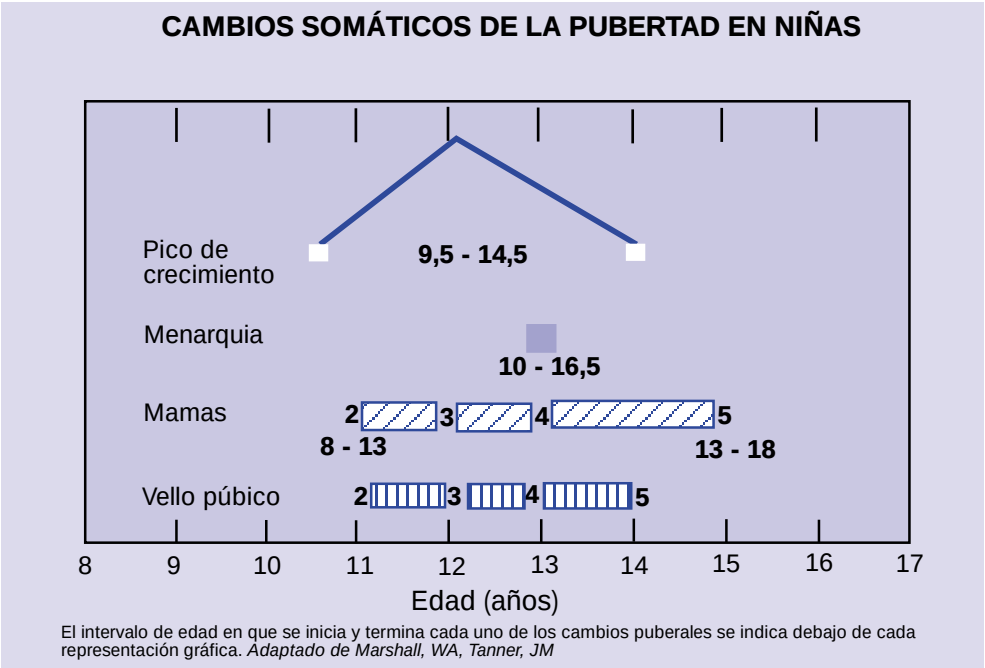
Durante la pubertad, se producen una serie de cambios somáticos: el brote o «estirón» de crecimiento caracterizado por un aumento general de la velocidad de crecimiento que se expresa en un incremento importante de la talla. Cambios específicos para cada sexo en el crecimiento de ciertas regiones corporales (p. ej. los hombros en los niños y las caderas en las niñas) que contribuyen a aumentar el dimorfismo sexual que caracteriza a la especie humana durante la vida adulta. Cambios en la composición corporal, debidos a aumentos de la cantidad de músculo y grasa. Cambios relacionados también con el sexo del individuo, ya que el depósito de grasa es mucho más pronunciado en las niñas que en los varones. En las figuras 2 y 3 se muestra la secuencia de cambios somáticos que se producen durante la pubertad en ambos sexos.

Durante el desarrollo puberal y coincidiendo con el incremento en la secreción de esteroides gonadales secundario al cambio en el patrón de secreción de gonadotropinas, el ritmo previo de crecimiento del desarrollo pre-



El intervalo de edad en que se inicia y termina cada uno de los cambios puberales se indica debajo de cada representación gráfica. *Adaptado de Marshall, WA, Tanner, JM*

FIG. 2-. Representación esquemática de los cambios somáticos de la pubertad en niños.



El intervalo de edad en que se inicia y termina cada uno de los cambios puberales se indica debajo de cada representación gráfica. *Adaptado de Marshall, WA, Tanner, JM*

FIG. 3-. Representación esquemática de los cambios somáticos de la pubertad en niñas.

puberal cambia drásticamente, acelerándose primero y desacelerándose después hasta la finalización del crecimiento, el aumento en altura difiere de un sexo a otro. Este incremento no es similar a lo largo del tiempo sino que tiene una aceleración importante durante el primer año y medio, para desacelerarse progresivamente posteriormente, dando lugar al llamado pico o brote de crecimiento puberal. La velocidad de crecimiento del pico máximo de crecimiento puberal varía de unos individuos a otros, siendo en promedio unos 9,5 cm/año en los niños y unos 8,5 cm/año en las niñas; de tal forma que en los niños durante la fase de aceleración del brote de crecimiento puberal se ganan de 13-15 cm y en las niñas unos 11 cm. El resto de ganancia en altura, unos 15-13 cm en niños y unos 14 cm en las niñas, se consigue durante los otros tres años correspondientes a la desaceleración progresiva del crecimiento. La edad cronológica en la que se inicia el desarrollo puberal difiere entre ambos sexos. En promedio, las niñas inician el desarrollo puberal dos años antes que los niños, aunque también existen diferencias entre individuos del mismo sexo. Las niñas inician el desarrollo puberal a edades comprendidas entre los 9 y los 11 años, y los niños entre los 12 y los 14 años de edad[7-8].

Los límites de edad que hemos señalado están basados en análisis estadísticos, aunque recientes estudios parecen mostrar que la edad de inicio de la pubertad se está adelantando, relacionándose estos hallazgos, como ya hemos comentado, con factores étnicos, geográficos y socioeconómicos e incluso con disruptores endocrinos. Por ello, es necesario completar estudios que permitan establecer relaciones e interacciones entre el ambiente y la genética[9-11].

PUBERTAD PRECOZ

a) Definición y aspectos epidemiológicos

Se define como pubertad precoz a la aparición de signos puberales a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para una determinada población. Su incidencia se estima de 1/5.000-1/10.000, aunque en pacientes con enfermedades o lesiones del sistema nervioso central la incidencia es mucho mayor. Su presentación es más frecuente en niñas que en niños con una relación que varía entre diferentes estudios de 3:1 a 23:1. Asimismo, en la mujer es más frecuente la pubertad precoz idiopática mientras que en el varón, en más de un 40% de los casos, la etiología es secundaria a un proceso orgánico[3,4,12].

Desde el punto de vista práctico, en la actividad clínica hablamos de pubertad precoz cuando el inicio y progresión de la pubertad ocurre antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el niño y entendemos por pubertad adelantada cuando la presentación de los caracteres sexuales secundarios aparece entre los 8 y 9 años en las niñas y entre los 9 y los 10 años en los niños; situación que no es patológica, aunque en ocasiones puede producir, al igual que la pubertad precoz, problemas de adaptación o disminución de la talla final[1,2,7,8,13].

La pubertad precoz conlleva no sólo los cambios físicos de la pubertad en forma temprana, sino también una aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, que conduce a una fusión temprana de las epífisis y por tanto a una talla adulta baja. Además tiene un impacto importante tanto en el desarrollo físico como en el psicológico del niño y su familia. Por ello, basándonos en el curso rápido que en muchos casos presenta este cuadro clínico es necesaria la realización de un diagnóstico correcto y que este sea hecho sin demora, con la idea de valorar la posibilidad de alternativas terapéuticas eficaces[3,13].

b) Clasificación

La pubertad precoz, en general, se clasifica en pubertad precoz central (PPC) también denominada dependiente de gonadotropinas o verdadera y en pubertad precoz periférica (PPP), también conocida como independiente de gonadotropinas o pseudopubertad precoz. Existen además variaciones del desarrollo puberal como la telarquia prematura, la adrenarquia prematura y la menarquia prematura. En la tabla 1 se destacan las diferentes etiologías que pueden dar origen a este cuadro clínico y que a continuación desarrollaremos brevemente[3,5,7,14,15].

Pubertad precoz central

La pubertad precoz central (PPC) es el inicio prematuro de la pubertad debida a la activación precoz de la hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo que determina un desarrollo acelerado de los caracteres sexuales secundarios, la maduración ósea y afectación de la talla final pudiendo condicionar, además, un impacto negativo en la conducta psicosocial del niño. Todavía hoy en día, aún cuando ha habido avances relevantes

en relación a las bases genéticas y fisiológicas de la pubertad y sus alteraciones, se desconocen los mecanismos exactos que producen la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en la mayoría de los casos[7,15,16].

Los cambios hormonales observados en los niños con pubertad precoz central son similares a los observados en la pubertad normal: aumento de la liberación pulsátil de LH, sobre todo nocturna; aumento de la respuesta de LH a GnRH., excediendo la respuesta de FSH; y elevación de esteroides sexuales gonadales circulantes[7,15].

Las causas de la pubertad precoz verdadera o central incluyen lesiones del sistema nervioso central, las secundarias a pubertad precoz independiente de GnRH e idiopática. En un principio la PPC se consideraba idiopática en un porcentaje muy elevado de los casos (90%), sin embargo los avances científicos, especialmente los de técnicas de imagen, han ayudado a disminuir esta incidencia al encontrar la etiopatogenia del cuadro clínico. En las niñas, la temprana activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal es usualmente idiopática, por lo contrario, los niños con pubertad precoz central pueden tener un tumor intracraneal oculto. En general, se considera que en el varón las lesiones del sistema nervioso central, especialmente neoplasias, tienen doble prevalencia que la forma idiopática, mientras que en las niñas es 2,5 veces más común esta forma que las lesiones neurogénicas, incluyendo tumores[7,15,17]. En la tabla 1, se enumeran las causas de pubertad precoz central.

En la evaluación clínica[3,7,14,15] de estos pacientes es importante realizar una cuidadosa valoración auxológica, documentando con precisión los cambios en peso y talla que permitirán valorar los cambios en la velocidad de crecimiento. Además, es necesario explorar los signos relacionados con la pubertad, en la niña observaremos una mama en estadio tanner 2 y genitales con signos de estrogenización. En el varón, es importante valorar la simetría y el tamaño de los testículos; testes con una longitud de 2,5 cm o un volumen mayor de 4 ml son indicativos de inicio de la pubertad. En la pubertad precoz central existe un aumento simétrico de ambos testículos. La exploración física debe ser completa, explorando entre otros sistemas, región tiroidea, sistema nervioso central, inspección de la piel buscando especialmente máculas hiperpigmentadas (características de la neurofibromatosis y del síndrome de McCune-Albright). La evaluación hormonal implica la demostración de la secreción de gonadotropinas propia de la pubertad. Pruebas de liberación de gonadotropinas podrían ser necesarias para determinar si la secreción de gonadotropinas es puberal. Otras exploraciones complementarias incluyen la radiografía de la mano y muñeca izquierda para evaluar la maduración ósea. Esta técnica es útil para valorar la evolución clínica y como control del trata-

TABLA 1. – Clasificación y etiología de la pubertad precoz

I PUBERTAD PRECOZ CENTRAL
(Dependiente de hormona liberadora de gonadotropinas)

- Idiopática (esporádica,familiar)
- Tumores del sistema nervioso central:
  Glioma óptico
  Astrocitoma hipotalámico
  Hamartoma hipotalámico
  Coriocarcinoma, disgerminoma, corioepitelioma
  Ependimoma, craneofaringioma
- Neurofibromatosis
- Otras lesiones del sistema nervioso central
  Abscesos, encefalitis, traumatismos
  Hidrocefalia
  Quistes aracnoides
  Radiación craneal
  Quimioterapia
  Granuloma
- Asociada a pubertad precoz periférica inicial

II PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA
(Independiente de hormona liberadora de gonadotropinas)

- Gonadal
  Síndrome de McCune Albright
  Mutaciones activadoras del receptor de LH (testotoxicosis)
  Tumores ováricos: quistes benignos, células de la granulosa, teca, carcinoma, cistadenoma, gonadoblastoma
  Tumor testicular: de células de Leyding
- Adrenal
  Hiperplasia adrenal congénita virilizante
  Adenoma, carcinoma
- Neoplasias con secreción de hCG
  Sistema nervioso central: corioepitelioma, disgerminoma,teratoma
  Otros: coriocarcinoma, hepatoma, teratoma.
- Otros
  Hipotiroidismo (primario)
  Yatrogenia

III VARIACIONES DEL DESARROLLO PUBERAL

- Telarquia prematura
- Adrenarquia prematura
- Menarquia prematura

miento. La ecografía pélvica en las niñas informa del tamaño y características del útero y ovarios o de masas tumorales. La resonancia magnética cerebral permite descartar alteraciones del sistema nervioso central.

Partiendo de la etiopatogenia de esta entidad clínica caracterizada por la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, es lógico pensar que el tratamiento estándar implicará la supresión de este eje con agonistas de GnRH. Aunque en los casos no idiopáticos el primer paso terapéutico será tratar la enfermedad de base. En general, la indicación del tratamiento debe ser efectuada después de evaluar la progresión de la pubertad, la progresión de la maduración ósea, el pronóstico de talla final, el desarrollo de la función reproductiva además del ajuste psicosocial y bienestar del paciente. En cuanto a las opciones terapéuticas, inicialmente y por su efecto inhibidor de la secreción de gonadotropinas se utilizaron progestágenos potentes como el acetato de ciproterona o el acetato de medroxiprogesterona, que actúan interfiriendo con la esteroidogénesis e inhibiendo directamente tanto a la GnRH como a la secreción de gonadotropinas, pero que no han mostrado una buena eficacia en el tratamiento de esta patología. Por ello en la actualidad y sobre todo tras la disponibilidad de preparados depot, los análogos de GnRH son el tratamiento de elección en la pubertad precoz central, por su eficacia y seguridad. No obstante, se sigue investigando en otras líneas terapéuticas, como los antagonistas de GnRH y los inhibidores de aromatasa. El tratamiento se debe mantener hasta que se considere que la edad ósea, la edad cronológica, la madurez psicológica y el pronóstico de talla final son adecuados para reinstaurar la pubertad. La edad ósea de 12 años en las niñas y la de 14 años en los varones han sido consideradas como indicadores de suspensión del tratamiento[3,7,13,16,18,19].

Pubertad precoz periférica

En la pubertad precoz periférica aparecen algunos caracteres sexuales secundarios pero no se pone en marcha la interacción del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. Las causas de pubertad independiente de GnRH se señalan en la tabla 1. A continuación se hace una breve revisión de algunas de ellas [15,20,21,22,23,24]:

Gonadales

Síndrome de McCune Albright: se caracteriza por la presencia de la triada clásica de máculas en la piel hiperpigmentadas (manchas café con leche), dis-

plasia fibrosa y pubertad precoz. No obstante, actualmente sabemos que esta patología presenta una expresión variable y que no siempre los tres elementos clásicos que la caracterizan están presentes. La etiología de este síndrome parece estar explicada por mutaciones activadoras somáticas en el gen de la subunidad alfa de la proteína G. No existe un tratamiento ideal. Medroxiprogesterona, inhibidores de la aromatasa y antiestrógenos se han utilizado con resultados variables. Si se presenta una pubertad precoz central secundaria, se deben asociar análogos de GnRH. También, en los últimos años, se han realizado estudios para evaluar la eficacia de tamoxifeno en esta patología.

Mutaciones activadoras del receptor LH: Esta forma particular de pubertad precoz denominada también testotoxicosis, es resultado de mutaciones activadoras del receptor de LH (Fig. 4) que activan a la proteína G conduciendo a la producción de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) estimulando así la secreción de testosterona por las células de Leyding. Estas mutaciones se transmiten de forma autosómica dominante. Clínicamente se caracteriza por su presentación con signos de pubertad precoz en el niño

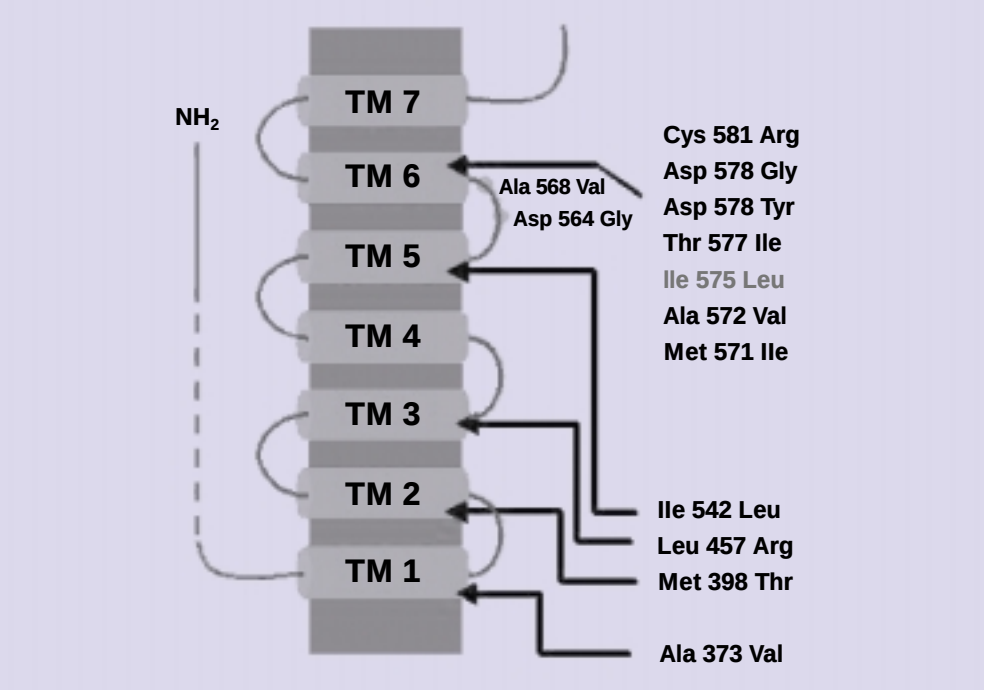


FIG. 4-. Representación esquemática de algunas de las mutaciones activadoras descritas en el gen LHR. La mutación Ile 575 Leu fue encontrada en uno de nuestros pacientes[32].

entre los 2 y 4 años de edad, con aumento bilateral de los testículos y aceleración del crecimiento. Hiperplasia nodular de las células de Leyding y adenoma de las células de Leyding han sido descritos en algunos niños con estas mutaciones. En los datos de laboratorio y radiológicos podemos destacar niveles claramente elevados de testosterona con niveles disminuidos de FSH y LH, con una edad ósea adelantada. El tratamiento supone la interferencia de la síntesis o acción de los andrógenos. Entre la terapia utilizada tenemos ketoconazol, espironolactona y testolactona, que pueden utilizarse solos o en combinación, con efectividad variable. Al igual que en otras formas de pubertad precoz periférica que podrían conducir a una pubertad precoz central, en algunos casos podría ser necesario asociar al tratamiento análogos de GnRH (aGnRH).

Tumores de las células de Leyding: Este tipo de tumores secretan una gran cantidad de testosterona por lo que los signos que lo caracterizan están mediados por estos andrógenos, incluyendo un marcado crecimiento de los genitales, así como de la talla, masa muscular e incluso cambios en el tono de la voz. En la exploración se aprecia asimetría de los testículos y se puede palpar la masa tumoral. El testículo contralateral al tumor, presenta un tamaño prepuberal.

Tumores ováricos secretores de estrógenos: Representan una etiología poco frecuente de pubertad precoz. Debería sospecharse ante un rápido y progresivo desarrollo de mama y genitales, con aumento de los estrógenos y niveles bajos de LH y FSH. Una pubertad precoz central podría seguir a este cuadro incluso después del tratamiento exitoso de la causa orgánica. El tumor ovárico más frecuente que se presenta con pubertad precoz periférica es el que se deriva de las células de la teca y de la granulosa. Secreción de estrógenos por carcinomas ováricos, tumores lipoides, cistoadenomas, y gonadoblastomas son una causa aún mucho más rara de pubertad precoz independiente de GnRH en niñas.

Adrenal

La hiperplasia suprarrenal congénita es la causa más frecuente de pubertad precoz de origen adrenal (revisado en el capítulo anterior).

Tumores secretores de gonadotropina coriónica humana

Estos tumores se asocian con pubertad precoz en varones y es debida a la producción de testosterona por las células de Leyding. Esta diferencia dependiente del sexo, se ha atribuido al limitado efecto de la hCG sobre el desarrollo prepuberal del folículo ovárico. Los tumores secretores de hCG

incluyen tumores del sistema nervioso central (germinoma y corioepitelioma), hepatoblastoma, teratoma presacro y seminoma. La presentación inicial viene determinada por el crecimiento rápido del tumor y los signos de pubertad. El aumento del volumen testicular, el vello pubiano, el adelanto de la maduración ósea y la elevación de la testosterona, de la hCG y de los marcadores tumorales (alfa-feto proteína), son característicos. Todas las manifestaciones clínicas remiten al tratar el tumor.

Otros

Asociado a hipotiroidismo primario o síndrome de Van Wik-Grumbach. Es la única forma de pubertad precoz que se acompaña de enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, lo que demuestra que la función tiroidea normal es necesaria para un correcto crecimiento. Puede presentarse con galactorrea e hiperprolactinemia. El tratamiento hormonal tiroideo es seguido por la regresión de los cambios puberales.

Hormonas exógenas. Yatrogenia: Diversos fármacos se han relacionado con la aparición de caracteres sexuales secundarios. Exposición repetida a esteroides tópicos, tales como geles con testosterona o cremas con estrógenos o extractos placentarios han sido implicados en casos de telarquia prematura y de pubertad precoz.

PUBERTAD PRECOZ Y CRECIMIENTO

El crecimiento del niño/a con pubertad precoz es un motivo de preocupación tanto para su familia como para el médico encargado de su seguimiento. En la pubertad en tiempo normal existe un mecanismo compensatorio entre el crecimiento prepuberal y el desarrollado durante la pubertad. En el caso de la pubertad precoz este mecanismo regulador no ocurre, ya que la aparición de la pubertad precoz acorta la duración del crecimiento prepuberal sin que éste sea compensado por una mayor amplitud del pico de crecimiento durante la pubertad. De tal manera que la pubertad precoz se caracteriza, al momento del diagnóstico y desde el punto de vista auxológico, por un incremento de la talla y la velocidad de crecimiento con adelanto de la maduración ósea.

En la tabla 2 se pueden observar las medias, tanto de talla como de velocidad de crecimiento, en niñas tratadas por pubertad precoz antes del inicio del tratamiento en diferentes estudios realizados en los últimos años. Los rangos de media de velocidad de crecimiento son de 8 a 10 cm/año,

TABLA 2. – Características auxológicas al inicio del tratamiento en niñas con pubertad precoz

Estudio	Nro de pacientes	Test de LHRH	Edad de inicio (años)	Edad de inicio del tratamiento	Talla (SDS)	Velocidad de crecimiento (cm/año)	Edad ósea (años)	Predicción de talla final	Talla diana
Adan y cols. (2002)	43	variable	6,4	7,9	1,9		10,3	156	161
Heger y cols. (1999)	50	positivo	5,2	6,2	1,8	10,2	9,3	155	164
Carel y cols. (1999)	58	positivo (70%)	6,3	7,5	2,4	8,4	10,1	156	160
Arrigo y cols. (1999)	71	no especifica	_	7	1,5		9,8	156	161
Galluzi y cols. (1998)	22	positivo	_	7,3	1,9	9,1	10,2	155	164
Oostdijk y cols. (1996)	31	positivo	6	7,7	1,6	8	10,8	158	169

aproximadamente (+2 a +4 DE para edad cronológica), resultando en un incremento de talla entre +1,5 y + 2,5 para edad por término medio. La media de edad ósea está adelantada en relación a la cronológica en 3 años, lo que conduce a una disminución del pronóstico de talla final de 5 a 11 cm respecto a la talla diana. Este patrón de crecimiento es debido, no sólo a los efectos directos de los estrógenos, si no también al incremento en la producción de GH e IGF1 dependiente de los esteroides sexuales[19,25,26].

Pronóstico de crecimiento en la pubertad precoz

Un aspecto de interés relacionado con el estudio de la pubertad precoz es la predicción de la talla adulta. Esto se ha hecho, al igual que en otras pa-

tologías del crecimiento, usando algoritmos de predicción basados en la talla y la maduración ósea. Aunque el método de Bayley & Pinneau, que estima la talla adulta en base a la talla actual, la edad ósea y su relación con la edad cronológica, es el más utilizado; diferentes estudios realizados en niñas con pubertad precoz, no tratadas, han encontrado una sobreestimación talla final prevista, que según los estudios varían entre 3,7 y 5,9 cm. En cuanto a los varones, aunque existen pocos datos al respecto, la sobreestimación del pronóstico de talla por el método de Bayley & Pinneau puede ser incluso mayor[25].

El crecimiento en el paciente con pubertad precoz

a) Sin tratamiento

Una estimación real de la pérdida de talla inducida por la pubertad precoz es difícil de establecer. En series históricas de pacientes que no siguieron ningún tipo de tratamiento se observa que la media de la talla es de 152 cm en mujeres y 156 cm en varones (Tabla 3); lo que implica una pérdida de alrededor de 10 cm en niñas y 20 cm en varones. No obstante, estos datos están basados en un número limitado de pacientes obtenidos de registros de los años 50 y 60, por lo que no considera el aumento secular de la talla y además, como en todas las series históricas, los casos son generalmente más graves que el promedio de los que hoy día tratamos. Resulta interesante, al valorar estas series, observar como existe una correlación negativa entre la edad de inicio de la pubertad y la talla adulta alcanzada confirmando el pobre pronóstico de talla que tienen los casos de inicio más precoz[25,26].

b) Con tratamiento[3,13,15,16,19,21,25-30]

En la pubertad precoz central

Agonistas de GnRH: En los últimos 20 años han sido utilizados en el tratamiento de la pubertad precoz central, especialmente triptorelina y leuprorelina, con una eficacia demostrada de sus fórmulas de liberación prolongada (depot). Durante el tratamiento se observan efectos, incluso a corto plazo sobre el crecimiento, ya que la velocidad del crecimiento declina progresivamente alcanzando un rango normal para la edad cronológica durante el primer o segundo año del tratamiento. En relación a la in-

TABLA 3. – Talla final de niños con pubertad precoz central recogidas de series históricas

	Niñas		Niños	
SERIE	***n***	**Talla final**	***n***	**Talla final**
Werder y cols. (1974)	7	154 ± 8	–	–
Bovier-Lapier y cols. (1972)	4	150 ± 2	5	156 ± 3
Sigurjonsdottier y cols. (1968)	41	152 ± 1	14	156 ± 3
Thamdrup (1961)	18	152 ± 1	4	151 ± 4

fluencia del tratamiento sobre la frenación de la maduración ósea resulta interesante que ésta es progresiva y no ocurre antes del segundo semestre del tratamiento. Asimismo y a pesar de la disminución de velocidad de crecimiento, la normalización progresiva de la edad ósea produce un aumento en la predicción de talla adulta, aunque estos valores de predicción calculados durante el tratamiento se sobrestiman a menudo con respecto a la talla final alcanzada.

La eficacia real de los agonistas de GnRH sobre la talla final de los pacientes con pubertad precoz central es, a pesar de la larga experiencia en su manejo, aún hoy en día poco clara. Ello es debido a que los estudios que se han efectuado incluyen muestras heterogéneas, en términos de edad del inicio, progresión del desarrollo puberal y otros factores que influencian crecimiento. Además, no existen controles y se valora la ganancia de talla por métodos indirectos como la comparación con series históricas o la comparación con pronóstico de talla como el método de Bayley-Pinneau que, como ya comentáramos, tiende a sobrestimar la talla del adulto en pacientes no tratados y su precisión es poco satisfactoria. Por lo tanto, los datos publicados pueden haber sobrestimado los efectos de los agonistas de GnRH.

Aunque en la práctica clínica, la edad ósea se ha propuesto como una herramienta para decidir cuando suspender el tratamiento y los resultados sugieren una mejoría variable de la talla final, aún existe controversia sobre los criterios óptimos para la iniciación del tratamiento con agonistas de GnRH y, aún más, sobre la determinación del mejor momento para su interrupción. En las diferentes series publicadas, la edad media en la interrupción del tratamiento es muy homogénea, extendiéndose a partir de 10,1 a 11,3 años. Sin embargo, la dispersión es amplia, extendiéndose a partir del 8,5 a 13,8 años, planteando la cuestión de cuál es el mejor momento para

interrumpir el tratamiento, decisión en la que intervienen muchos factores y la consideración de la altura debe ser solamente uno de ellos. Todos los estudios han demostrado que la edad ósea en el final del tratamiento correlaciona negativamente con aumento de la talla después del tratamiento. No obstante, algunos investigadores encuentran una correlación positiva entre la edad en la discontinuación del tratamiento y la talla adulta, sugiriendo con ello que la prolongación del tratamiento podría incrementar la talla final. Las razones de estas diferencias pudieron ser debido al uso en diversas poblaciones de pacientes, por lo que un ensayo controlado sería provechoso para clarificar este punto. Sin embargo, tal ensayo podría no ser bien tolerado por los pacientes ya que, en general, son renuentes a continuar el tratamiento cuando han alcanzado una edad en la cual la mayor parte de sus pares tienen una pubertad activa.

Tratamiento combinado: hormona de crecimiento+aGnRH: La utilización de la hormona de crecimiento se ha propuesto en los casos de pacientes con pubertad precoz central con un mal pronóstico de crecimiento, que probablemente no pueda ser corregido sólo con la ayuda de los agonistas de GnRH. En estudios publicados con datos de talla final, en los que fueron seleccionados pacientes que mostraban un mal pronóstico con el tratamiento de aGnRH, el tratamiento combinado mostró una mejoría de talla de alrededor de 6 cm con respecto a un grupo control tratado con aGnRH. No obstante, aunque estos resultados son optimistas, se necesitan series con un número mayor de pacientes que permita conclusiones más certeras.

En la pubertad precoz periférica

En la mayoría de los pacientes con las formas más graves de síndrome de McCune-Albright, la producción excesiva de estrógenos induce una aceleración de la velocidad de crecimiento y de de la maduración ósea. Por ejemplo, en una serie en la que se estudiaron 25 niñas entre 3-10 años de edad se observó que la media de velocidad del crecimiento era 1,2 DE con una edad ósea adelantada en 2,4 ±1 año. En el pasado, como ya comentáramos la testolactona fue utilizada con resultados satisfactorios. También, los inhibidores de aromatasa se han utilizado para bloquear la producción de estrógenos en el síndrome de McCune-Albright y, actualmente, inhibidores más potentes de la aromatasa como letrozole y anastrozole se están evaluando. Otra alternativa terapéutica es la utilización de tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos, que ha demostrado una

disminución de la velocidad del crecimiento (– 1,8 ± 3,0 DE) y una disminución de la maduración de la edad de hueso (BA/CA: – 0,5 ± 1,0). De hecho, en el estudio comentado, nueve de las 25 pacientes que no habían mostrado mejoría con los inhibidores de la aromatasa fueron tratados con éxito con tamoxifeno. No obstante, debido a su rareza y al curso imprevisible de la enfermedad, será difícil obtener una estimación válida de los cambios inducidos por ninguno de estos tratamientos y sobre los efectos a largo plazo de los en la talla de los pacientes con síndrome de McCune-Albright.

En el caso de la pubertad precoz limitada al varón tenemos dos opciones terapéuticas: Ketoconazol, que inhibe la biosíntesis suprarrenal y testicular de andrógenos o la asociación de un antiandrógeno, la espironolactona (antagonista de la acción de los andrógenos a nivel del receptor) y un inhibidor de la aromatasa (testolactona: bloquea la conversión de andrógenos a los estrógenos).

En una serie histórica de 22 pacientes, sin tratamiento, estos pacientes alcanzaron una talla final de 159 ± 8,5 cm, por lo que datos de la eficacia de la intervención terapéutica sobre la talla son esperados y necesarios en este tipo de pacientes. Resultados a largo plazo en una serie de 10 niños, tratados durante > 6 años con espironolactona y testolactona, encontraron un incremento en la predicción de talla de 161 ± 5 cm antes del tratamiento a 174 cm ± 3 cm a los 6 años de tratamiento (edades de 8,3 a 11,6 años). Datos preliminares, utilizando como tratamiento Ketoconazol, también observan un incremento del pronóstico de talla. Estas aproximaciones terapéuticas así como la asociación de inhibibidores de la aromatasa y antiandrógenos, requieren de series más grandes con seguimiento hasta talla final para poder valorar la eficacia real de estos tratamientos en la talla final.

En cuanto a la hiperplasia suprarrenal congénita, el retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento, puede comprometer el pronóstico de crecimiento. Además, como consecuencia de una exposición mayor a los esteroides sexuales puede desarrollarse una pubertad precoz central, por lo que la asociación, en este caso, de análogos de GnRH podría ser eficaz. Asimismo, hay estudios que señalan que en el caso de que el potencial de crecimiento esté francamente comprometido, podría asociarse hormona de crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. S.R. Ojeda. Pubertad normal. En: M Pombo, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica* 3ra edición. Madrid. McGraw-Hill. Interamericana; 2002:669-680.

2. Phillip M, Lazar L. Precocious puberty: growth and genetics. *Horm Res* 2005;64:56-61.
3. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56:129-148.
4. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005; 129:675-683.
5. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 57:2-14.
6. Sotos J.F, Argente J. Mecanismos de inicio de la pubertad. *Hormona y factores de crecimiento* 2006; 12:59-67.
7. Rodríguez-Sánchez A., Rodríguez-Arnao J, Rodríguez-Arnao M.D. Pubertad precoz. En: M Pombo, editor. *Tratado de Endocrinología Pediatrica* 3ra edición. Madrid. McGraw-Hill. Interaméricana; 2002: 719-741.
8. Rodríguez AM. Pubertad precoz central. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editores. Pubertad normal y patológica. Barcelona: *SEEP*; 1997:25-51.
9. 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 after migration. *Endocr Rev* 2003; 24:668-693.
10. Pombo M, Castro-Feijóo L. Endocrine disruptors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 1145-1155.
11. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 86:2364-2368.
12. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Human Reprod Update* 2001; 7:292-302.
13. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:411-414.
14. Cañete R. Pubertad precoz: etiología y diagnóstico. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editores. *Actualizaciones de Endocrinología Pediátrica*. Barcelona: Impresión J&C Ediciones Médicas SL. 2005:85-100
15. Lee P A. Kerrigan J.R. Precocious puberty. En: Pescovitz and Eugster Eds. *Pediatric Endocrinology.Mechanisms, manifestations and management*. Philadephia. Lippincott Williams & Wilkins 2004;314-333.
16. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev* 2005; 8:94-125.
17. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:41-56.
18. Baron S, Battin J, David A, Limal JM. Precocious puberty in children adopted from foreign countries. *Arch pediatr* 2000; 7:809-816.
19. Lee P.A. Central Precocious Puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:901-918.
20. Shwindinger WF, Francomano CA, Levine MA, Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenyl cyclise in McCune Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci* USA 1992; 89:5152-5156.
21. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH; McCune-Albright Study Group. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143:60-66.
22. Richter-Unruh A, Wessels HT, Menken U, Bergmann M, Schmittmann-Ohters K, et al Male LH-independent sexual precocity in a 3.5-year-old boy caused by a somatic activating mutation of the LH receptor in a Leydig cell tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1052-1056.

23. Kremer H, Martens JW, van Reen M, Verhoef-Post M, Wit JM, Otten BJ, Drop SL, Delemarre-van de Waal HA, Pombo-Arias M, et al. A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1136-40.
24. Laue L, Kenigsberg D, Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, et al. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. *N Engl J Med* 1989 23;320:496-502. ECC
25. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain J. Precocious puberty. *Human Reprod Uptadate* 2004; 2:135-147.
26. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:415-423.
27. Lazar L, Kauli R, Pertzelan A, Phillip M. Gonadotropin-suppresive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2090-2094.
28. Lee PA, Houk CP. Gonadotropin releasing hormone analog therapy for central precocious puberty and other childhood disorders affecting growth and puberty. *Treat Endocrinol* 2006; 5:287-296.
29. Roth C, Freiberg C, Zappel H, Albers N. Effective aromatase inhibition by anastrozole in a patient with gonadotropin-independent precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:945-948.
30. Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255:207-216.

4

Hiperplasia suprarrenal congénita y talla final

J. I. LABARTA AIZPÚN, E. BELLO ANDRÉS, E. MAYAYO DEHESA,
A. FERRÁNDEZ LONGÁS Y GRUPO COLABORATIVO

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las endocrinopatías más frecuentes en la infancia y se refiere a los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. El déficit de cortisol, por un mecanismo de retroalimentación negativa, produce un aumento de la producción de ACTH y, secundariamente, una hiperestimulación del córtex adrenal motivando la elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. La HSC puede estar causada por el defecto de algunas de las siguientes enzimas o proteínas que por orden de frecuencia son: a) 21-hidroxilasa (21-OH), b) 11β-hidroxilasa (11β-OH), c) 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ5-Δ4 isomerasa (3-βHSD), d) 17α-hidroxilasa (17α-OH), y e) *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas severas y moderadas en función del grado de afectación de la actividad enzimática. Las formas severas o clásicas inician ya sus manifestaciones en la época fetal, mientras que las formas moderadas o no clásicas inician sus manifestaciones clínicas en la época posnatal[1,2].

El déficit de 21-hidroxilasa es, con mucho, la forma más frecuente de HSC y supone el 90-95% de las mismas; por ello, a menudo se le considera sinónimo de HSC y en este trabajo nos vamos a referir a esta forma clínica salvo que se especifique lo contrario. El defecto fundamental radica en la incapacidad de estos pacientes para sintetizar cortisol que a su vez produce

por retrocontrol negativo un incremento de la producción de CRH y de ACTH. Secundariamente, las glándulas adrenales se hipertrofian e hiperplasian y producen cantidades elevadas de precursores esteroideos que no requieren la 21-hidroxilación para su síntesis, especialmente de 17OHP. Una vez sintetizados, estos precursores son posteriormente metabolizados hacia andrógenos activos biológicamente como androstendiona, testosterona y dihidrotestosterona y, en menor grado, hacia estrógenos como estrona y estradiol[3].

La variabilidad clínica del déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas. Esta heterogeneidad clínica está directamente ligada al tipo de afectación de los alelos del gen CYP21. Clásicamente se distinguen 3 formas clínicas del déficit de 21-hidroxilasa que reflejan el espectro clínico de la enfermedad: clásica con pérdida salina (PS), que es la forma más severa de presentación, clásica virilizante simple (VS), que representa una forma severa-moderada y la forma llamada no clásica o de aparición tardía, que es la forma leve de la enfermedad[4,5]. El citocromo P450c21, enzima con actividad 21-hidroxilasa, cataliza la tercera etapa de la biosíntesis del cortisol a nivel de las capas fascicular y reticular y también de la aldosterona a nivel de la capa glomerular. Las formas clínicas se correlacionan con el grado de actividad enzimática; así en las formas clásicas con pérdida salina hay una ausencia de actividad 21-OH, en las formas clásicas virilizantes simples hay un 1-2% de actividad y en las formas no clásicas la actividad es variable, superior al 2% y en ocasiones hasta el 50%. Debido a que existe una única proteína suprarrenal citocromo P450c21 con actividad 21-OH, las mutaciones del gen CYP21 afectarán a la síntesis adrenal de todos los esteroides que requieran ser 21-hidroxilados; por ello, la diferencia entre las formas clásicas y no clásicas son simplemente diferentes grados de afectación enzimática de un mismo gen[4,6]. Las cifras publicadas de prevalencia del déficit clásico de 21-OH varían considerablemente en función de si el diagnóstico se hizo por sospecha clínica o por *screening* neonatal. Trabajos realizados retrospectivamente a partir de pacientes diagnosticados clínicamente encuentran una frecuencia de 1/15.500 y de 1/23.044[7,8]. La incidencia mundial del déficit de 21-OH, determinada por programas de *screening* es de 1 por 14.554 nacidos vivos, de los cuales aproximadamente el 75% pertenecen al fenotipo con pérdida salina. La frecuencia de portadores o heterocigotos simples es de 1/50-1/60, aproximadamente el 1-2% de la población general, con variaciones según las zonas geográficas[9]. El déficit no clásico es mucho más frecuente que la forma clásica y de hecho se le considera la enfermedad o trastorno autosómico rece-

sivo más frecuente en la raza caucásica. Se estima una frecuencia para la población general del 0,1% (1/1.000) y aproximadamente 1/15 serían heterocigotos o portadores del déficit no clásico[10].

En los últimos 50 años y desde su descripción inicial se han producido avances muy importantes en todos los campos de la enfermedad tanto a nivel diagnóstico-terapéutico como en el seguimiento evolutivo y en los resultados a largo plazo. Todo ello ha motivado, como consecuencia más importante, una significativa disminución de la morbimortalidad asociada. Sin embargo y a pesar de todos estos avances los pacientes continuan planteando problemas. Existen interrogantes sobre la actitud terapéutica, en lo que se refiere a optimización de la dosis de glucocorticoides, a mejoría de las técnicas quirúrgicas en la reconstrucción de los genitales ambigüos y de los resultados a largo plazo. Estos pacientes están sometidos a tratamiento corticoideo a largo plazo y a pesar de que se usan dosis lo más fisiológicas posibles, son inevitables los periodos de hiperdosificación y de hipodosificación[11].

Uno de los objetivos más importantes del tratamiento es conseguir un crecimiento adecuado que permita alcanzar una talla adulta normal para la población de referencia y para el potencial genético del individuo. Una de las principales consecuencias de un tratamiento incorrecto de la HSC es una talla adulta baja, tanto en relación a la talla genética como en relación a la media poblacional. Se han descrito diferentes factores responsables entre los que destacan un diagnóstico tardío de la enfermedad, dosis insuficientes de glucocorticoides que producen un hiperandrogenismo mantenido con aceleración secundaria de la edad ósea, dosis altas de glucocorticoides con el consiguiente hipercortisolismo y, finalmente, la diferente severidad clínica. Desde un punto de vista terapéutico, dos son las situaciones que pueden complicar el crecimiento; por un lado el hiperandrogenismo, bien previo al tratamiento por un diagnóstico tardío o bien durante la evolución posterior por recibir una dosis insuficiente o mal cumplimiento terapéutico, y en segundo lugar, un hipercortisolismo exógeno, muchas veces inevitable. El exceso de glucocorticoides inhibe el crecimiento actuando sobre tres posibles niveles: suprimiendo la secreción de GH a nivel hipotálamo-hipofisario, actuando sobre el cartílago de crecimiento o antagonizando directamente las acciones de la GH. Otro modo de actuación descrito es la inhibición de la síntesis y la disminución de la bioactividad del IGF-I a nivel periférico; el propio cortisol actúa como inhibidor de la acción de los IGF, determinando en esos casos unos niveles plasmáticos normales o aumentados.

El tratamiento de la HSC pretende frenar el aumento «compensador» de la ACTH hipofisaria debido a la secreción insuficiente de cortisol y, consecuentemente, impedir la hipersecreción de andrógenos suprarrenales. Sin embargo, la disminución de ACTH a valores normales no es capaz de normalizar la producción de andrógenos en los pacientes con HSC, ya que el defecto intrínseco de 21-OH produce un exceso intraadrenal de esteroides intermediarios que van hacia la vía de los andrógenos; por ello, se explica que niveles fisiológicos de cortisol y ACTH se asocien con una secreción excesiva de andrógenos suprarrenales. Para superar esta tendencia intrínseca de la suprarrenal a producir andrógenos en exceso, el nivel de esteroides suprarrenales intermediarios debería disminuir a niveles inferiores a los normales, pero para ello se precisarían dosis suprafisiológicas de glucocorticoides. Así, los pacientes pueden tener niveles normales de cortisol y excesiva secreción de andrógenos, niveles excesivos de cortisol y secreción normal de andrógenos, o un estado intermedio de hipercortisolismo e hiperandrogenismo. Debido a que tanto el hipercortisolismo como el hiperandrogenismo pueden conducir a una baja talla, la talla adulta de los pacientes tratados es relativamente independiente del grado de control de los andrógenos suprarrenales y no siempre se encuentra una relación directa entre talla adulta y grado de control hormonal. Los pacientes en los que la secreción de andrógenos suprarrenales está mejor controlada son aquellos en los que la dosis de hidrocortisona, en general, es superior a los requerimientos fisiológicos, mientras que aquellos con peor control de andrógenos suprarrenales reciben dosis de hidrocortisona más cercanas a la fisiológica[12].

TALLA ADULTA EN LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA CLÁSICA

Uno de los objetivos más importantes del tratamiento es conseguir un crecimiento adecuado que permita alcanzar una talla adulta normal para la población de referencia y para el potencial genético del individuo. Existen pocos trabajos que analicen la **talla adulta espontánea** de estos pacientes. Brook y cols. encuentran una talla adulta espontánea de 148,9 cm en mujeres afectas de HSC (n = 10) y de 154,8 cm en varones afectos sin tratamiento (n = 2)[13]. Otros autores encuentran una talla adulta espontánea en la mujeres de 150,9 ± 4,3 cm (n = 23)[14] o de 145,6 ± 8,6 cm (n = 10) y de 160,1 ± 4,7 cm (n = 5) en los varones[15]. New *et al* reportan una talla adulta media en dos pacientes con

HSC forma virilizante simple de – 2,9 y – 1,2 SDS[16]. Di Martino-Nardi y cols. encuentran una talla adulta espontánea de 157,5 en dos varones y de 151, 155,8 y 159,0 cm en tres mujeres con HSC clásica que no recibieron tratamiento[17].

A pesar del cuidadoso control médico y del buen cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes, la **talla final media reportada en diferentes trabajos** se sitúa entre - 1 y -2 SDS en relación a la media poblacional e inferior a la talla genética, aproximadamente a – 1 SDS[16-19,20-25]. Es importante destacar que no todos los trabajos encuentran los mismos resultados, de manera que hay series con talla final por debajo de - 2 SDS[21,26,27], otros entre – 1,5 y – 2 SDS[17,25], entre – 1 y – 1,5 SDS[15,19,22] y otros con talla final por encima de – 1 SDS[14,28] habiendo mejorado la talla final al ir optimizando el tratamiento[18,19]. Un reciente metaanálisis[18] de 18 trabajos publicados en los últimos 22 años en revistas de impacto ha conseguido reunir las tallas finales de 561 pacientes: la talla adulta media fue de – 1,37 SDS mientras que la talla final media para la talla genética fue de – 1,21 SDS. La talla adulta de un estudio multicéntrico europeo sobre 124 pacientes se sitúa significativamente por debajo de la media poblacional; la talla adulta de los varones fue de 166,4 cms (– 1,55 SDS), 10 cms por debajo de la media poblacional y 9 cm por debajo de su talla genética, mientras que en las mujeres la talla adulta fue de 156,9 (– 1,25 SDS), 8 cm por debajo de la media y 5,6 cm por debajo de su talla genética. Hasta un 33% de los pacientes presentaron una talla adulta por debajo del percentil 3[29].

Se han descrito diferentes **factores responsables de la afectación de la talla adulta** entre los que destacan los siguientes: diagnóstico tardío, dosis insuficientes de glucocorticoides que producen un hiperandrogenismo mantenido con aceleración de la edad ósea, dosis altas de glucocorticoides con el consiguiente hipercortisolismo, la diferente severidad clínica y otros factores genéticos. Sin embargo los intentos de correlacionar los resultados finales con factores dependientes de la enfermedad han sido muchas veces frustrantes y no siempre con resultados concordantes. Para algunos autores la dosis de glucocorticoides utilizada, el grado de control hormonal y la edad de inicio de tratamiento ejercen muy poca influencia sobre la talla adulta[13,17,25]. Si bien muchos autores han encontrado unos peores resultados cuando se usaban dosis altas durante la infancia[30] o en relación con la severidad clínica, otros no han encontrado los mismos resultados[13,17]. Igualmente, a pesar de que existe unanimidad en relación al uso de hidrocortisona debido a su menor efecto supresor del crecimiento existen trabajos, una minoría, que encuentran resultados semejantes con corticoides más potentes como la dexametasona[31]. El hecho de que no todos los trabajos encuentren

resultados semejantes tiene mucho que ver con la heterogeneidad clínica y genética de esta enfermedad y con la diferente metodología de estudio.

La **edad de inicio** del tratamiento juega un papel importante en la talla adulta tal y como se refleja en diversos estudios. En este sentido, Klingensmith y cols. al estudiar un grupo de mujeres afectas de HSC formas clásicas, encuentran diferencias en la talla adulta, en función de la edad de inicio de tratamiento[14]. Las que iniciaron el tratamiento antes del año de edad alcanzaron una talla adulta de 157,4 ± 7,3 cm y si lo iniciaron entre el año y los 6 años la talla adulta fue de 155,9 ± 9,2 cm. Kirkland y cols. estudian en varones y mujeres la influencia de la edad de inicio de tratamiento; cuando se inicia precozmente, antes de los 3 años, la talla adulta de los varones fue de 171,9 ± 2,8 cm y en las mujeres de 162,5 ± 1,6 cm. Si se inició después de los 3 años de edad, la talla adulta fue respectivamente de 166,0 cm y 159,8 ± 2,5 cm y si llevaron un tratamiento inadecuado, con mal cumplimiento y dosis inadecuadas la talla adulta fue de 160,14 ± 2,4 cm y de 145,6 ± 2,89 cm en varones y mujeres, respectivamente[15]. Jaaskelainen y cols. encuentran igualmente diferencias en función de la edad de inicio de tratamiento, especialmente en los varones. Cuando se inicia el tratamiento antes del año de edad la talla media de los varones es de 173,6 cm (– 0,8 SDS), y si se inicia más tarde es de 165,3 (– 2,1 SDS); en las mujeres la diferencia no es importante, ya que la talla media final es de 159,9 (– 1,0 SDS) y de 162,1 (– 0,5 SDS) respectivamente[28]. Otros trabajos encuentran una relación de la **dosis media** recibida durante los primeros dos años con la talla final, de modo que los pacientes que reciben dosis altas alcanzan una peor talla final y tienen un mayor déficit de talla en relación a la talla genética, además de presentar obesidad con más frecuencia[27].

Se han realizado muchos intentos en la literatura para tratar de correlacionar la talla adulta de estos pacientes con la **forma clínica** (pérdida salina frente a virilizante simple) y grado de control hormonal. Cuando se analizan los resultados de la talla final en función del tipo de HSC (pérdida salina frente a virilizante simple) y el grado de control hormonal, no siempre se encuentran diferencias[29] y para algunos autores la talla final dependería de otros factores[16,17]. Una reciente revisión de la talla adulta en varones con déficit clásico encuentra una talla media de 165,6 ± 8,4 cm (situada a – 1,6 ± 1,07 SDS de la talla genética) sin encontrarse diferencias significativas entre las formas clínicas (pérdida salina versus virilizante simple) ni relación con el grado de control hormonal y maduración ósea[32]. La serie centroeuropea[29] tampoco encuentra diferencias en función de la forma clínica (PS y VS). Estas observaciones indican que, a pesar de un buen cumplimiento del

tratamiento, la talla adulta no alcanza su potencial genético por lo que han sugerido que la baja talla de estos pacientes sería de origen multifactorial.

La talla adulta inferior a lo esperado para la talla genética se ha explicado por presentar un diferente **patrón de crecimiento posnatal**. En algunos estudios se ha documentado un crecimiento deficiente durante el primer año de vida. Ello podría estar relacionado con las descompensaciones clínicas que presentan en esta época, que hace que requieran dosis sustitutivas más elevadas de glucocorticoides o por la existencia de una deficiencia relativa de mineralocorticoides. Un estudio finlandés demuestra la existencia de un enlentecimiento del crecimiento durante el primer año de vida ya que los pacientes pasan de 0,8 SDS al nacimiento a – 1,0 SDS al año de edad demostrando la existencia de una pérdida de talla durante el primer año de vida, posiblemente relacionado con las mayores dosis de hidrocortisona utilizadas debido a los frecuentes procesos intercurrentes en esta fase del crecimiento; este estudio encuentra también una correlación negativa entre el peso en infancia y la talla adulta, posiblemente en relación con la sobredosificación durante este periodo de la vida[28]. También se ha descrito, como hecho explicativo de una talla final disminuida, una menor ganancia de talla durante la pubertad en relación a la población control[24,33-35]. Un estudio retrospectivo multicéntrico canadiense encontró que la velocidad de crecimiento estaba reducida en los dos periodos de máximo crecimiento, como son la primera infancia (primer semestre) y durante la pubertad[19] por lo que destacan la importancia de optimizar las dosis de corticoides en estos periodos.

En general, se puede decir que, además del potencial genético de cada paciente, son dos los factores que van a condicionar el crecimiento: a) el hiperandrogenismo previo al inicio del tratamiento o en el curso del tratamiento, por no estar suficientemente frenada la función suprarrenal y b) el posible hipercortisolismo secundario al tratamiento. Se puede afirmar que en la actualidad una talla adulta cercana a – 1 SDS es un objetivo factible a conseguir con la terapia convencional siempre que se mantengan las premisas de un diagnóstico y tratamiento precoz, buen cumplimiento y dosis optimizadas[36].

Experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet

En la tabla 1 se presenta la experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet en 22 pacientes con forma clásica. Nuestra experiencia en el *grupo total* de 22 pacientes con HSC forma clásica en los que se ha estudiado la

TABLA 1. Déficit 21-OH formas clásicas. Talla adulta *vs* talla genética

	T. Adulta	T. Genética	Nivel de significación
Clásicas (toda la muestra)	– 1,5 ± 1,4	–1,3 ± 0,7	ns
Clásicas varones	– 2,0 ± 1,0	– 1,1 ± 0,8	0,02
Clásicas mujeres	-0,7 ± 1,5	– 1,6 ± 0,6	ns
Clásicas evolución favorable	– 1,2 ± 1,3	– 1,5 ± 0,6	ns
Clásicas evolución desfavorable	– 2,2 ± 1,.2	– 0,8 ± 0,8	ns 0,052
Clásicas PS	– 1,8 ± 1,3	– 1,4 ± 0,8	ns
Clásicas VS	– 0,4 ± 1,1	– 0,9 ± 0,6	ns
Varones PS favorable	– 1,6 ± 0,8	– 1,4 ± 0,7	ns
Mujeres PS (todas favorable)	– 1,0 ± 01,6	– 1,7 ± 0,6	ns
Varones PS desfavorable	– 2,9 ± 0,8	– 0,8 ± 1,0	0,02
Genotipo «null»	– 2,1 ± 0,9	– 1,9 ± 0,6	ns
Genotipo «no-null»	– 0,5 ± 1,4	– 1,1 ± 0,5	ns

talla adulta es muy semejante a lo publicado por otros autores. La talla adulta de 22 pacientes afectos de HSC forma clásica, tanto varones como mujeres y tanto formas con pérdida salina como virilizantes simples, es de – 1,5 ± 1,4 SDS. Estos resultados son en general muy positivos, ya que se acercan mucho a la talla genética que es de – 1,3 ± 0,7 SDS y no existen diferencias significativas entre la talla adulta y la talla genética de nuestros pacientes. En relación a la talla genética, nuestros pacientes quedan a – 0,7 ± 8,3 cm por debajo de su talla genética y a – 0,01 ± 1,4 SDS de su talla genética. Se observa que, como grupo, los pacientes quedan dentro del rango genético pero a la vez se puede apreciar una dispersión de los resultados, lo que indicaría que determinados pacientes responden peor que otros. Los parámetros que mejor se correlacionan con la talla adulta son la talla para la edad ósea al inicio de la pubertad (r = 0,91) y el pronóstico de crecimiento en ese momento (r = 0,89); en menor grado, también han mostrado una correlación significativa la talla a los 3 años de

edad y el pronóstico de crecimiento inicial. Se deduce pues que se ha de llegar a la pubertad con una talla para la edad ósea lo más respetada posible ya que la fuerte correlación existente hará prever una buena talla adulta y una ganancia de talla mayor. Existe una tendencia a creer que cuanto mejor sea el pronóstico de crecimiento, inicial mejor será la talla adulta y ello estaría en relación con la edad del diagnóstico, pues generalmente cuanto más tardío sea éste, peor será el pronóstico. La talla a los 3 años guarda una correlación significativa con la talla adulta y ello posiblemente esté en función de la dosis utilizada durante la primera infancia, de manera que se deberían evitar dosis muy altas en esa época que frenen excesivamente el crecimiento. En consonancia con esta observación se ha encontrado una correlación negativa y significativa entre la dosis de hidrocortisona recibida hasta los 3 años de edad y la ganancia de talla adulta en relación al pronóstico de crecimiento inicial ($r = -0,57$).

Analizando los resultados finales en *función del sexo,* vemos que existen importantes diferencias. La influencia del sexo, en nuestra experiencia, es destacable ya que las mujeres alcanzan una mejor talla adulta que los varones y ello ocurre tanto si consideramos todas las formas clásicas en conjunto, como si consideramos aisladamente las formas con pérdida salina y las virilizantes simples. En este sentido, los varones afectos de forma clásica ($n = 14$), 12 con pérdida salina y 2 virilizantes simples, alcanzan una talla adulta de – 2,0 ± 1,0 SDS (162,1 ± 6,9 cm) que es significativamente más baja que la talla adulta de las mujeres ($n = 8$), 6 con pérdida salina y 2 virilizantes simples, que es de – 0,7 ± 1,5 SDS (159,6 ± 7,7 cm); además, la talla adulta de los varones es significativamente más baja que su talla genética, mientras que las mujeres quedan por encima de su talla genética. Al considerar aisladamente las formas clásicas con pérdida salina que han llevado una evolución favorable (diagnóstico precoz y tratamiento adecuado), se aprecia que las mujeres consiguen una talla adulta de – 1,0 ± 1,6 SDS, superior a la talla adulta de los varones que es de – 1,6 ± 0,8 SDS. Además de ello, la talla adulta de las mujeres queda por encima de la talla genética (0,7 ± 1,4 SDS), mientras que en los varones queda por debajo (– 0,2 ± 0,9 SDS), si bien, tanto unos como otros alcanzan el rango genético.

En nuestra experiencia, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la talla adulta de los pacientes con *evolución* favorable frente a los de evolución desfavorable, considerándose como tal a los pacientes que iniciaron el tratamiento tardíamente o que recibieron un tratamiento inadecuado o ausente, ya que la talla adulta fue de – 1,2 ± 1,3 SDS ($n = 14$) y – 2,2 ± 1,2 SDS ($n = 8$), respectivamente. Sin embargo, sí que he-

mos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la ganancia de talla en relación a la talla genética, ya que los de evolución favorable ganan 1,7 ± 6,9 cm mientras que los de evolución desfavorable pierden 6,4 ± 8,9 cm. Ello indica que un tratamiento adecuado mejora significativamente la ganancia neta de talla. Al comparar ambos grupos en sus características evolutivas, se encuentran diferencias significativas en relación a una mayor afectación de la talla para la edad ósea a los 3 años de edad y al inicio de la pubertad, edad precoz de inicio de la pubertad, mayor dosis media de hidrocortisona hasta el 99% de la talla adulta y edad de diagnóstico más tardía en los de evolución desfavorable. En el grupo de pacientes con pérdida salina de evolución favorable, la talla adulta guarda una correlación positiva y significativa con la talla genética (r = 0,57) y en las mujeres la talla adulta tiene una fuerte correlación con la talla de las madres (r = 0,99). El hecho de haber encontrado esta correlación entre talla adulta y talla genética en el grupo de evolución favorable, pero no en el grupo total de pacientes, indica que la carga genética ejerce su influencia cuando la situación clínica está adecuadamente controlada, mientras que si el paciente está descompensado, la influencia del hiperandrogenismo mantenido evitaría la modulación genética de la talla adulta.

En nuestra experiencia, al comparar las *formas clínicas*, se observa que los pacientes con forma virilizante simple alcanzan una mejor talla que los pacientes con forma pérdida salina (– 0,4 ± 1,1 SDS frente a – 1,8 ± 1,3 SDS), si bien no alcanza diferencia significativa. En un intento de valorar la influencia del *genotipo* en la talla adulta, hemos analizado aisladamente la talla adulta de los pacientes con genotipo «null», es decir, con ausencia de actividad enzimática y los pacientes con genotipo «no null A+B», es decir, con disminución casi completa de la actividad enzimática («A») o disminución severa («B»). La talla adulta de los pacientes con genotipo «null» está a – 2,1 ± 0,9 SDS, mientras que en los pacientes con genotipo «no null» está a – 0,5 ± 1,4 SDS.

TALLA ADULTA EN LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA FORMA NO CLÁSICA

Los pacientes con HSC no clásica que no reciben tratamiento se sitúan en una talla final superior a los pacientes con HSC clásica en tratamiento. Hay estudios que refieren una talla inferior a la de la población (– 0,99 ± 0,98), aunque no inferior cuando se compara con su talla genética (0,43 ± 0,77)[16] y

otros autores no encuentran diferencias entre la talla de los pacientes con la de sus hermanos no afectos[37]. La talla adulta espontánea se sitúa cercana a – 1 SDS y si bien la mayoría están dentro del rango familiar, existen casos que no alcanzan su potencial genético. Se puede decir que la HSC no clásica, como grupo, no conlleva una talla adulta baja, aunque existe una variabilidad importante. Ello es lógico ya que la severidad del hiperandrogenismo es diferente en función de si es una forma sintomática u oligosintomática; en este sentido, la talla adulta de las formas sintomáticas se sitúa por debajo de la media poblacional e inferior a su talla genética[16,38]. Pocos estudios comparan la talla final de los pacientes con HSC no clásica sin tratamiento en relación a los tratados. Existen datos que indican que el tratamiento en estos pacientes hace que mantengan su pronóstico de crecimiento, mientras que los no tratados empeorarían su pronóstico lo que supondría un argumento a favor del tratamiento en las formas no clásicas [39,40]. La edad de inicio del tratamiento influye en la talla final de manera que los pacientes que iniciaron el tratamiento antes de la pubertad adquieren una talla adulta significativamente superior a la de los pacientes que iniciaron el tratamiento durante la pubertad; ello apoyaría la necesidad de un tratamiento precoz en las formas sintomáticas.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

En el año 2003 se realizó un estudio multicéntrico nacional en el marco de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica con el objetivo de evaluar los resultados finales en pacientes con déficit de 21 hidroxilasa[41]. El único criterio de inclusión era el haber alcanzado la talla adulta y los parámetros analizados en cuanto al crecimiento fueron los siguientes: sexo, forma clínica, edad de inicio del tratamiento, talla adulta, talla genética, talla y peso en la primera infancia y al inicio de la pubertad, edad de inicio de la pubertad y edad de menarquia. En total se recogieron datos de 182 pacientes con una edad media de 21,01 ± 5,7 años; 52 varones y 130 mujeres. La distribución por formas clínicas fue la siguiente: a) forma clásica: 107 pacientes con una edad media de 22,6 ± 5,8 años (41 eran varones y 66 mujeres) y 82 tenían una forma pérdida salina (76,6%) y 25 eran virilizante simple (23,4%) y b) forma no clásica: 75 pacientes con una edad media de 18,7 ± 4,7 años, de los cuáles 11 eran varones (14,6%) y 64 mujeres (85,4%). La talla adulta alcanzada en el grupo total de formas clásicas fue de – 1,4 ± 1,0 SDS situándose a – 0,25 ± 1,03 SDS de la talla genética mientras que en las

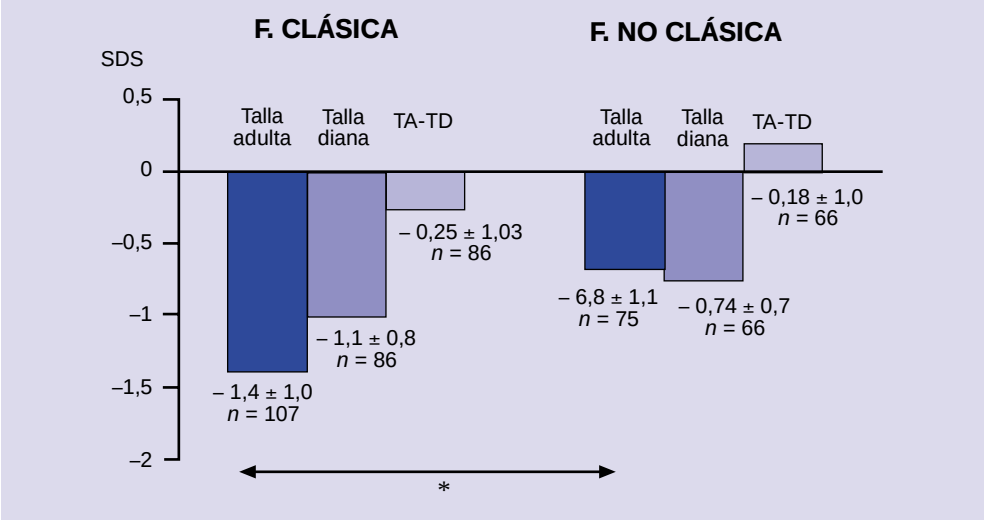


FIG. 1-. Talla adulta: déficit de 21 hidroxilasa. Estudio multicéntrico.

formas no clásicas la talla adulta fue de – 0,68 ± 1,1 SDS situándose 0,18 ± 1,0 SDS por encima de la talla genética (Fig. 1). El estudio estadístico mostró diferencias significativas entre la talla adulta de las formas clásicas y la talla adulta de las formas no clásicas pero ni en las formas clásicas ni en las formas no clásicas se encontró diferencias entre talla adulta y talla genética.

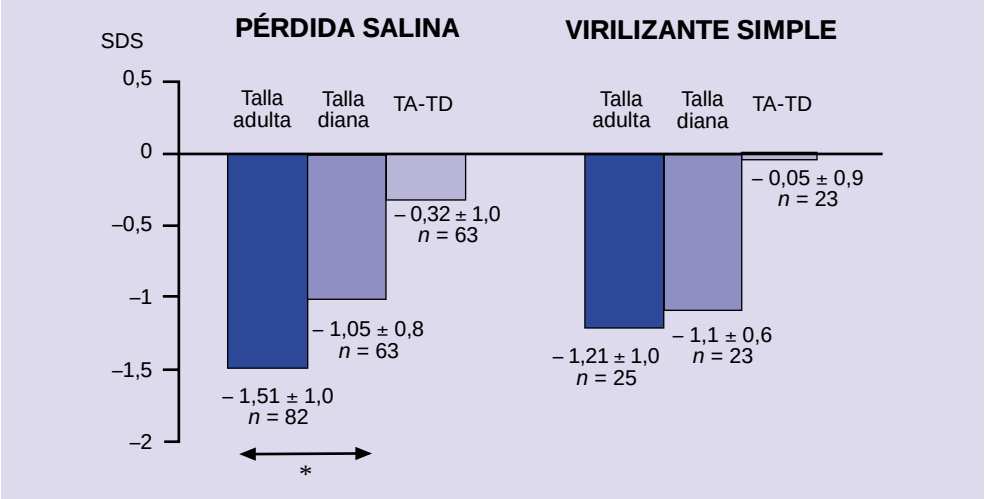


FIG. 2-. Talla adulta forma clásica: influencia de la forma clínica. Estudio multicéntrico.

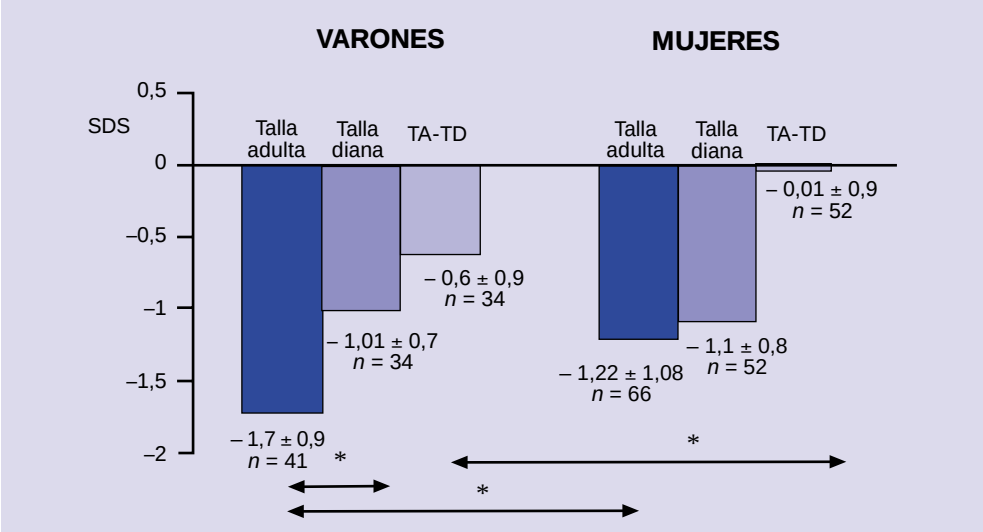


FIG. 3-. Talla adulta forma clásica: influencia del sexo. Estudio multicéntrico.

Al comparar las formas virilizantes simples con las formas con pérdida salina se observó una mejor talla para las primeras (– 1,21 ± 1,0 SDS) frente a las segundas (– 1,51 ± 1,0 SDS) pero sin encontrar diferencias significativas (Fig. 2). Es interesante la observación de que la talla adulta de las formas con pérdida salina es significativamente menor que la talla genética, dato que no se encuentra en las formas virilizantes simples. Al realizar el estudio de la talla adulta en las formas clásicas en función del sexo se observa que las mujeres alcanzan una talla adulta significativamente mejor que los varones (– 1,22 ± 1,08 SDS *vs* – 1,7 ± 0,9 SDS). Al mismo tiempo la ganancia neta de talla en relación a la talla genética es significativamente mayor en las mujeres que en los varones (0,01 ± 0,9 SDS *vs* – 0,6 ± 0,9 SDS) (Fig. 3). En un intento de evaluar los factores que podrían condicionar la talla adulta se evaluó la influencia del inicio precoz o tardío del tratamiento, el cumplimiento del tratamiento y el grado de control hormonal (Fig. 4). Si bien la talla adulta es mejor en los pacientes con inicio precoz del tratamiento, buen cumplimiento y adecuado control hormonal, no se observaron diferencias significativas. En un intento de conocer el patrón de crecimiento de las formas clásicas se comparó con la población control (Estudio Longitudinal Andrea Prader) el incremento neto de talla en centímetros en tres periodos distintos: a) en la primera infancia (RN hasta 3 años), b) en la prepubertad (desde los 3 años hasta el inicio de la pubertad) y c) durante

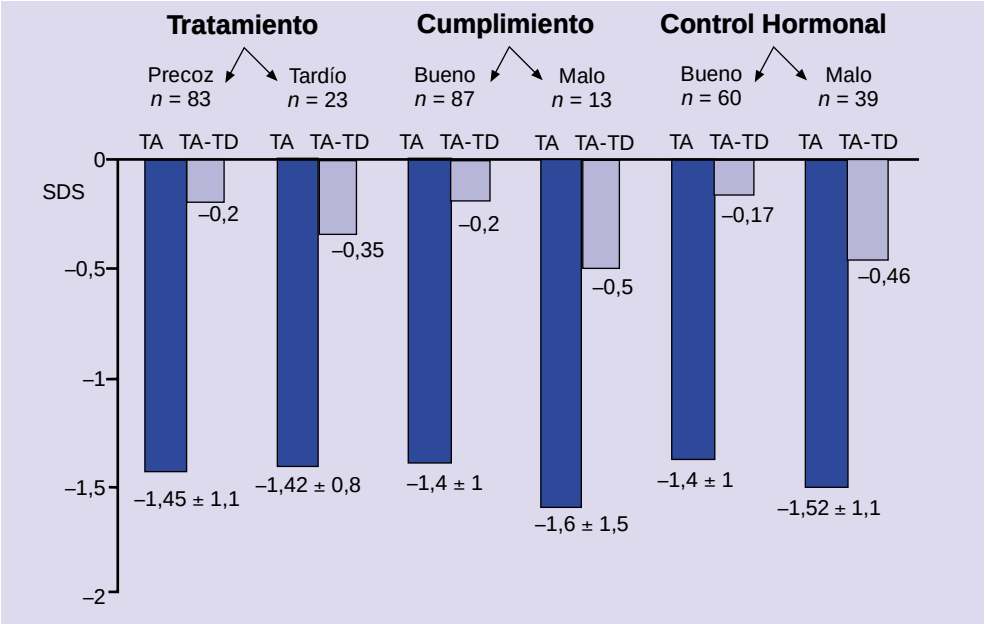


FIG. 4-. Talla adulta forma clásica: factores pronósticos. Estudio multicéntrico.

la pubertad (desde el inicio de la pubertad hasta la talla adulta) (Fig. 5). La talla adulta de los varones con forma clásica es de 166,1 ± 7,8 cm y ello supone una pérdida de 10,7 cm respecto a la población control; esta pérdida ocurre sobre todo en la primera infancia (pérdida significativa de – 3,9 cm) y durante la pubertad (pérdida significativa de – 5,2 cm). En las mujeres la talla adulta es de 155,05 ± 6,2 cm que se sitúa 7,5 cm por debajo de la población control y de manera semejante a los varones, esta pérdida de talla ocurre en la primera infancia (pérdida significativa de – 5,2 cm) y en la pubertad (pérdida significativa de – 3,3 cm). Esta observación es importante y de extraordinario interés ya que estaría indicando la necesidad de optimizar el tratamiento en estas dos fases de máximo crecimiento (primera infancia y pubertad) ya que es cuando ocurre la pérdida de talla. El estudio de correlaciones mostró una correlación negativa ($r = – 0,3$, $p < 0,02$) entre IMC a los 3 años y ganancia de talla en relación a la talla genética y una correlación positiva ($r = 0,6$, $p < 0,001$) entre talla adulta y talla genética. La principal conclusión del estudio relativa al crecimiento es que los pacientes afectos de forma clásica alcanzan una talla adulta en el límite bajo de la normalidad pero dentro de lo esperado para su rango genético siendo peores los resultados en las formas pérdida salina y en los varones. La talla adulta

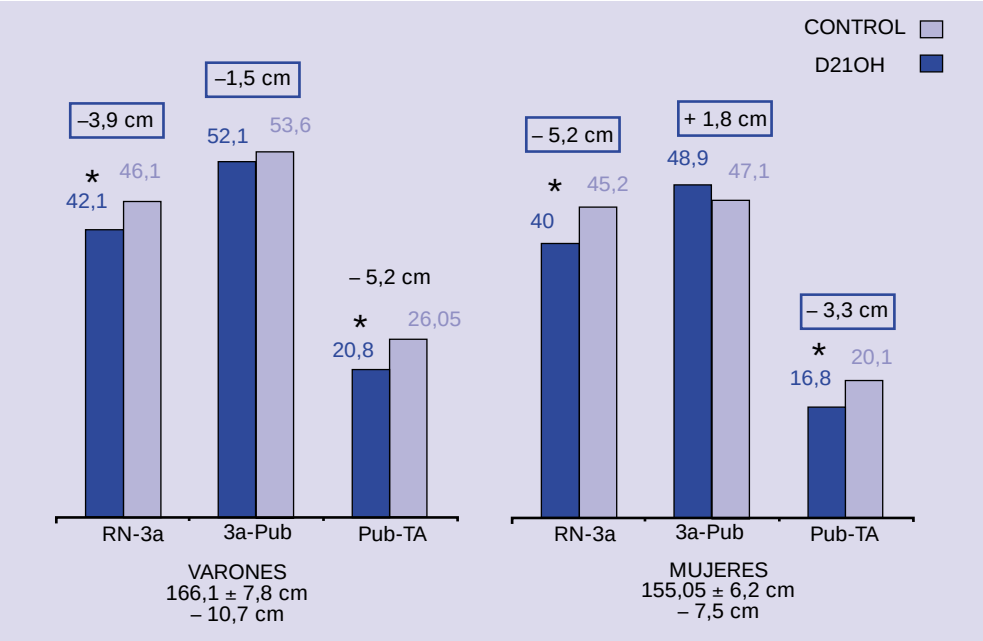


FIG. 5-. Talla adulta forma clásica: patrón de crecimiento en relación a la población control del Esudio Longitudinal Andrea Prader. Estudio multicéntrico.

de las formas no clásicas en su conjunto se sitúa a – 0,68 ± 1,1 SDS discretamente por encima de su talla genética (0,18 ± 1,0 SDS) (Fig. 6). En el grupo de pacientes con formas no clásicas se estudió la influencia del tra-

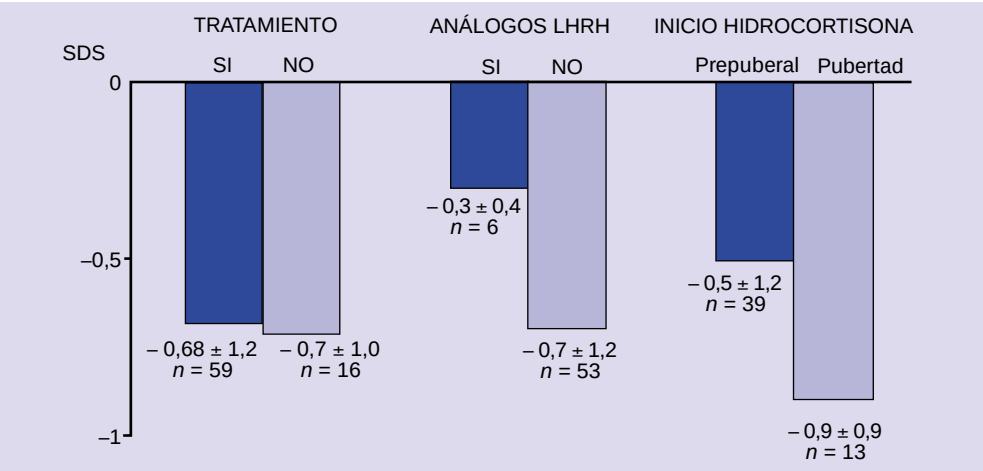


FIG. 6-. Talla adulta forma no clásica: factores pronósticos. Estudio multicéntrico.

tamiento con hidrocortisona y no se encontró diferencias significativas entre el grupo tratado (– 0,68 ± 1,2 SDS) y el grupo no tratado (– 0,7 ± 1,0 SDS). Hay que resaltar que en el grupo no tratado se encontraban muchos pacientes con edad de diagnóstico tardío y/o diagnosticados a raíz de un estudio familiar por tener un caso índice; ello estaría reflejando un elevado número de formas oligosintomáticas o crípticas en este grupo, en contraposición a las formas tratadas que todas ellas fueron formas sintomáticas. Por ello, desde un punto de vista clínico, no eran grupos semejantes. Cuando se evaluó la influencia del uso de análogos de LHRH para frenar la pubertad y de la edad de inicio de hidrocortisona tampoco se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos considerados si bien se observa una tendencia a encontrar mejores resultados en los pacientes tratados con hidrocortisona antes del inicio de la pubertad y en aquellos que asociaron análogos de LHRH.

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

El tratamiento debe corregir la fisiopatología subyacente del trastorno, que es un déficit de cortisol y un exceso de secreción de ACTH que estimula la producción de andrógenos suprarrenales motivando la sintomatología clínica. En los niños, la terapia de elección es la hidrocortisona ya que es el corticoide más fisiológico y el que menos complicaciones produce por tener una potencia superponible a la del cortisol endógeno; su vida media corta minimiza la afectación sobre el crecimiento así como otros efectos adversos. La dosis diaria total ha ido variando; antes se preconizaban dosis altas, posteriormente se han ido ajustando de acuerdo a la producción endógena de cortisol que en función de los diferentes estudios se sitúa entre 5,7 y 10 mg/m^2/día; con métodos de alta precisión se calcula en entorno a 5,7 ± 1,5 mg/m^2/día en niños y adolescentes[36]. Actualmente se proponen una dosis de hidrocortisona de 10-15-20 mg/m^2/día [42], variable en función de la edad y estadío puberal del paciente.

Adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona o prednisolona (5-7,5 mg/día ó 2-5 mg/m^2/día, dividido en dos dosis) o dexametasona (0,25 a 0,5 mg/día ó 0,25-0,375 mg/m^2/día, en dosis nocturna) que no excedan el equivalente de 20 mg/m^2/día de hidrocortisona. Se debe conocer la farmacocinética de la hidrocortisona para poder ajustar mejor el tratamiento sustitutivo a las necesidades de cada paciente y conseguir los niveles pico en los momentos de más actividad del eje

hipotálamo-hipofiso-adrenal. La hidrocortisona presenta una biodisponibilidad alta que es mayor durante la noche. Durante la pubertad se producen modificaciones en la farmacocinética de la hidrocortisona como aumento del volumen de distribución y del aclaramiento, sin una alteración concomitante de la vida media, que deben ser tenidas en cuenta. Estas observaciones indicarían la necesidad de fraccionar la dosis diaria en más de dos tomas, especialmente en las mujeres, para así conseguir una mejor frenación suprarrenal[43]. En los pacientes con HSC no clásica está indicado iniciar tratamiento en las formas sintomáticas (pubarquia precoz, aceleración de la edad ósea y repercusión sobre la talla final en relación a su talla genética) con hidrocortisona a dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis[39]. Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad suficiente de aldosterona que consigue evitar la crisis de pérdida salina presentan niveles elevados de renina, indicando un déficit relativo de mineralocorticoides, por lo que necesitan tratamiento con 9α-fluorhidrocortisona. El control adecuado de los niveles de renina ayuda a la supresión adrenocortical ya que actúa frenando la secreción de vasopresina y ACTH y ayuda a reducir la dosis de glucocorticoide necesaria para mantener niveles aceptables de 17OHP. Los pacientes con HSC clásica no pueden afrontar una respuesta suficiente de cortisol al estrés y requieren dosis superiores en situaciones de enfermedades febriles, vómitos, traumatismos, extracciones dentarias y de cirugía mayor.

Debido a que las pautas de tratamiento convencional exponen a la mayoría de los pacientes a un hipercortisolismo, a un hiperandrogenismo, o a ambos, se continúan buscando alternativas terapéuticas que mejoren el crecimiento y la evolución clínica de estos pacientes[11,44]. Una pauta combinada que teóricamente podría restablecer a los pacientes a un estado más fisiológico sería tratar de conseguir una situación de «eucortisolismo», mediante una reducción de la dosis de hidrocortisona, «euandrogenismo», por medio del bloqueo periférico de la acción de los andrógenos con flutamida, y «eueestrogenismo», mediante el bloqueo de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos. Un estudio preliminar de dos años de evolución ha mostrado que los niños que recibieron flutamida, testolactona y dosis reducidas de hidrocortisona presentaron una velocidad de crecimiento y maduración ósea normales a pesar de mostrar unos niveles más elevados de andrógenos suprarrenales[45]. Es necesario realizar ensayos clínicos a largo plazo para determinar si tal estrategia es efectiva para conseguir una talla adulta normal y acorde a su talla genética, así como una función gonadal normal.

La combinación de inicio tardío del tratamiento o tratamiento inadecuado más pubertad precoz central, supone una baja talla adulta severa. En este sentido, es bien conocida la aparición de una pubertad precoz central como complicación de la evolución en una HSC; en esta situación, el tratamiento con análogos de LHRH frena el desarrollo puberal y consigue normalizar el crecimiento. La aparición de una maduración precoz del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal se relaciona con el exceso de andrógenos en plasma y con el adelanto de la maduración ósea. Aunque se ha publicado la resolución espontánea, habitualmente requiere tratamiento frenador con análogos de LHRH[46]. Debido a la baja talla adulta que presentan estos pacientes se ha sugerido utilizar la hormona de crecimiento. En este sentido el uso de hormona de crecimiento, bien aisladamente o asociada a análogos de LHRH, en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa en tratamiento convencional ha conseguido incrementar significativamente la talla y el pronóstico de crecimiento tras dos años de tratamiento[47]. Recientemente se han publicado los resultados de este estudio a talla final y se demuestra como la adición de rhGH y análogos de LHRH mejora significativamente la talla adulta ya que los pacientes tratados alcanzaron una talla final de – 0,4 SDS mientras que el grupo no tratado se situó en – 1,4 SDS[48].

El buen control terapéutico durante la infancia es fundamental para asegurar un crecimiento correcto, una maduración sexual normal y una ausencia de complicaciones a largo plazo. El objetivo es buscar la dosis mínima eficaz que garantice un buen crecimiento y una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales. Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos como edad ósea, peso, talla y velocidad de crecimiento, la aparición de signos de virilización como clitoromegalia, y hormonales, como determinación de 17-OHP, testosterona, Δ4-androstendiona y ARP, fundamentalmente. Los pacientes deben ser rigurosamente controlados en busca de signos de hipercortisolismo, como ganancia excesiva de peso, velocidad de crecimiento lenta, estrías y osteopenia, entre otros. Un índice de masa corporal elevado durante la infancia se correlaciona con peor talla final y puede ser un buen marcador de hiperdosificación[36]. Las necesidades terapéuticas no son las mismas en todas las fases del crecimiento. En el primer año de la vida se ha demostrado una ausencia de aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea en pacientes no tratados afectos de forma virilizante simple; esta observación tiene interés clínico ya que estaría reflejando la necesidad de evitar el excesivo tratamiento en la primera infancia y de adecuar las dosis de hidrocortisona a las necesidades fisiológicas en cada momento[49,50]. Es importante destacar que ninguna de las

pautas establecidas consigue reproducir la relación fisiológica temporal entre la secreción de ACTH y los niveles de cortisol[36]. Estudios clínicos y en animales de experimentación han demostrado la existencia de un cierto grado de insensibilidad central al efecto frenador del cortisol sobre el eje CRH-ACTH y una hiperactividad de dicho eje independiente del los niveles circulantes de cortisol. A pesar de que se formulan dosis ideales hay que tener presente la variabilidad clínica, el genotipo y el diferente grado de severidad en el defecto enzimático, además de factores relacionados con el metabolismo y la farmacocinética del cortisol y otros factores desconocidos de cada paciente por lo que es necesario individualizar la dosis. Por todo ello es necesario concluir que no existe una única dosis correcta sino que debe ser siempre individualizada para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliver A, Ezquieta B, Gussinyé M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª edición. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Eds. Doyma, Barcelona. 2000; 995-1042.
2. Forest MG. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Pombo M, ed. Díaz de Santos, Madrid. 1997; 901-935.
3. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30 (1):31-60.
4. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21 (3):245-291.
5. Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. A continuum of disorders. *Lancet*; 1998: 352:752-754.
6. Ezquieta B, Cueva López E, Varela Junquera JM, Jariego Fente C. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplsia suprarrenal congénita. *Acta Pediatr Esp* 2001; 59 (9):479-496.
7. Werder E, Siebermann RE, Knormurset G, Zimmermann A, Sizonenko PC, Theints P, Girard J, Zachmann M, Prader A. The incidence of congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. A survey of patients born in 1960 to 1974. *Helv Pediatr Acta* 1980; 35:5-10.
8. Bois E, Mornet E, Chompret A, Feingold H, Hochez J, Boulet V. L´hyperplasie congenitale des surrenales (21-OH) en France. *Arch Fr Pediatr* 1985; 42:85-89.
9. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81:866-874.
10. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37:650-667.
11. Merke D, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future directions in the study and management of congenial adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002; 136:320-334.
12. White PC, Speiser PW. Long term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16 (2):273-288.

13. Brook CGD, Zachmann M, Prader A, Murset G. Experience with long term therapy in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1974; 85:12-19.
14. Klingensmith GJ, Garcia SC, Jones HW, Migeon CJ, Blizzard RM. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation and fertility. *J Pediatr* 1977; 90:996-1004.
15. Kirkland RT, Keenan BS, Holcombe JH, Kirkland JL, Clayton GW. The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:1320-1324.
16. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30 [Suppl]: 79-88.
17. Dimartino-Nardi J, Stoner E, O´Connell A, New MI. The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Acta Endocrinol* 1986; 279:305-313.
18. Eugster EA, Di Meglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height otucome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138:26-32.
19. Muirhead S, Sellers EAC, Guyda H. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2002; 141:247-252.
20. Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989; 64:1554-1558.
21. David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest MG, Morel Y. Taille definitive chez 69 sujets atteints d´hyperplasie congenitale des surrenales par deficit en 21-hydroxylase. *Arch Pediatr* 1994; 1(4):363-367.
22. Lim YJ, Batch JA, Warne GL. Adrenal 21-hydroxylase deficiency in childhood: 25 years´experience. *J Paediatr Child Health* 1995; 31:222-227.
23. Hauffa BP, Winter A, Stolecke H. Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency. *Klin Padiatr* 1997; 209(2):71-77.
24. Gussinye M, Potau N, Vicens Calvet E, Albisu M, Yeste D, Ibañez L, Audí L, Carrascosa A. Talla adulta, patrón de crecimiento y desarrollo puberal en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, forma perdedora de sal. *Med Clin* (Barc) 1997; 108:87-90.
25. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1978; 299:1392-1396.
26. Tanae A, Hibi I. Unresolved problems in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30 (suppl):93-98.
27. Knorr D, Hinrichsen de Lienau SGC. Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30 (suppl):89-92.
28. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997; 41:30-33.
29. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, Kovacs J, Waldhauser F, Frisch H. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21 hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2001; 55:161-171.
30. Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1997; 77:214-218.
31. Young MC, Hughes IA. Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1990; 65:312-314.

32. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3070-3078.
33. Gussinye M, Carrascosa A, Gussinye MP, Potau N, Vicens Calvet E, Albisu MA, Enrubia M. Talla final en pacientes con hiperplasia suparrenal congénita. *Endocrinología* 1994; 41 (suppl 2):35-39.
34. Clayton GW. Patterns of growth from birth to maturity in infants and children with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol* 1986; 279:295-304.
35. Bergstrand CG. Growth in congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Scand* 1966; 55: 463-472.
36. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency: growth, development and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30 (1):193-206.
37. Cameron FJ, Tebbutt N, Montalto J, Yong AB, Zacharin M, Best JD, Warne GL. Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1996; 74:406-411.
38. Cutler GB Jr, Underhill LL. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1990; 232:1806-1813.
39. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Pertzelan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:188-195.
40. Oliver A, Ezquieta B, Valera JM, Cueva E, Molina MA, Casado I, Gracia R. Estudio auxológico, bioquímico, clínico y puberal en las formas no clásicas de déficits de 21-hidroxilasa. *Rev Horm Fact Crecim* 1999; 4 (1):1-8.
41. Labarta JI, Bello E, Mayayo E, Ferrández Longás A, Grupo Colaborativo. Adult height, obesity, gonadal function and fertility in 182 patients with 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2005; 64 suppl 1:344.
42. Joint LWPES/ESPE CAH working group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficinecy from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (9):4048-4053.
43. Charmandari E, Mattews DR, Johnston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17 hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4679-4685.
44. Merke DP, Cutler GB, Jr. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30 (1):121-135.
45. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler Jr GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1114-1120.
46. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, Hench K, McNemar A, Skerda M, Loriaux DL. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:857-861.
47. Quintos JBQ, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1511-1517.
48. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbinson MD, Macapagal MC. Treatment with growth

hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3318-3325.
49. Stikkelbroeck NM, Vant Hof-Grootenboer B, Hermus A, Otten BJ, Vant Hof M. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3525-3530.
50. Claahsen Van Der Grinten H, Noordam K, Borm GF, Otten BJ. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1205-1209.

GRUPO COLABORATIVO:

M. Gussinyé. Hospital Vall d' Hebron. Barcelona; J.I Labarta, E. Bello, E. Mayayo, A. Ferrández. H. I. Miguel Servet. Zaragoza; P. Martul. Hospital de Cruces. Bilbao; L. Castro, P. Cabanas, J. Barreiro, M. Pombo. H. Clínico. Santiago de Compostela; A. Escribano Muñoz, A. Gutiérrez Macías. H. Virgen de la Arrixaca. Murcia; C. Luzuriaga. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander; I. Rodríguez. Hospital de Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife; M. D. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez. H. Gregorio Marañón. Madrid; J. Prieto, E. Álvarez. Hospital Clínico. Salamanca; L. Ibáñez. Hospital San Juan de Dios. Barcelona; M.V. Marcos. Hospital de Terrasa. Barcelona; J. Sánchez del Pozo. Hospital Doce de Octubre. Madrid; V. Borras. Hospital Granollers. Barcelona; J. Ramírez Fernández. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares; F. Aleixandre Blanquer. Hospital de Elda. Alicante; F. Calvo. Hospital Lluis Alcanyis. Xativa. Valencia; L. Blasco. Hospital de Sagunto. Valencia.

5

Nuevas tecnologías aplicadas al estudio genético de enfermedades en endocrinología pediátrica: Estrategias y herramientas para la búsqueda de genes de susceptibilidad en enfermedades complejas

J.R. BILBAO CATALÁ

INTRODUCCIÓN

La identificación de los genes causantes de las *enfermedades complejas* (que aparecen como consecuencia de la acción del medio ambiente en sujetos genéticamente predispuestos) es un reto importante para poder seleccionar aquellos individuos con mayor riesgo de desarrollar estas patologías y poder aplicar sobre ellos terapias preventivas con ciertas garantías de éxito (Fig. 1.). En la Endocrinología Pediátrica, la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es un ejemplo paradigmático de esta situación: pendientes de que las terapias curativas basadas en ingeniería celular se hayan desarrollado lo suficiente para que puedan ser aplicables en la clínica, la prevención de la enfermedad sigue siendo un objetivo importante[1]. No obstante, los ensayos de prevención secundaria (una vez iniciada la destrucción autoinmune de la célula ß pancreática) en individuos prediabéticos con marcadores inmunológicos de la enfermedad (autoanticuerpos antiinsulina y antiislote circulantes) se han demostrado ineficaces, lo que sugiere la necesidad de contar con herramientas de predicción todavía más precoces, capaces de identificar a la población diana cuando la manifestación fenotípica del riesgo genético (autoinmunidad) todavía no se ha iniciado[2,3].

Se conoce desde hace mucho tiempo que el determinante más importante de la susceptibilidad genética a DM1 se encuentra en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), en el cromosoma 6p21, y sería res-

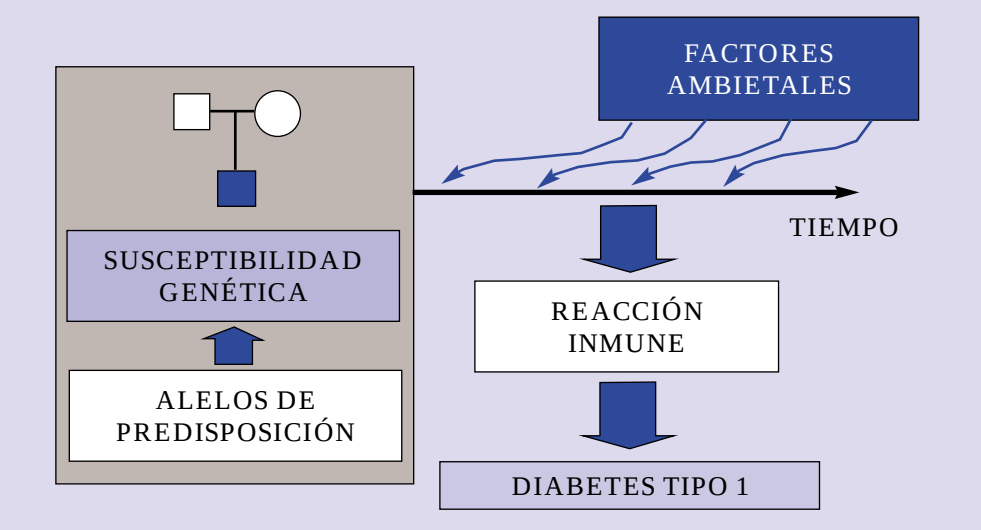


FIG. 1-. Esquema representativo de una enfermedad poligénica compleja, como la diabetes tipo 1. La acumulación de variantes de predisposición en los genes de susceptibilidad originan un genotipo de riesgo. Sobre esta susceptibilidad genética actuarían factores ambientales aún no identificados, provocando la reacción autoinmune que desembocará en diabetes clínica.

ponsable de aproximadamente el 40% de la heredabilidad de la diabetes autoinmune. En población caucásica, los alelos HLA-DRB1*0301 y HLA-DRB1*04 (DR3 y DR4, respectivamente) confieren el mayor riesgo a padecer la enfermedad, pero también están presentes en la población no diabética, lo que sugiere que existen otros genes que contribuyen en la predisposición a desarrollar DM1[4]. En las dos últimas décadas, se han realizado grandes esfuerzos para localizar estos otros genes de susceptibilidad, pero los resultados no han sido del todo satisfactorios y nuestra capacidad de predecir el futuro desarrollo de DM1 sigue estando muy limitada. En este trabajo se mostrarán las estrategias clásicamente más utilizadas para intentar localizar genes de susceptibilidad y para determinar si existe asociación de alguna de las variantes con riesgo aumentado. Posteriormente, se propondrán nuevas alternativas que aprovechan los recientes avances tecnológicos en el *Análisis de la expresión génica del genoma completo en microarrays*, *Genotipado masivo* y en *Bioinformática* para intentar optimizar la identificación de genes candidato. Todo ellos se intentará presentar de manera descriptiva, sin excesiva profundización, que desbordaría los objetivos de este curso. Además, ha de tenerse en cuenta que la selección de los ejemplos, tanto de las páginas *web* como de las herramientas de análi-

sis, obedecen a criterios estrictamente subjetivos del autor y es muy probable que alguno de los lectores conozcan alternativas mejores que las que se citan en este capítulo.

ESTRATEGIAS CLÁSICAS DE BÚSQUEDA DE GENES DE SUSCEPTIBILIDAD

Dado que el patrón de herencia que siguen las enfermedades complejas, como T1D, no se ajusta a los modelos mendelianos clásicos y el número de casos en cada una de las familias suele ser escaso, es imposible diseñar estudios de ligamiento clásico como los que se han utilizado en la investigación de las enfermedades *monogénicas* o *mendelianas.* En los últimos años se han empleado fundamentalmente dos tipos de estrategias:

Estrategia de genes candidato: Se trata de una búsqueda dirigida o *educada* de potenciales alteraciones genéticas relacionadas con la enfermedad. En base al conocimiento previo de los mecanismos patogénicos o las rutas metabólicas implicadas en la enfermedad objeto de estudio, se seleccionan los posibles *candidatos* y se realizan *estudios de asociación* de marcadores polimórficos[5]. La pregunta a la que esta estrategia quiere responder podría formularse como sigue: ¿Está alguno de los alelos del gen candidato aumentado en los pacientes con respecto de la población general? En su versión más sencilla, se utiliza un diseño de casos y controles, comparándose la frecuencia de determinada variante en ambos grupos. Debido a la creciente complejidad de las poblaciones actuales y para evitar posibles asociaciones debidas a estratificaciones genéticas por orígenes étnicos diferentes en los casos y los controles, se recomienda recurrir a los *estudios familiares* de asociación, como el *AFBAC (Affected Family Based Controls),* donde los cuatro alelos parentales de una familia nuclear (el probando y sus padres), los dos alelos no transmitidos al individuo enfermo son utilizados como genotipo control[6]. Otro ejemplo es el test de desequilibrio de la transmisión o *TDT (Transmisión Disequilibrium Test)* en el que se compara, en un grupo de familias, la frecuencia con la que determinado alelo se transmite a la descendencia enferma respecto de la proporción teórica del 50%[7]. Cualquier diferencia en la frecuencia de determinado alelo en los grupos enfermo y control o una proporción de transmisión de dicho alelo que esté desviada de la neutralidad se interpreta como evidencia a favor de la implicación de esa variante genética en la susceptibilidad de padecer la enfermedad.

Estudios de mapeo genómico: Esta estrategia pretende determinar la localización genómica (generalmente la banda cromosómica) en la que potencialmente se localiza el gen implicado en la enfermedad. El proceso se basa en el análisis sistemático de la totalidad del genoma en varios miembros enfermos de familias, utilizando segmentos de ADN muy variables (polimórficos) cuya localización exacta es conocida (marcadores). La aproximación más potente, que ha sido empleada con mayor frecuencia, utiliza parejas de hermanos enfermos *(affected sib-pairs)* para determinar si existe un mayor grado de identidad genética (comparten más alelos de ese marcador) del que cabría esperar por azar[5]. Conviene recordar que en el caso de un gen neutro para la enfermedad, el 25% de los hermanos comparten ambos alelos, el 50% comparte uno de los dos y el 25% restante no comparte ninguno de los alelos. Cualquier desviación de estas proporciones indicaría que el marcador polimórfico analizado se encuentra próximo (en ligamiento) con un gen implicado en la enfermedad[8]. La mayor ventaja de este tipo de estudios es que el investigador puede carecer por completo de información acerca de los mecanismos etiológicos y las rutas metabólicas que subyacen la enfermedad, con lo que no es necesario seleccionar candidatos *a priori*.

Estas dos aproximaciones han sido utilizadas en incontables ocasiones a lo largo de estos últimos años, y nos han permitido entender mejor la genética de enfermedades como la DM1. Entre los innumerables trabajos publicados cabe destacar, porque supuso un hito en el momento en el que fue realizado, el primer barrido genómico en parejas de hermanos enfermos de DM1 realizado por el grupo del profesor J.A. Todd en 1994, y que localizó 17 regiones del genoma (denominadas IDDM1-IDDM17) en las que presumiblemente se encuentran los genes causantes de DM1 (Fig. 2.)[9]. Este trabajo se realizó genotipando *microsatélites* (secuencias de ADN no codificantes, formadas por repeticiones de dos o tres nucleótidos, cuya longitud –número de repeticiones– es variable, apareciendo diferentes variantes o alelos en la población, lo que las convierte en herramientas útiles para identificar y comparar individuos o grupos enfermos frente a controles, por ejemplo). La localización de estos *marcadores genéticos* en regiones cromosómicas es conocida y se establece en función de sus frecuencias de recombinación (probabilidad de que en una meiosis el cromosoma se «rompa» entre dos marcadores y estos no se hereden conjuntamente) o *distancia genética*, que se mide en centiMorgan (cM), de manera que a una mayor probabilidad de recombinación le corresponde una mayor distancia genética. Los estudios de mapeo genómico como el descrito utilizan aproximadamente 400 *microsatélites* separados por unos 10cM, lo que supone un trabajo de laboratorio considerable.

LOCUS	CROMOSOMA	MARCADOR	CANDIDATO
IDDM 1	6p21.3	*HLA DR/DQ*	HLA genes
IDDM 2	11p15.5	*INS-VNTR*	INSULIN
IDDM 3	15q26	D15S107	
IDDM4	11q13.3	FGF/D11S1919	*ICE, CD3, ...*
IDDM5	6q25	ESR/a046xa9	*TNDM, SOD2*
IDDM6	18q12-q21	D18S64/D18S487	
IDDM7	2q31-q33	D2S152	*ILR1, HOXD*
IDDM8	6q27	D6S281	*MnSOD*
IDDM9	3q21-q25	D3S1303	
IDDM10	10p11	D10S193	
IDDM11	14q24-q31	D14S57	*ENSA, SEL-IL*
IDDM12	2q33	*CTLA4*	*CTLA4*
IDDM13	2q34	D2S164	*IGFBP2, IGFBP5*
IDDM15	6q21	D6S283	*TNDM*
IDDM17	10q25	D10S1750/D10S1773	

FIG. 2-. Listado de regiones cromosómicas que se han identificado en los proyectos de mapeo genómico utilizando marcadores microsatélites. De todos los loci inicialmente propuestos, únicamente se han replicado de manera consistente los resultados para 6p21, 11p15 y 2q33.

Posteriormente, se han replicado algunos de estos *loci* en poblaciones independientes y, mediante estudios de asociación de genes candidato, se han confirmado algunos de los posibles genes en dichas regiones[4]. No obstante, la mayoría de estas regiones son muy extensas y cada una de ellas alberga numerosos genes, lo que dificulta la identificación del verdadero gen implicado y de sus variantes patogénicas. También se han realizado otros mapeos del genoma completo, lo que ha dado consistencia a algunos *loci* mientras otros han sido descartados[10]. Con todo, como se apuntaba al principio, nuestra capacidad de predecir el riesgo genético real de un individuo a padecer la enfermedad sigue siendo muy limitada.

NUEVAS HERRAMIENTAS PARA LOS ESTUDIOS GENÉTICOS

Las nuevas herramientas de las que disponemos hoy en día para abordar el análisis genético de las enfermedades humanas se basan tanto en los espectaculares avances de la Biología como en la irrupción de nuevas tecno-

logías que han hecho posible generar enormes cantidades de información genética, así como en las soluciones informáticas para la gestión y el análisis de estos datos. Es importante mencionar, aunque de manera superficial, algunos de los progresos más significativos de estos últimos tiempos.

El Proyecto Genoma Humano: Sin duda alguna, el logro más espectacular en la Biología moderna lo constituye la secuenciación de genoma humano completo, una tarea conocida como *Proyecto Genoma Humano (Human Genome Project* o *HGP)* iniciada en 1990 y oficialmente concluida en 2004[11] pero que ha culminado el pasado mes de mayo con la publicación de la secuencia completa del cromosoma 1[12]. De esta forma, se dispone de la información de la totalidad de los nucleótidos que componen el material genético humano y, por primera vez, de mapas físicos del genoma, que ya no debe ser medido por distancias genéticas (cM), sino en los nucleótidos que verdaderamente separan los distintos *loci.* Es necesario recordar que todavía quedan algunas regiones sin secuenciar, fundamentalmente en los centrómeros y telómeros de los cromosomas y que el *HGP* no está concluido del todo.

La secuenciación del genoma ha puesto de manifiesto la existencia de una identidad de más del 99,9% entre todos los seres humanos, con lo que los determinantes genéticos causantes de las enfermedades «comunes», como la diabetes, se encontrarían en el 0,1% variable. También nos ha permitido conocer que más del 90% de la variabilidad genética entre los individuos corresponde a polimorfismos de un nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism* o SNP) que ocurren cada 300-400 nucleótidos y que pueden aparecer tanto en regiones codificantes de los genes (provocando cambios en la proteína), en regiones genéticas no codificantes (intrones, zonas de *splicing*, promotores, etc., que podrían modular su expresión) o en espacios intergénicos sin aparente expresión fenotípica. Se calcula que existen unos 10.000.000 de SNP, la mayoría de los cuales son neutros, aunque algunos podrían influir en el fenotipo. Los SNP constituyen otro conjunto de marcadores genéticos que pueden ser utilizados en estudios de asociación con enfermedades; como veremos más adelante, es posible su genotipado a gran escala con la tecnología actual.

Bioinformática: El desarrollo de la Bioinformática ha ocurrido de manera paralela al del *HGP* y toda la información «cruda» obtenida de la secuencia es compilada junto con los conocimientos ya existentes sobre los genes codificantes: su estructura, localización, etc., creándose enormes bases de

datos en las que, además de los genes ya conocidos, se «predice» mediante algoritmos informáticos, la localización y estructura (e incluso posible función) de genes aún no aislados en el laboratorio, lo que se denomina *anotación genética*. En función de los criterios empleados para anotar los nuevos genes, la información disponible en las diferentes bases de datos puede variar ligeramente, pero existe un consorcio internacional que se ocupa de uniformizar los contenidos. Estas bases de datos ofrecen buscadores y herramientas accesibles por Internet, siendo las dos más importantes la que está gestionada por el Instituto Nacional de Salud (NIH) estadounidense (www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/) denominada Entrez, que alberga también bases de datos más clásicas, como GenBank, OMIM y PubMed, entre otras, así como la plataforma que gestiona el Instituto Bioinformático Europeo (EBI-EMBL) junto con el Instituto Sanger británico (www.ensembl.org). Entre la información disponible, se encuentra la propia secuencia cruda del genoma, la anotación de genes codificantes (promotores, exones, intrones, procesamientos alternativos, etc.), la homología con otras especies que también están siendo secuenciadas, así como toda la variación genética (SNP), incluyendo las frecuencias alélicas de estos polimorfismos en las diferentes poblaciones humanas que están siendo analizadas. Existe también una base de datos dedicada exclusivamente a almacenar y hacer disponible toda la información que se genera en torno a los SNP: *dbSNP* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/), que es parte de *Entrez* y a la que se envían los resultados de frecuencias alélicas y de descubrimientos de nuevos SNP, que son catalogados, nombrados y validados por este organismo. Toda la información de estas bases de datos se actualiza con la aportación de diferentes laboratorios de todo el mundo y los contenidos se renuevan aproximadamente una vez al mes.

***Microarrays de expresión génica*:** También se han producido avances notables en la tecnología aplicada a los estudios genéticos. De la mano de la *Nanotecnología*, se ha reducido de manera espectacular el «volumen» físico de las reacciones bioquímicas que se emplean para realizar las determinaciones y en la actualidad, utilizando los denominados *microarrays* o *microchips*, se realizan, de manera simultánea, decenas de miles de reacciones en el espacio de un portaobjetos de microscopía. De nuevo, al mismo tiempo que se optimizaban los reactivos químicos y las condiciones de los ensayos bioquímicos, se han desarrollado los soportes materiales para las reacciones, así como los equipos de detección y la informática para el tratamiento de los datos.

Una de las variantes más empleadas son los *microarrays* de expresión génica, en los que se analiza el ARN mensajero aislado de una muestra biológica para determinar el nivel de transcripción de la totalidad del genoma (p. ej., 30.000 genes humanos) denominado *transcriptoma*[13]. Es fácil imaginarse un experimento encaminado a identificar genes candidato a una enfermedad, en el cual se compara la expresión de todo el genoma en muestras de tejido enfermo frente a tejido sano, utilizando *microarrays* de expresión. La hipótesis subyacente es que aquellos genes cuyo grado de expresión es diferente en los dos estados comparados estarán potencialmente implicados en el desarrollo de la enfermedad. Un diseño similar se podría utilizar también para estudios de seguimiento de enfermos o para evaluar la respuesta a determinado tratamiento farmacológico, así como para localizar posibles dianas terapéuticas para un trastorno. En la actualidad se dispone de reactivos y equipos comercializados para llevar a cabo este tipo de experimentos con relativa sencillez en el laboratorio aunque el cuello de botella de estas investigaciones lo constituye el análisis de todos los datos que se obtienen de cada experimento de *microarrays*. Con este fin, se han desarrollado herramientas bioinformáticas para extraer la información relevante (en inglés, *data mining*) y presentarla de manera comprensible y coherente (p. ej., genes con *expresión diferencial*) (Fig, 3.). Aparte de soluciones comerciales, existen paquetes informáticos de acceso abierto, como el desarrollado por el consorcio internacional BioConductor (www.bioconductor.org) pero cuyo uso requiere conocimientos de lenguaje de programación *R*. Algunas instituciones, como el EBI-EMBL (*ExpressionProfiler*: http://www.ebi.ac.uk/expressionprofiler/) y universidades (*ArrayQuest* de la *Medical University of South Carolina*, http://proteogenomics.musc.edu/arrayquest.html, entre otros) ofrecen de manera gratuita interfaces relativamente sencillas de utilizar, para que el usuario pueda analizar sus experimentos de manera remota (vía *web*), sin necesidad de especiales conocimientos en informática y utilizando los equipos de la propia institución. Es extremadamente importante que el investigador tenga claro qué es lo que está intentando encontrar y establezca de antemano cuáles son los límites para considerar significativo un cambio en la expresión génica: existen numerosos algoritmos, basados algunos en pruebas estadísticas clásicas muy conservadoras (T de *Student* o ANOVA), así como en el incremento/reducción de la expresión (*fold-change*) o en la tasa de descubrimiento de falsos positivos (*FDR* o *False Discovery Rate*) capaces de detectar cambios más pequeños. De cualquier manera, el análisis de los datos obtenidos en un experimento de *transcriptómica* (cuya fase experimental puede comple-

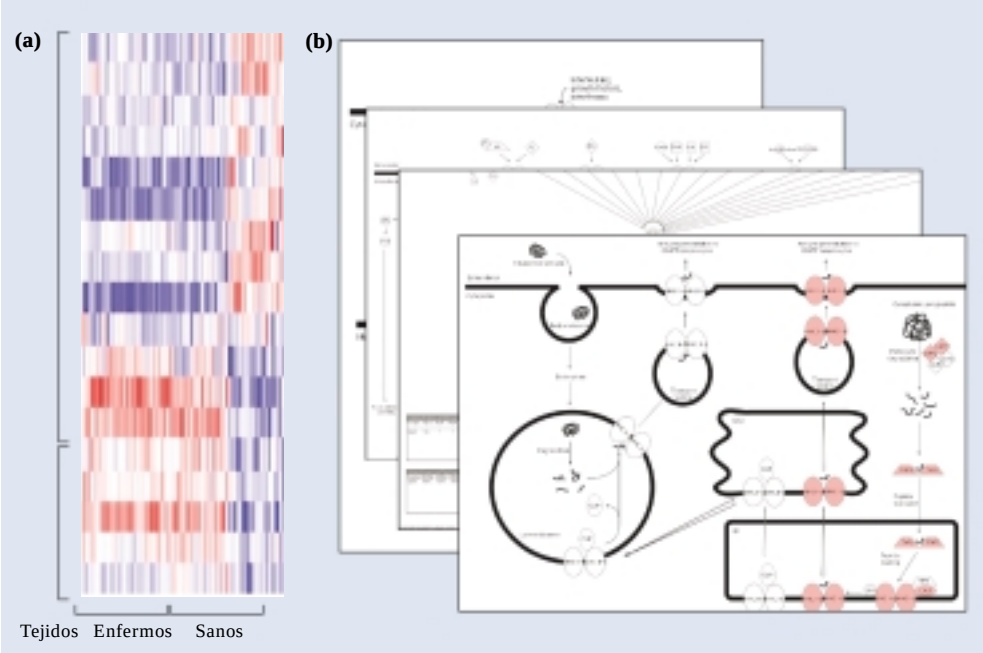


FIG. 3-. Resultado de un experimento de microarrays de expresión. En (a), se muestra un mapa de calor (heatmap) generado por MUSC-ArrayQuest, de los genes diferencialmente expresados en los dos grupos que se han comparado. En tonos rojos se representa un nivel de expresión por encima de la media (sobre-expresión) y en azules la sub-expresión. En (b), se muestra un análisis de rutas metabólicas, en las que los genes alterados presentan coloración. En primer plano, la ruta de presentación de antígenos a linfocitos T, muy importante en las patologías autoinmunes, con varios genes sobre-expresados. Estas rutas han sido generadas con los datos del experimento anterior, utilizando la versión de evaluación de Ingenuity Pathway Analysis Software (http://www.ingenuity.com).

tarse en unas pocas semanas) es muy complejo y puede extenderse durante muchos meses. Otro nivel superior de análisis supone ir más allá de los listados de genes individuales sobre- o subexpresados y utilizar los conocimientos existentes sobre interacciones entre genes (o sus productos) para agruparlos en rutas metabólicas o procesos celulares, lo que puede ayudar en la búsqueda de dianas terapéuticas o en la identificación de factores de transcripción o ligandos comunes a los diferentes genes cuya transcripción se presenta alterada en el *microarray*. Como ejemplos, existe una base de datos de términos que hacen referencia a los genes y que puede constituir una primera agrupación: *Gene Ontology* (http://www.geneontology.org/), formada por un consorcio internacional para uniformizar las propiedades de los productos génicos con respecto del *componente celular, proceso biológico* y *función molecular* que presenta cada gen. Por su parte, la Univer-

sidad de Kyoto en Japón pone a disposición de la comunidad científica la Enciclopedia de Genes y Genomas (http://www.genome.jp/kegg/) en la que existe una herramienta para agrupar genes en las más de 45.000 rutas metabólicas disponibles. Otra herramienta similar es *Pathway Interaction Database* (http://pid.nci.nih.gov/), controlada por el Instituto de Cáncer de EEUU (Fig. 3.). Además, si el investigador deposita sus resultados crudos en alguna de las numerosas bases de datos públicas (*ArrayExpress* en el EBI-EMBL, por ejemplo) creadas para almacenar experimentos de *transcriptómica*, éstos podrán ser reanalizados por otros investigadores utilizando diferentes criterios y persiguiendo distintos objetivos.

También se han desarrollado herramientas para el estudio del conjunto de las proteínas sintetizadas por un tejido *(proteómica)* y de los metabolitos producidos *(metabolómica)* pero debido a su mayor complejidad experimental, se encuentran menos avanzadas y su uso está menos estandarizado; no obstante, obedecen al mismo planteamiento y los diseños experimentales son análogos a los que emplea la *transcriptómica*.

Genotipado: También se han producido avances importantes en nuestra capacidad de obtener datos genotípicos mediante el análisis del ADN. En este momento, es posible genotipar hasta 500.000 SNP de manera simultánea a partir de una muestra de ADN de un individuo, utilizando *microchips* de genotipado masivo. Si se cuenta con los recursos económicos suficientes y se dispone de una amplia colección de ADN de enfermos y de controles, es factible plantearse un estudio de asociación que abarque todo el genoma, en lugar de los estudios de genes candidato del pasado reciente. Un estudio de este tipo se ha llevado a cabo recientemente en T1D utilizando SNP no sinónimos (aquellos que alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada) y han identificado un nuevo gen de susceptibilidad en la región de la helicasa inducida por interferón-1 (*IFIH1*)[14].

A pesar de que la tecnología para el genotipado a gran escala está disponible, existen una serie de problemas que el investigador debe resolver antes de iniciar el trabajo experimental. En primer lugar, es un hecho conocido que la contribución de cada uno de los *loci* a la susceptibilidad de padecer enfermedades poligénicas como T1D será relativamente pequeña, con lo que las diferencias en las frecuencias de los alelos de riesgo y protección entre casos y controles no serán muy pronunciadas. Este hecho, unido a los problemas estadísticos asociados a las comparaciones múltiples (el análisis de miles de variables – SNP) hace muy difícil distinguir las verdaderas asociaciones de los falsos positivos. Por todo lo anterior, es necesario poder redu-

cir el número de SNP a genotipar en este tipo de estudios de asociación y para ello es posible utilizar la información previa existente y las herramientas informáticas que se están desarrollando en los últimos años[15].

En primer lugar, aprovechando los conocimientos en torno a los efectos de la variación de secuencias sobre la funcionalidad de los genes, un investigador podría priorizar aquellos SNP que provoquen cambios importantes en la proteína, como los SNP no sinónimos (que provocan un cambio de aminoácido) o aquellos que pueden afectar a regiones de *splicing* o procesamiento del ARN mensajero y que darán lugar a fenotipos más extremos (p. ej., déficit de una enzima), similar a las mutaciones que causan enfermedades monogénicas graves, o bien decantarse por aquellos SNP que provoquen variaciones más sutiles en el fenotipo, como los SNP reguladores (que alteran la unión de factores de transcripción a los promotores) o intergénicos, y que podrían estar asociados con riesgo a padecer enfermedades complejas comunes, como DM1. Este tipo de selección «inteligente» es relativamente sencilla de realizar «a mano» cuando se trabaja con un número reducido de genes, pero es imposible para trabajos que abordan un análisis del genoma completo. En este escenario es obligado recurrir a herramientas bioinformáticas que sean capaces de predecir esta información de forma automatizada. Existen numerosos programas que pueden inferir la manera en la que un SNP puede afectar a la función del gen. Sirva como ejemplo el portal *PupaSuite*, desarrollado en el Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia (http://pupasuite.bioinfo.cipf.es/) y que con una interfaz muy sencilla permite filtrar los SNP más «interesantes» de una lista de genes o de una región genómica, en función de los criterios descritos anteriormente.

Una segunda dimensión de cribado hace referencia al conocimiento que sobre determinado SNP ya está disponible. Existen SNP que en la práctica son monoalélicos (no son polimórficos en la población que estamos estudiando), con lo que su genotipado no nos aportaría ninguna información. Las bases de datos como *dbSNP* incluyen las frecuencias alélicas de los SNP y es recomendable analizar aquellos con frecuencias del alelo menos representado *(Minor Allele Frequency o MAF)* superiores al 5%. *PupaSuite* también puede aplicar este tipo de criterios en la selección de SNP de un gen o región cromosómica.

Otra información muy útil para reducir el volumen de genotipado se deriva de la estructura genómica de las poblaciones humanas. Nuestro material genético está organizado en cromosomas, que se heredan como unidades independientes, aunque suelen producirse recombinaciones genéticas

que intercambian material genético. No obstante, por razones todavía no totalmente conocidas, estos fenómenos de sobrecruzamiento afectan de manera diferente a las distintas regiones cromosómicas, y existen bloques de ADN que se transmiten prácticamente inalterados a través de las generaciones sucesivas. Estos bloques, denominados *haplotipos conservados*, también conservarán el mismo alelo para cada uno de los SNP que pudieran contener. La consecuencia práctica es que, conocida la estructura del bloque y los SNP que contiene, el genotipado de uno de ellos nos dará la información del resto de SNP el haplotipo. Existe un esfuerzo cooperativo a nivel mundial, denominado Proyecto *HapMap* (http://www.hapmap.org) que persigue la definición de estos haplotipos conservados y de los SNP marcadores o *tag SNP*, que pueden utilizarse para reducir el número de *loci* a genotipar en estudios de asociación con enfermedades, sin perder información relevante (Fig. 4.). La información de *HapMap* puede incluirse entre los criterios de selección de *PupaSuite*, para priorizar los *tagSNP*.

Finalmente, un pequeño «truco» metodológico para aumentar la probabilidad de detectar asociación genética consiste en llevar a cabo los genotipados de forma escalonada. En una primera fase, se genotipan un número importante de SNP (p.ej. 10.000) en una fracción de la muestra. Se seleccionan los 1.000 SNP más prometedores para ser genotipados en otra parte de la muestra y finalmente, los 100 mejores candidatos son analizados en una tercera fracción. De esta manera se evitan los problemas de comparaciones múltiples que aparecerían si se realizara el genotipado de los 10.000 SNP en toda la muestra de una sola vez, y se aumenta la potencia del estudio[16]. No obstante, en un futuro próximo, según avancen los proyectos de definición de *tag SNP*, el número de SNP informativos se verá considerablemente reducido y la primera etapa ya no será necesaria.

COMENTARIOS FINALES

Las diferentes estrategias, métodos de análisis y útiles informáticos que se han descrito en este capítulo pueden aplicarse y combinarse en función de los objetivos de cada proyecto de investigación. Además de las herramientas generales que se han mencionado, es de recibo mencionar un portal genómico dedicado en exclusiva a la información relacionada con DM1: *T1Dbase* (http://t1dbase.org) en el que se combina información genómica, publicaciones, genes y regiones candidato y que puede ser de gran utilidad para los investigadores interesados en esta patología[17].

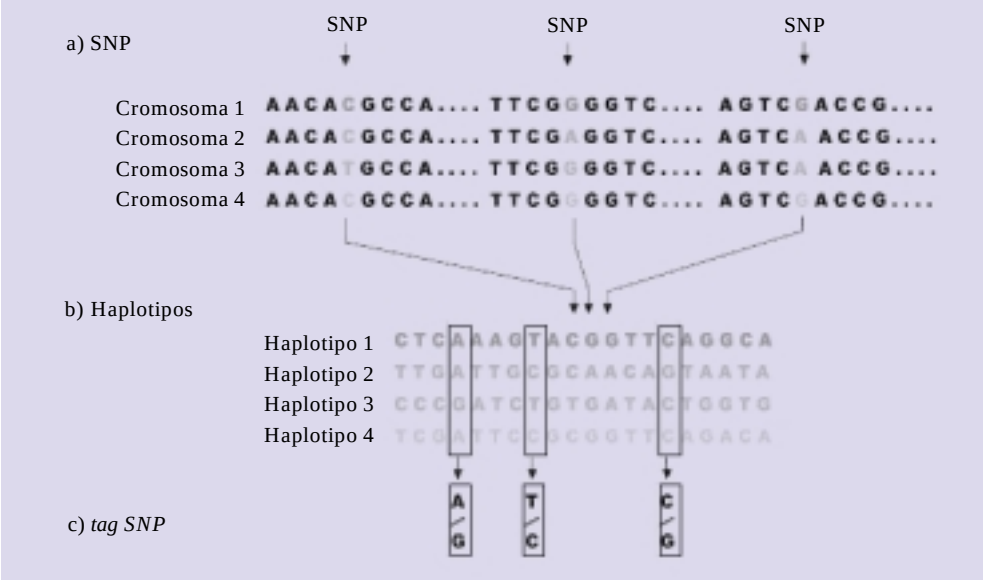


FIG. 4-. La construcción de los haplotipos HapMap se realiza en tres etapas. (a) Los polimorfismos de un nucleótido (SNP) se identifican en diferentes individuos de la población. (b) Los SNP próximos entre sí se heredan conjuntamente, compilados en haplotipos. (c) Se seleccionan los SNP marcadores (Tag SNP) que son capaces de identificar de manera inequívoca cada uno de los haplotipos existentes en la población. De esta manera, genotipando únicamente los tres Tag SNP mostrados en la figura, los investigadores pueden identificar el haplotipo presente en cada individuo. (adaptado de www.hapmap.org).

En nuestro particular intento de identificar nuevos determinantes genéticos para enfermedades autoinmunes, como DM1, hemos llevado a cabo estudios de *microarrays* de expresión utilizando como modelo biopsias intestinales de pacientes con enfermedad celiaca, otra enfermedad autoinmune frecuentemente asociada a DM1, con el fin de identificar posibles candidatos funcionales. El análisis de los *arrays* ha identificado un conjunto de genes con expresión alterada, de los que se han seleccionado aquellos que participan en rutas metabólicas relevantes para la patogenia autoinmune. Posteriormente, se ha compilado esta información con los resultados de los mapeos genómicos publicados en los últimos años, para obtener la lista de candidatos que serán analizados en un estudio de asociación genética. El proceso de selección de SNP se ha llevado a cabo utilizando *PupaSuite* y otras herramientas de predicción de alteración funcional, junto con criterios de conservación en diferentes especies y la información de *HapMap*. El futuro nos aclarará si la estrategia ha sido acertada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gillespie K M. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 175:165-70, 2006.
2. Pozzilli P. The DPT-1 trial: a negative result with lessons for future type 1 diabetes prevention. *Diabetes/Metab Res Rev* 18:257-9, 2002.
3. Gale EAM, Bingley PJ, Emmett CL et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet.* 363:925-31, 2004.
4. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33:1-16, 2004.
5. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science.* 265:2037-48, 1994.
6. Thomson G. Mapping disease genes: family-based association studies. *Am J Hum Genet* 57:487-98, 1995.
7. Laird NM, Lange C. Family-based designs in the age of large-scale gene-association studies. *Nature Rev Genet* 7:385-94, 2006.
8. Holmans P. Affected sib-pair methods for detecting linkage to dichotomous traits: review of the methodology. *Human Biology*. 70:1025-40, 1998.
9. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*. 371:130-6, 1994.
10. Concannon P, Erlich HA, Julier C, et al. Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes*. 54:2995-3001, 2005.
11. IHGSC. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431: 931-45, 2004.
12. Gregory SG, Barlow KF, McLay KE. The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1. *Nature* 441: 315-21, 2006.
13. Ahmed FE. Microarray RNA transcriptional profiling: part I. Platforms, experimental design and standardization. *Expert Rev Mol Diag* 6:535-50, 2006.
14. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet* 38:617-9, 2006.
15. Carlson CS, Eberle MA, Kruglyak L et al. Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature*. 429:446-52, 2004.
16. Thomas D, Xie R, Gebregziabher M. Two-Stage sampling designs for gene association studies. *Genet Epidemiol* 27:401-14, 2004.
17. Hulbert EM, Smink LJ, Adlem EC et al. T1DBase: integration and presentation of complex data for type 1 diabetes research. *Nucleic Acids Res* 35:D742-6, 2007.

6

Nuevas tecnologías aplicadas al estudio genético de enfermedades en endocrinología pediátrica: Epigenómica

G. PÉREZ DE NANCLARES LEAL

El uso de biochips o *microarrays* para estudios a gran escala nos ha permitido y permitirá una mejor comprensión de las interacciones entre genes, el significado de ciertos polimorfismos, la tolerancia y eficacia individual de ciertos tratamientos (farmacogenómica), etc. Sin embargo, en los últimos años una nueva ciencia está jugando un papel muy importante para intentar explicar dos tipos de fenómenos: 1) la existencia de personas, que siendo portadoras del mismo genotipo (gemelos monozigóticos), unas enferman y otras no y 2) el aumento espectacular de determinadas enfermedades (obesidad, diabetes tipo 2 en la infancia,…), que las variaciones genéticas en sí mismas no pueden explicar; el genoma no ha variado tanto en los últimos 25 años como para justificar la actual epidemia mundial de obesidad y si bien es cierto que la dieta y el sedentarismo juegan su papel en esta patología, no todos los humanos engordan.

El objetivo del presente trabajo es ofrecer una idea general sobre qué es la Epigenética y tratar de explicar desde ella las diferentes manifestaciones clínicas que una enfermedad puede tener en individuos genéticamente idénticos (fenómeno de *imprinting*), así como su papel en algunas enfermedades como la obesidad o la diabetes tipo 2.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS

«Imprinting»

El fenómeno de *imprinting* consiste en la inactivación de un gen en función de su origen paterno o materno. En mamíferos afecta a un número muy pequeño de genes (0,1-1% de todos los genes)[1-3], que están especialmente implicados en la regulación del crecimiento fetal, desarrollo de la placenta y comportamientos posnatales.

El mecanismo implicado en este silenciamiento génico es la metilación del ADN[1-4], esta metilación es específica de tejido, de tal manera que un gen puede estar inactivo en un tejido y ese mismo gen expresarse en otro tejido.

En el campo de la endocrinología pediátrica existen varias enfermedades asociadas al fenómeno de *imprinting*, como puede ser la diabetes neonatal transitoria o el pseudohipoparatiroidismo. Analicemos desde el punto de vista genético (y epigenético) estas dos enfermedades.

Diabetes neonatal transitoria

La diabetes neonatal puede definirse como hiperglucemia insulinodependiente, que es diagnosticada en los primeros tres meses de vida[5]. En, aproximadamente la mitad de los pacientes, la diabetes es transitoria (TND), mientras que en el resto de los pacientes las necesidades insulínicas perduran, constituyendo la forma permanente (PND).

TND se asocia comúnmente con sobreexpresión de un *locus* imprintado en el cromosoma 6q24; este *locus* contiene una región metilada de forma diferencial *(DMR: differentially methylated region)* en función del origen paterno o materno, que consiste en una isla CpG que normalmente sólo permite la expresión del alelo paterno de los genes allí situados (Fig 1A). Existen tres tipos de anomalías a nivel de la banda 6q24 causantes de TND[6]: la isodisomía paterna del cromosoma 6 (pUPD6) ocurre en cerca del 35% de los casos; la pérdida del *imprinting* materno en el 20% de los casos, y la duplicación paterna de la banda 6q24o en el 45% de los casos (Fig. 1B).

Veamos un ejemplo práctico. A los pocos días de vida, dos primos son diagnosticados de diabetes neonatal en dos hospitales diferentes. Entre los antecedentes familiares se sospecha que la abuela paterna hubiera tenido diabetes gestacional debido al alto peso con el que nacieron los padres de

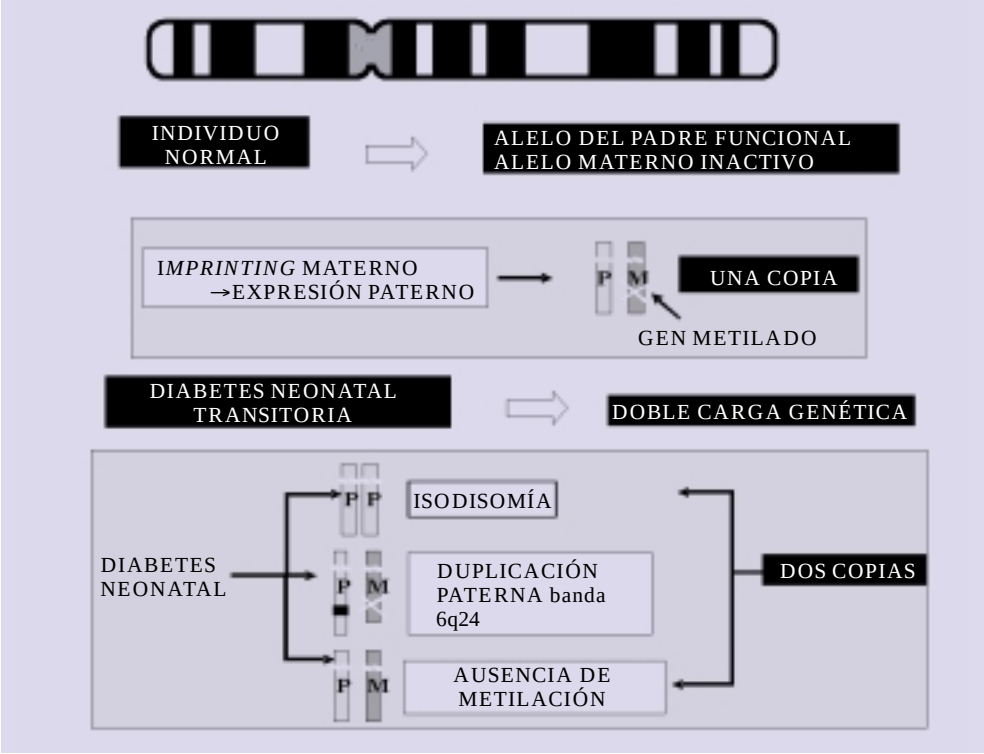


FIG. 1-. La región 6q24 del cromosoma humano se encuentra bajo el fenómeno de imprinting materno, de manera que los individuos sanos presentamos una única copia funcional de los genes que se sitúan en esta región (A), mientras que los pacientes con diabetes neonatal transitoria presentan doble carga genética debida a tres mecanismos (B), la isodisomía paterna (herencia únicamente del cromosoma 6 del padre), duplicación de la banda 6q24 paterna (a pesar de presentar cromosomas de ambos progenitores, el cromosoma paterno tiene dos veces la región 6q24), o la pérdida de metilación del alelo materno.

los niños a estudio (Fig. 2). El estudio genético muestra que ambos niños son portadores de tres copias de la banda 6q24 (en lugar de las dos copias que presentamos los individuos sanos). Al analizar a la familia completa se observa que dicha alteración (duplicación de la banda 6q24) ha sido transmitida desde la abuela a sus dos hijos varones (que no presentan ninguna clínica) y éstos a su vez transmiten la alteración genética y la enfermedad a sus hijos (Fig. 2). ¿Cómo es posible que los padres no enfermaran? La abuela transmite la alteración a sus hijos, pero lo hace en el alelo que está metilado (recordar Fig. 1A), por lo que, a pesar de estar presente, esa alteración no se expresa. Los padres pasan ese alelo a los niños, al ser de origen paterno, ese alelo no está imprentado, y por tanto se expresa, generando la aparición de la enfermedad.

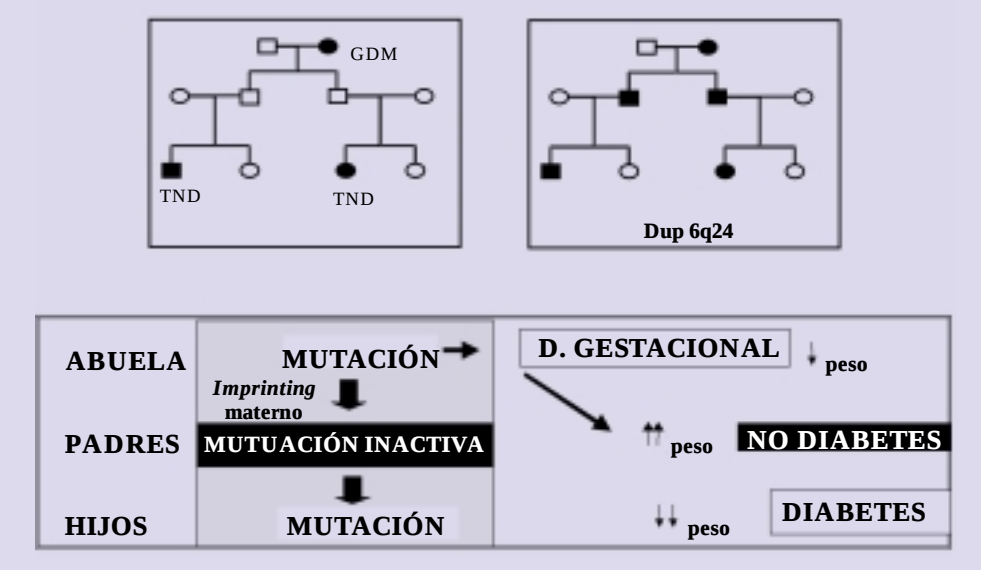


FIG. 2-. Ejemplo de una familia con diabetes neonatal transitoria. En el pedigrí, o árbol familiar, de la izquierda observamos las características clínicas: pintados de negro se encuentran los individuos con alteraciones hidrocarbonadas (cuadrado: varón, círculo: mujer; GDM: diabetes gestacional; TND: diabetes neonatal transitoria), mientras que en blanco aparecen los individuos sin patología clínica. En el pedigrí de la derecha se observan, pintados de negro los individuos portadores de la duplicación de la banda 6q24, y en blanco los no portadores. El mecanismo de imprinting materno en esta región explica esta discordancia entre la genética y la clínica como aparece en el recuadro inferior, así como detallado en el texto.

Pseudohipoparatiroidismo

Los individuos con fenotipo de osteodistrofia de Albright (que incluye talla baja, facies redondeada, cuello corto, obesidad, metacarpianos y metatarsianos cortos, más concretamente el 4º y osificaciones o calcificaciones subcutáneas y/o retraso mental) y resistencia a PTH, TSH y a menudo otras hormonas, son diagnosticados de pseudohipoparatiroidismo tipo Ia (PHP-Ia). Estos pacientes, por lo general, son portadores de una mutación inactivante en heterozigosis en alguno de los 13 exones codificantes del gen GNAS, que codifica para la subunidad α de la proteína G estimulante (Gsα). Estas mutaciones también se encuentran en pacientes con pseudo-pseudohipoparatiroidismo (PPHP), que cursa con fenotipo de osteodistrofia de Albright, pero sin alteraciones hormonales. PHP-Ia y PPHP suelen encontrarse en la misma familia: las mutaciones en Gsα heredadas de la madre originan PHP-Ia, mientras que la herencia paterna de la misma mutación conlleva la aparición de PPHP[7-9].

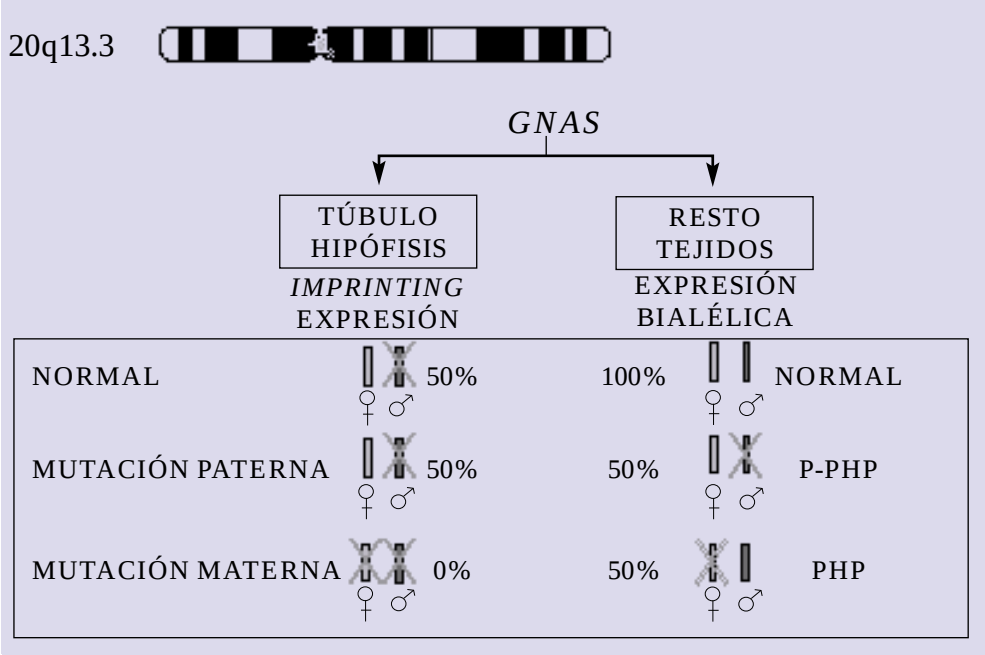


FIG. 3-. El gen GNAS, codificante para la subunidad α de la proteína G estimuladora, se encuentra sometido a fenómeno de imprinting paterno en la hipófisis y el túbulo renal, mientras que en el resto de tejidos su expresión es bialélica. En esta figura se resume de forma esquemática las bases genéticas del pseudohipoparatiroidismo Ia y el pseudohipoparatiroidismo. El aspa señala el silenciamiento o no funcionalidad del alelo.

El alelo paterno del gen de la proteína Gsα está sometido al fenómeno de *imprinting* en hipófisis y túbulo renal, y por tanto en esos tejidos ese alelo no se expresa (Fig. 3). Si la mutación se produce en el alelo materno, el único que se expresa en todos los tejidos, la enfermedad que se trasmite es un PHP-Ia; el único gen que se expresa es el de la madre que está mutado y provoca la enfermedad completa. Si la mutación proviene del padre se origina un PPHP, porque el gen mutado no se expresa en los mencionados tejidos; en concreto, el alelo que se expresa en hipófisis es el de la madre, que no tiene mutación, y por ello la patología se restringe al fenotipo, como si hubiera haplosuficiencia para la resistencia hormonal y haploinsuficiencia para el fenotipo.

Metilación

Si todas las células de un organismo poseen todo el material genético y, por tanto la capacidad de generar un nuevo organismo, ¿qué es lo que de-

termina que haya tantos tipos celulares diferentes en un organismo pluricelular?, ¿por qué son tan diferentes las células de uno y otro tejido?, ¿cómo se especializa una célula? Debe existir algo que seleccione qué genes deben activarse y desactivarse en cada tejido y en qué momento deben hacerlo. También debe existir algo que mantenga ese «patrón» de activación de manera que se mantenga de una generación celular a la siguiente.

Existen varios puntos de vista con relación a la naturaleza de esas «características heredables». Algunos autores defienden que se debe a la formación de unos complejos de ADN y proteínas asociadas. Las proteínas intervendrían en la opción de los genes que deben activarse e inactivarse durante el desarrollo y se mantendrían en sucesivas generaciones celulares ya que esas proteínas específicas permanecen unidas a regiones concretas del ADN durante la replicación de los cromosomas y la división celular[10]. Sin embargo, son más los investigadores que se inclinan por alteraciones específicas en la secuencia de ADN al no poderse explicar una relación tan duradera entre proteínas y ADN.

Uno de los mecanismos más importantes postulados como reguladores de la expresión génica en eucariotas y responsable de la diferenciación celular es la metilación (incorporación de grupos metilos: –CH3) en posición 5’ de los residuos de citosina.

¿Dónde y cómo se produce esta metilación? Entre el 2 y el 7% de los residuos de citosina del ADN de mamíferos está metilado[11] y, aproximadamente, el 90% de esta metilación ocurre en citosinas que se encuentran en dinucleótidos CpG, es decir en citosinas que preceden a residuos de guanina. La metilación del ADN en los dinucleótidos citosina-guanina (CpG) existe prácticamente en todos los vertebrados, algunos invertebrados y algunas plantas. En mamíferos, los patrones de metilación se mantienen de forma estable debido a la enzima DNA metiltransferasa 1 (DNMT1), que metila las nuevas hebras del ADN del mismo modo en que estaba metilada la hebra molde[12,13]. El ADN que ha perdido la metilación puede ser nuevamente metilado por las DNMT3A y DNMT3B[14] (Fig. 4A). Esta pérdida de metilación puede ocurrir cuando la replicación se realiza en ausencia de DMNT1 (demetilación pasiva) o, de forma activa, en el proceso de implantación del embrión de mamíferos y en determinado procesos tumorales.

Aunque todo el mundo está de acuerdo con que la metilación debe jugar un papel importante en muchos procesos biológicos, no es fácil concretar en cuáles. Por el momento, se sabe que la metilación del ADN es imprescindible en el fenómeno de *imprinting*, tanto en el silenciamiento de genes (p. ej., *H19*), como en la activación de otros (*IGF2, IGF2R*)[1,2].

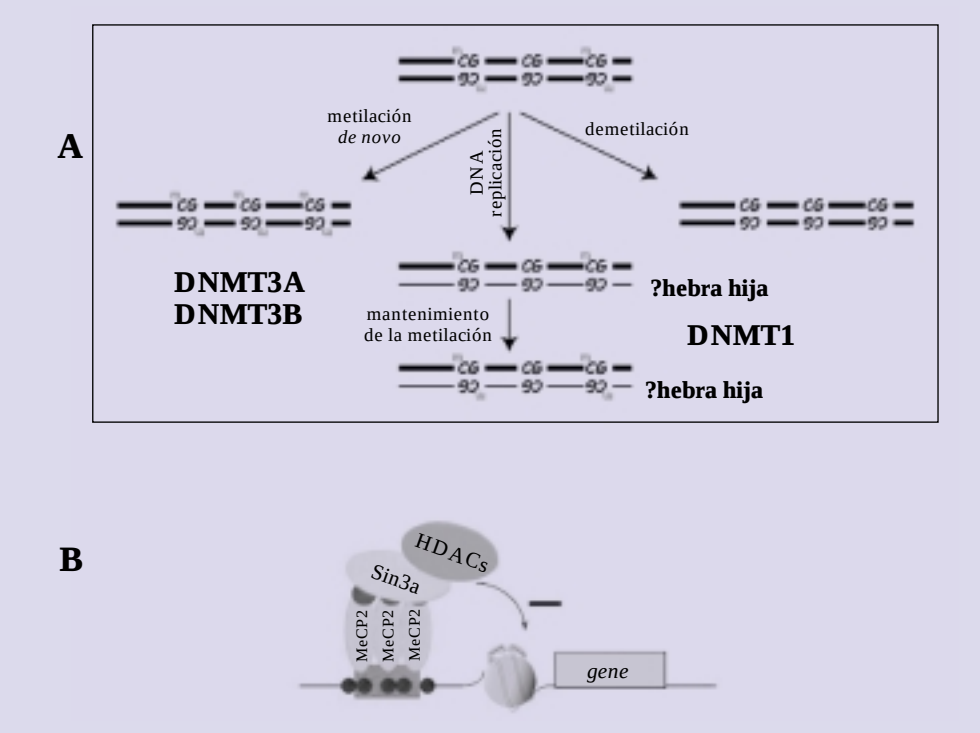


FIG. 4-. (A) En el ser humano existen tres tipos de ADN metiltransferasas, la forma 1 (DNMT1) se encarga de transferir metilos a la hebra en formación, de manera que sólo se incorporarán metilos en las posiciones que la hebra original las portaba, mientras que las formas 3A y 3B se encargan de la metilación de novo. (B) El silenciamiento génico causado por la metilación del ADN es debido a que las proteínas de unión al ADN metilado (MBP, MeCP…) atraen a un complejo sistema proteico de histonas deacetilasas (HDAC) y Sin3A, que induce la compactación de la cromatina haciéndola inalcanzable a los factores de transcripción.

El funcionamiento de represión de la transcripción mediado por la metilación del ADN está explicado en la figura 4B: existe una familia de proteínas que se unen al ADN metilado (MBP, MeCP2,…) y que forman complejos con las histonas deacetilasas, lo que implica la deacetilación de la histona en las zonas de ADN metilado, generando una cromatina más compacta y por tanto, menos accesible a la maquinaria de transcripción. Es decir, las regiones donde el ADN está metilado no se transcriben[13].

Modificación de histonas

Las histonas, las proteínas que forman los nucleosomas, son modificadas por adición de diferentes compuestos químicos: fosforilación, acetilación y

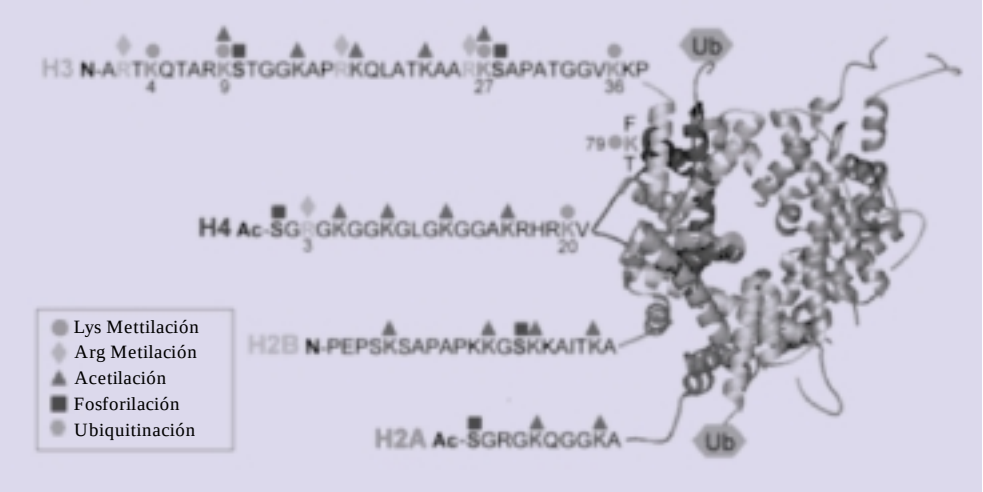


FIG. 5-. Las colas de las histonas pueden sufrir distintos tipos de modificaciones en sus residuos aminoacídicos: metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación. Estos procesos son reversibles y realizados por enzimas específicos.

metilación (Fig. 5). Diferentes investigadores han observado que estas modificaciones son dinámicas, varían entre los distintos tejidos, son reguladas por enzimas específicas, juegan papeles importantes en el control de la expresión génica e interactúan con otros sistemas de control epigenético como la metilación del ADN[15-17].

La acetilación de varios residuos de lisina de las histonas H3 y H4 se asocia con una configuración activa de la cromatina, permitiendo la expresión génica. La incorporación de los grupos acilos desde acetil-CoA hasta las histonas es realizado por unas enzimas específicas llamadas histona-acetil transferasas (HAT), mientras que su eliminación es producida por las histona-deacetilasas (HDAC)[18]. El nivel de acetilación de las histonas en un lugar concreto del genoma y en un momento concreto es el resultado del equilibrio obtenido de la actividad de ambos tipos de enzimas. El patrón de acetilación es ordenado, no al azar, y diferente entre especies.

La metilación ocurre en las histonas H3 y H4, y generalmente se asocia a condensación de la cromatina y represión génica (salvo la lisina 4 de la histona H3). Existen varios trabajos que apuntan la existencia de una unión entre la acetilación y la metilación de histonas. Por ejemplo, se ha observado que la H3 metilada suele encontrarse preferentemente empaquetada en los nucleosomas que presentan la H4 acetilada, mientras que la H4 metilada apenas se encuentra en la cromatina acetilada[18].

MECANISMO EPIGENÉTICOS IMPLICADOS EN LA OBESIDAD

La prevalencia de la obesidad está aumentando de forma dramática en muchos países y este aumento alarmante está ocurriendo en jóvenes de países desarrollados y en desarrollo: cerca del 10% de los jóvenes con edades comprendidas entre los 5-17 años presentan sobrepeso, el 2-3% de los cuales son obesos[19,20].

Aunque en humanos no hay evidencias de que los niveles de metilación del ADN estén alterados por una dieta rica en grasas o que la herencia epigenética inducida por una dieta rica en grasas se transmita de una generación a la siguiente, algunos estudios han encontrado que la diabetes y la obesidad pueden asociarse con la metilación del ADN. En primer lugar, los niveles de glucosa e insulina prenatal influyen en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y obesidad posteriormente en la vida[21], sugiriendo la presencia de memoria celular en algunos tejidos, como el adiposo. En segundo lugar, la metilación diferencial del ADN ha sido demostrada en promotores de distintos genes implicados en el metabolismo de la glucosa, incluyendo el transportador 4 de glucosa (GLUT4)[22] y la proteína desacopladora 2[23]. En tercer lugar, se ha sugerido un defecto general en la metilación del ADN en la diabetes y factores ambientales tales como la dieta, pueden dar origen a una hipometilación general del ADN[24]. Todo lo previamente mencionado indica que la metilación juega un importante papel en la regulación de la expresión génica, incluyendo la regulación de genes que son esenciales para el estricto mantenimiento de la normoglucemia[25]. Podríamos, por tanto, especular que una dieta rica en grasas induciría un metabolismo aberrante, incluyendo un metabolismo aberrante de la insulina y la glucosa[26,27], lo que podría generar cambios epigenéticos en genes asociados y que estas marcas epigenéticas no fueran eliminadas completamente durante la gametogénesis y primeros estadíos embrionarios, pudiendo, por tanto, ser heredadas.

De hecho, se ha confirmado que el estado de la metilación y/o la conformación de la cromatina del genoma completo pueden verse alterados por influencias externas no específicas como pueda ser la dieta. Algunos trabajos incluso señalan que esa alteración epigenética adquirida pudiera tener efectos a largo plazo en la descendencia, es decir, que la dieta de las madres gestantes puede influir en las enfermedades que sus hijos puedan tener a lo largo de su vida[26-30], o la alimentación que estos reciban en sus primeros años de vida[31].

BIBLIOGRAFÍA

1. Reik W, Walker J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nature Rev Genet* 2001; 2:21-32.
2. Sleutels F, Barlow DP. The origins of genomic imprinting in mammals. *Adv Genet* 2002; 46: 119-163.
3. Ferguson-Smith AC, Surami MA. Imprinting and the epigenetic asymmetry between parental genomes-*Science* 2001; 293:1086-1089.
4. Adams S, Vinkenoog R, Spielman M, Dickinson HG, Scott RJ. Parent-of-origin effects on seed development in Arabidopsis thaliana require DNA methylation. *Development* 2000; 127:2493-2450.
5. Shield JP: Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. *Horm Res* 2000; 53: Suppl 1:7-11.
6. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes. Widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49:1359-1366.
7. Davies AJ, Hughes HE. Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1993; 30:101-103.
8. Wilson LC, Oude-Luttikhuis MEM, Clayton PT, Fraser WD, Trembath RC. Parental origin of Gsα gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 1994; 31:835-839.
9. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein α-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocrin Rev* 2001; 22:675-705
10. Holliday R. Una herencia distinta. *Investigación y Ciencia* 1989:28-36.
11. Razin A, Cedar H. DNA methylation and gene expression. *Microbiol Rev* 1991; 55:451-458.
12. Bestor TH. The DNA methyltransferases in mammals. *Hum Mol Genet* 2000; 408:538-540.
13. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16:6-21.
14. Okano M, Bell DW, Harber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell* 1999; 99:246-257.
15. Turner BM. Histone acetylation and an epigenetic code. *BioEssay* 2000; 22:836-845.
16. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001; 293:1074-1080.
17. Richards EJ, Elgin SC. Epigenetic codes for heterochromatin formation and silencing: rounding up the usual suspects. *Cell* 2002; 108:489-500.
18. Turner BM. *Chromatin and gene regulation: Molecular mechanisms in epigenetic*. 2001. Ed., Blackwell Science Ltd.
19. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5 (Suppl. 1):4-104.
20. Stettler N. Comment: theglobal spidemic of childhood obesity: is there a role for the paediatrician? *Obes Rev* 2004; 5 (Suppl. 1):1-2.
21. Dabelea D, Hanson RL, Lidsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G; Gabir MM, Roumain J, Bennett PH; Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49:2208-2211.
22. Yokomori N, Tawata M, Onaya T. DNA demethylation during the differentiation of 3T3-L1 cells affects the expression of the mouse GLUT4 gene. *Diabetes* 1999; 48:685-690.
23. Carretero MV, Torres L, Latasa U; Garcia-Trevijano ER, Prieto J, Mato JM, Avila MA. Transformed but not normal hepatocytes Express UCP2. *FEBS Lett* 1998; 439:5-58.
24. Poirier LA, Brown AT, Fink LM, Wise CK, Randolph CJ, Delongchamo RR, Fonseca VA. Blood S-adenosylmetionine concentrations and lymphocyte methylenetetrahydrofolate re-

ductase activity in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Metabolism* 2001; 50:1014-1018.
25. Maier S, Olek A. Diabetes: a candidate disease for efficient DNA methylation profiling. *J Nutr* 2002; 132:2440S-2443S.
26. Wu Q, Mizushima Y, Komiya M, Matsuo T, Suzuki M. Body fat accumulation in the male offspring of rats fed high-fat diet. *J Clin Biochem Nutr* 1998; 25:71-79.
27. Wu Q, Mizushima Y, Komiya M, Matsuo T, Suzuki M. The effects of high-fat diet feeding over generations on body fat accumulation associated with lipoprotein lipase and leptin in rat adipose tissues. *Asia Pac J Clin Nutr* 1999; 8:46-52.
28. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variations and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 2002; 132:2393S-2400S.
29. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003; 23:5293-5300.
30. Holness MJ, Sugden MC. Epigenetic regulatin of metabolism in children born small for gestational age. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:482-488.
31. Waterland RA. Does nutrition during infancy and early childhood contribute to later obesity via metabolic imprinting of epigenetic gene regulatory mechanisms? *Nestlé Nutr Work-Shop Ser Pediatr Program* 2005; 56:157-174.

7

Hipotiroidismo congénito

M. D. RODRÍGUEZ ARNAO, C. GUTIÉRREZ REGIDOR, E. DULÍN ÍÑIGUEZ

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito primario neonatal es la causa mas frecuente y tratable de retraso mental. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para la morfogénesis celular, ya estudiada por Gudernatsch en 1912[1] y recientemente analizada a nivel molecular por Furlow & Neff[2] y para el desarrollo normal del sistema nervioso central. En el ser humano el proceso de maduración cerebral se realiza en su mayor parte durante la gestación, dependiendo de la función tiroidea materna. La hipotiroxinemia materna, de relevancia absoluta para el desarrollo cerebral fetal, debe evitarse en las consultas obstétricas analizando los niveles de T4 Libre (T4L) durante el embarazo[3]. Hay un proceso rápido de crecimiento cerebral durante las dieciocho primeras semanas, con formación de neuroblastos, ramificaciones dendríticas y circuitos neuronales. La proliferación de neuronas es mayoritaria hasta los siete meses de gestación y se completa posparto aumentando el número de neuronas hasta los seis primeros meses de vida. La mielinización comienza intra útero y continúa hasta los 2 años de edad. La glía, la neuroglía, las conexiones interneuronales y la mielinización se completan casi en su totalidad hacia los tres años de edad cronológica. Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el sistema nervioso central explican que el hipotiroidismo presente en estas épocas de formación origine retraso mental[4-6]. Los trabajos de Legrand[7] exponiendo la falta de arborización neuronal en el hipotiroidismo,

han sido estudiados mediante expresión génica por Koibuchi & Chin[8]. Los daños originados por la hipofunción tiroidea fetal y neonatal son irreversibles si el tratamiento no es efectuado en un período de tiempo determinado, lo denominado «efecto ventana»[9]. El óxido nítrico (NO) y la sintasa productora de NO figuran entre los mecanismos locales implicados en estas alteraciones[10,11].

Detección precoz / despistaje del hipotiroidismo congénito y neonatal

El Programa de Detección Precoz del Hipotiroidismo Congénito está incluido en los Programas de Despistaje o Cribado Neonatal, de interés primordial en Salud Pública y Medicina Preventiva, dirigidos a la identificación presintomática de determinadas alteraciones genéticas, metabólicas, hormonales o infecciosas mediante el uso de pruebas que puedan ser aplicadas a toda la población de recién nacidos. La identificación y el tratamiento precoz de aquellos individuos afectados evita el daño neurológico y reduce la morbilidad, la mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades. Es importante resaltar que las pruebas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico. Aquellos individuos que presenten un resultado positivo requerirán procedimientos diagnósticos posteriores y para ello se debe contar con el apoyo de clínicos especializados en el diagnóstico y tratamiento de cada una de las enfermedades sometidas a cribado neonatal. Por tanto el cribado neonatal no debe identificarse sólo con un procedimiento de laboratorio, sino con una actividad multidisciplinar cuya coordinación con el sistema sanitario asistencial resulta imprescindible para asegurar su eficacia y eficiencia.

El beneficio principal de un programa de cribado neonatal es la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad. Por ello se recomienda realizar el cribado neonatal de aquellas enfermedades en las que se haya demostrado claramente el beneficio de la detección precoz para el recién nacido. Son pocas las enfermedades que cumplen con los criterios clásicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud para ser objeto de cribado neonatal[12,13]. Fundamentalmente los criterios se pueden resumir en cinco puntos: a) la enfermedad da lugar a severa morbilidad (mental y física) o mortalidad, si no se diagnostica en periodo neonatal; b) la enfermedad no se detecta clínicamente por un simple examen físico en periodo neonatal; c) existe un tratamiento efectivo disponible;

d) la enfermedad tiene una incidencia relativamente alta (>1 en 10.000-15.000 recién nacidos) y e) existe un procedimiento analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste. Todos estos criterios se cumplen para el programa de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito, considerado en la práctica clínica como imprescindible. En España la cobertura es del 99,9% de los recién nacidos[14].

La toma de muestras se deberá planificar de forma que se alcance una cobertura del 100% de los recién nacidos y el tratamiento precoz del 100% de los casos detectados. Como norma general, se recomienda una extracción única de sangre a partir de 48 horas de vida del neonato, evitando el aumento fisiológico inicial de la tirotrofina hipofisaria (TSH), con extracción al tercer día de vida, considerando como día cero el día del nacimiento. La obtención de muestra de sangre capilar por punción del talón del recién nacido se realiza sobre papel absorbente (S&S#903) y precisa personal sanitario entrenado para optimización de resultados[15].

Resumen histórico de la detección precoz de hipotiroidismo congénito

El comienzo de los Programas de Detección Precoz está marcado por el descubrimiento de Guthrie y Susi en 1963[16] para el método de detección de fenilalanina en muestras de sangre en papel de filtro absorbente. Chopra, en 1972[17], desarrolló el radioinmunoanálisis (RIA) para tiroxina (T4 Total, T4T) y en 1973 Dussault y Laberge[18] determinaron T4T en papel de filtro, en las muestras ya empleadas en los países desarrollados para los programas de detección precoz de fenilcetonuria. La provincia de Quebec, en Canadá, fue la primera en realizar el Programa de Detección Precoz de Hipotiroidismo[19]. La determinación de TSH[20] fue adoptada en Europa como primer marcador en este programa, destacando las rápidas contribuciones de Ruth Illig en Suiza, con Begoña Sobradillo como colaboradora[21] y de Gabriella Morreale en España[4]. Los resultados iniciales de las pruebas de diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito, comentados de forma magistral y didáctica por Dussault[22] fueron considerados inicialmente como no relevantes por congresos y publicaciones científicas internacionales. Sin embrago han significado, probablemente, el mayor avance en Endocrinología Pediátrica del siglo XX y las directrices para diagnóstico y tratamiento son de total actualidad y han sido revisadas recientemente por la Academia Americana de Pediatría[23].

Procedimiento analítico

La detección precoz de hipotiroidismo congénito se lleva a cabo por medición de tirotropina (TSH) sobre la muestra de sangre seca, a las 48 horas de vida, utilizando técnicas de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA). Basados en los consensos internacionales y considerando la metodología actual disponible, el punto de corte por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en ≥ 10 μ UI/ml sangre. Se realiza, de forma complementaria, la medición de tiroxina total (T4T) en la misma muestra, mediante técnicas de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA), cuando la TSH presenta un valor superior al punto de corte establecido[14,15].

Incidencia del hipotiroidismo primario

En datos internacionales corresponde a 1:3.000 recién nacidos. Mayor incidencia en hispanos (1:2.000) que en afroamericanos (1:17.000). En Alaska, 1:700, apoya su origen genético. Los casos transitorios, igualmente relevantes, aumentan la incidencia 1:1.800 casos[24,25].

En el Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid, localizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, se han analizado desde el año 1986 hasta 30 de noviembre del año 2006, un total de 1.140.038 recién nacidos. La incidencia de hipotiroidismo detectado ha sido 1/1.841, con un total de 619 casos (349 niñas, 270 niños).

Confirmación diagnóstica

El éxito del programa de despistaje del hipotiroidismo es evitar el daño cerebral en estos pacientes. Se considera una urgencia médica, tanto para su diagnóstico como para el tratamiento. Hay una relación inversa entre el comienzo del tratamiento en el recién nacido hipotiroideo y el logro intelectual[23-30]. Los Programas de Detección Precoz han evolucionado disminuyendo significativamente el tiempo de diagnóstico de los pacientes, que comienzan el tratamiento entre los 6 y 15 días de edad cronológica.

El Centro de Detección (Laboratorio) debe poder disponer de manera urgente y preferente de endocrinólogos pediatras para confirmar el diag-

nóstico, iniciar el tratamiento y optimizar las dosis terapéuticas, logrando los mejores resultados de evolución psicomotora. El Centro de Seguimiento tiene estructura multidisciplinar y precisa experiencia en el manejo de los pacientes. La sistemática consiste en realizar una historia clínica completa, personal y familiar, incluyendo la posible utilización de medicaciones y/o contrastes yodados (contraindicados en obstetricia y neonatos). La exploración física completa, con estudio de parámetros de desarrollo neurológico, continúa con determinaciones analíticas en sangre venosa: T4L, TSH (elevada en todos los hipotiroidismos primarios), tiroglobulina (Tg). La muestra de orina para determinar yoduria es necesaria en muchos casos y de gran utilidad en todos ellos para el manejo posterior. El Centro de Segimiento debe disponer sin demora de la realización de la gammagrafía tiroidea (Tc-99, I-123) que es considerada, lo que coincide con nuestra experiencia, imprescindible para el diagnóstico, para la explicación a la familia de la causa de la alteración de la función tiroidea y para indicar la dosis terapéutica inicial de L-tiroxina. Es aconsejable, aunque no urgente, completar el estudio con una ecografía tiroidea en los casos de no visualización del tejido tiroideo en la gammagrafía, para diferenciar el bloqueo de la glándula (enfermedad tiroidea autoinmune materna, transitoria, como causa principal) de una agenesia tiroidea permanente[31-33].

Clínica

Los niños diagnosticados en el Programa de Detección Precoz son clínicamente asintomáticos o con signos y síntomas inespecíficos. Pueden presentar, con mayor frecuencia cuanto más grave es la hipofunción tiroidea o mayor es el tiempo de evolución cronológico: ictericia prolongada, llanto ronco, fontanela posterior abierta mayor de 0,5 cm de diámetro, hernia umbilical, frialdad con piel marmorata, facies edematosa con macroglosia, ensilladura nasal ancha[24-26] (Figs. 1, 2). Siempre ante la sospecha clínica de hipotiroidismo, incluso con muestras normales previas, el pediatra debe solicitar urgente una determinación de T4L y TSH, ya que pueden presentarse elevaciones tardías de TSH incluso en ectopias tiroideas (caso clínico adjunto). Otras causas posnatales de hipofunción tiroidea, por ejemplo, por hiperactividad de desyodasas en grandes hemangiomas en el periodo posnatal[34], pueden no ser detectadas inicialmente en los programas de despistaje (Fig. 3).

FIG. 1-. Hipotiroidismo primario congénito.

Etiología

Las causas mas frecuentes[25,26] están relacionadas en la serie de pacientes estudiados en la Unidad de Metabolismo, en las figuras 4 y 5.

Tratamiento

La administración de L-tiroxina oral se explica a la familia por el personal sanitario de la Unidad de Seguimiento. No debe utilizarse T3 como único

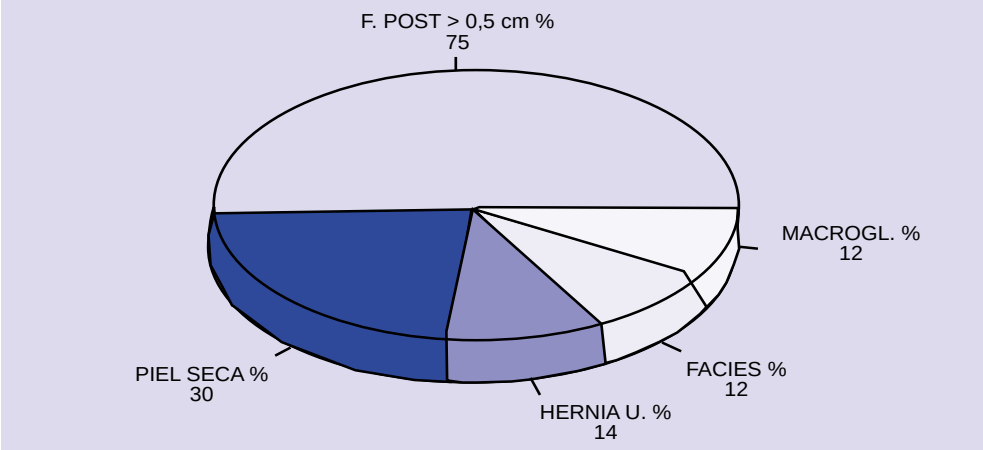


FIG. 2-. Hipotiroidismo congénito. Clínica inicial (I).

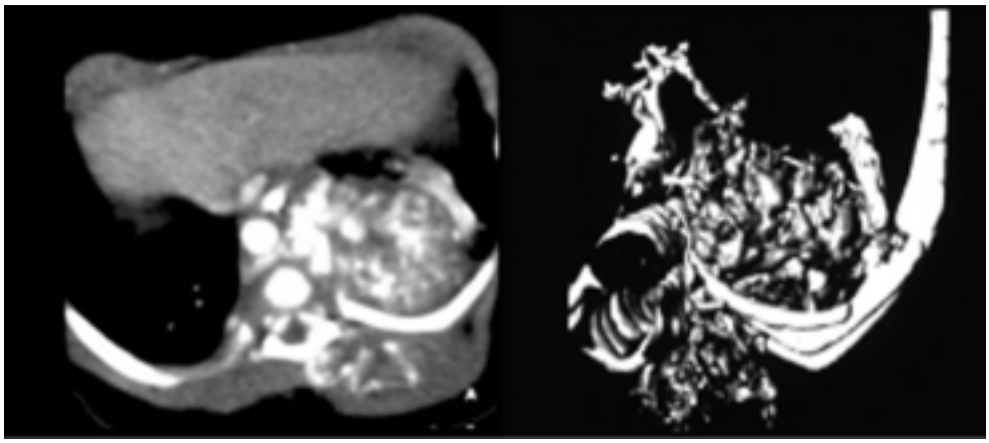


FIG. 3-. Hemangioma hepático con hipotiroidismo neonatal. Imágenes en TAC tridimensional.

tratamiento, esta hormona activa deriva de la monodesyodación periférica a nivel cerebral, a partir de la T4 circulante. Nunca retrasar el comienzo del tratamiento para efectuar pruebas complementarias. Las causas pueden ser permanentes o transitorias, pero todos los pacientes necesitan tratamiento urgente para lograr desarrollo cerebral normal.

Las dosis de L-tiroxina varían con la edad del paciente y es necesaria una rápida normalización de los niveles de T4 circulante y de TSH en el recién nacido lo que precisa dosis iniciales de 10-15 mcg/Kg/día, administrada por vía oral cada 24 horas[23-30]. En escasas ocasiones (vómitos con intolerancia oral, hipotonía grave, infecciones, cardiopatías complejas asociadas) preci-

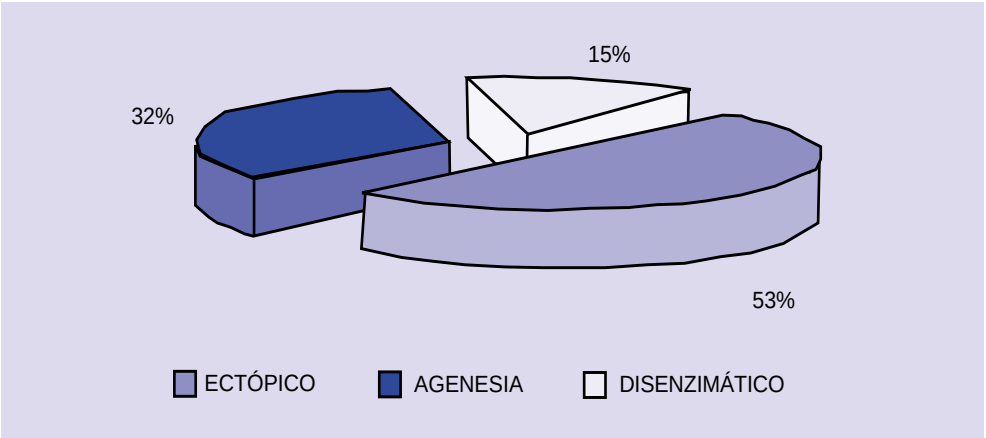


FIG. 4-. Etiología. Hipotiroidismo primario congénito permanente (79%).

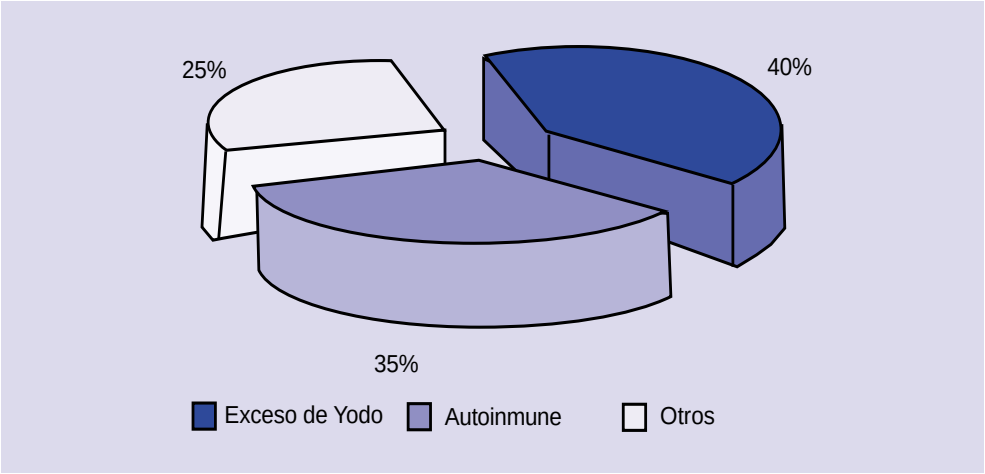


FIG. 5-. Etiología. Hipotiroidismo primario congénito transitorio (21%).

san tratamiento a igual dosis por vía parenteral (i.m., i.v.) incluso con ingreso en Cuidados Intensivos/Neonatología, para soporte hospitalario. Las consultas posteriores se programan para revisión a los 15 días de iniciada la terapia, teniendo mejor pronóstico (CI) los casos en que en esta fecha ya han normalizado la función tiroidea con el tratamiento y no existiendo refractariedad hipofisaria a las dosis terapéuticas adecuadas[27,28]. Se aconsejan revisiones cada mes hasta los seis meses de edad cronológica, cada dos meses hasta el año de edad, cada tres/cuatro meses hasta los tres años, siempre optimizando los resultados del tratamiento con T4L y TSH, manteniendo los niveles de T4L plasmática en el rango normal-alto y los niveles de TSH en el rango normal-inferior. Los test psicométricos comprueban la buena evolución (valoración de desarrollo madurativo y cociente intelectual, C. I., normales) en estos pacientes si el tratamiento ha sido urgente, precoz y optimizado[25-30].

A partir de los tres años de edad cronológica puede realizarse la reevaluación diagnóstica en los casos de tiroides eutópicos, para distinguir hipotiroidismos permanentes y transitorios. En caso de elevación de la TSH plasmática después de un mes sin tratamiento, el hipotiroidismo primario es considerado permanente. Si la función tiroidea permanece normal se aconseja mantener revisiones analíticas a los seis y doce meses posteriores . No es necesario repetir la gammagrafía tiroidea, es suficiente realizar ecografía tiroidea excepto para casos concretos de estudio de dishormonogénesis y de genética molecular relacionada[23,31,32].

Genética molecular

Los mecanismos moleculares reguladores de la formación, localización y desarrollo tiroideos están siendo elucidados. En el humano han sido descritos diversos genes implicados tanto en el hipotiroidismo congénito permanente como transitorio (Tabla 1)[35-40]. Son mas conocidos los factores alterados en tiroides eutópico. La agenesia tiroidea asociada a fisura palatina presenta mutaciones en TITF-2.

Situaciones especiales en la detección precoz de hipotiroidismo congénito

Existen una serie de situaciones especiales en los que se recomienda realizar extracciones de sangre seriadas a lo largo del primer mes de vida, para estudio de la función tiroidea y su posible optimización[41-44]:

- Recién nacidos con ≤30 semanas de gestación
- Recién nacidos con peso igual o inferior a 1.500 gr
- Utilización de antisépticos yodados en el parto o en el recién nacido (cesáreas, cirugía mayor)
- Realización de técnicas radiológicas con contrastes yodados
- Inserción de catéteres de silástico, cateterismos cardiacos
- Neonatos con síndrome de Down
- Neonatos nacidos de madres con patología tiroidea autoinmune o en tratamiento con L-tiroxina durante la gestación

TABLA 1. – Hipotiroidismo primario congénito permanente. Genética molecular. Locus cromosoma

Hipoplasia	PAX8	2q12-14
No capta yodo	NIS	19p12-13
Dishormonogénesis	TPO	2p25
Dishormonogénesis	THOX	15q15
Alteraciones TG	TG	8q24
Síndrome Pendred	PDS	7q31
+ Alt. Pulmonares	TTF1	14q13
Inmunodeficiencia	NKX2	14q13

Observaciones sobre la detección precoz de hipotiroidismo

El hipotiroidismo central, generalmente asociado a hipopituitarismo múltiple o con panhipopituitarismo por causa orgánica (neurohipófisis ectópica, ausencia de tallo hipofisario, hipoplasia o agenesia hipofisaria) es mas frecuente (1:16.000 - 1:20.000) de la incidencia previamente reportada (1:100.000) por lo que se considera que debería realizarse la determinación simultánea de TSH y T4T en las muestras del despistaje de hipotiroidismo[45,46]. Evitaría el diagnóstico tardío de estos pacientes, muchos de ellos, sobre todo las niñas, asintomáticas o con clínica inespecífica como ictericia prolongada y con riesgo grave por mantener el hipotiroidismo sin tratamiento y asociar posibles alteraciones de otras hormonas hipofisarias (corticotrofina - ACTH y hormona de crecimiento – GH).

Conclusiones

La detección precoz del hipotiroidismo congénito es uno de los mayores avances en prevención y salud infantil del siglo XX, evita la causa mas frecuente de retraso mental en nuestra sociedad. Es altamente rentable a nivel económico y social.

Los Programas de Detección Precoz han demostrado ser prioritarios en Sanidad y en el siglo XXI deben dotarse de mejor infraestructura y ser difundidos sus logros y necesidades[47,48].

BIBLIOGRAFÍA

1. Gudernatsch JF. Feeding experiments on tadpoles. I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation: a contribution to the knowledge of organs with internal section. *Arch Entwicklungsmech Org* 1912; 35:457-483.
2. Furlow JD & Neff ES. A developmental switch induced by thyroid hormone: xenopus laevis metamorphosis. *TEM* 2006; 17:38-45.
3. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 18:225-248
4. Morreale de Escobar G & Escobar del Rey F. Brain damage and thyroid hormone. *Neonatal Thyroid Screening*. Ed.: G. Burrow. Raven Press, New York, 1980.
5. Porterfield SP& Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development. *Endocr Rev* 1993; 14:94-106.
6. Bernal J. Action of thyroid hormone in brain. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:268-288.

7. Legrand J. Effects of thyroid hormones on central nervous system. *Neurobehavioral Teratolog.* Elsevier Science. Amsterdam, 1984.
8. Koibuchi N & Chin WW. Thyroid hormone action and brain development. *TEM* 2000; 11:123-128.
9. Santisteban P & Bernal J. Thyroid development and effect on the nervous system. *Reviews Endocrine & Metabolic Disorders* 2005; 6:217-228.
10. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E et al. Undetectable levels of tumor necrosis factor alpha, nitric oxide and inadequate expression of inducible nitric oxide synthase in congenital hypothyroidism. *European Cytokine Network* 2003; 14:65-68.
11. Franco MC, Arciuch VGA, Peralta J et al. Hypothyroid phenotype is contributed by mitochondrial complex I inactivation due to translocated neuronal nitric oxide synthase. *Endocr Arg* 2005; 12:1-16.
12. Wilson JMG, Junger G. *Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers 34.* World Health Organitation, Ginebra, 1968.
13. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Evaluación de la efectividad de tecnologías para la promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid, 2002.
14. Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular. Comité Científico. Comisión de Errores Metabólicos. Espada M, Dulín E. Procedimiento para la obtención y recogida de muestras de sangre sobre papel de filtro en los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo. *Quimica Clínica* 2001;20:81-88.
15. Eguileor I, Espada M, Dulín E et al. Comisión de errores metabólicos congénitos (SEQC). Garantía de la calidad en el laboratorio de cribado neonatal. Recomendaciones. *Quimica Clínica* 2006; 25:36-44.
16. Guthrie R & Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32:338-343.
17. Chopra IJ. A rapid radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34:938-947.
18. Dussault JH & Laberge C. Thyroxine (T4) determination in dried blood by radioimmunoassay: a screening method for neonatal hypothyroidism. *Union Med Can* 1973; 102:2062-2064.
19. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C et al. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J pediatr* 1975; 86:670-674.
20. Dussault JH, Parlow A, Letarte J et al. TSH measurements from blood spots on filter paper: a confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1976; 89:550-552.
21. Illig R, Torresani T, Sobradillo B. Early detection of neonatal hypothyroidism by serial determination in dried blood. *Helv Paediatr Acta* 1977; 32:289-292.
22. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4332-4334.
23. American Academy of Pediatrics, Rose SR, American Thyroid association et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117:2290-2303.
24. Grupo de Trabajo del Tiroides, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Mayayo E (coordinador). Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1995; 43:53-58.
25. Rodríguez Arnao MD, Moreno Andrés M, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. *Tratado de Endocrinología.* Eds.: Tresguerres JAF et al. McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2000.

26. Albisu Aparicio MA, Ares Segura S, Pérez Yuste P y c. Hipotiroidismo congénito. *Libro de Texto de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)*. Madrid, 2004.
27. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136:273-274.
28. Hindmarsh PC. Optimization of thyroxine dose in congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2002; 86:73-75.
29. Selva KA, Harper A, La Franchi SH et al. Neurodevelopmental otcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T(4) dose and time to reach target (T (4) and TSH. *J Pediatr* 2005; 147:775-780.
30. Bongers-Schokking JJ & De Muinck S. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005; 147:768-774.
31. Vegazo O, Bittini A, Rodríguez-Arnao MD et al. *Rev Esp Med Nucl* 1996; 15:77-78.
32. Eugster EA, LeMay D, Pescovitz OH et al. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004; 144:643-647.
33. Schoen E J, Clapp W, To T T et al. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (1,2,3 I) in defining an managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2004; 114: 683-688.
34. Huang SA, Tu HM, Harney JW et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine diodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2004; 343:185-189.
35. Moreno JC, de Vijlder JJM, Vulsma T et al. Genetic basis of hypothyroidism : recent advances, gaps and strategies for future research. *TEM* 2003; 14:318-326.
36. De Felice M & Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004; 25:722-746.
37. Domene H M, Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A et al. The C105fs114X is the prevalent thyrotropin beta-subunit gene mutation in Argentinean patients with congenital central hypothyroidism. *Horm Res* 2004; 61:41-46.
38. Park S M, Chatterjee V K K. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005; 42:379-389.
39. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1428-1433.
40. Moya C M, Perez de Nanclares G, Castaño L et al. Functional study of a novel single deletion in the TITF1/NKX2.1 homeobox gene that produces congenital hypothyroidism and bening chorea but not pulmonary distress. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1832-1841.
41. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid complications, including overt hypothyroidism, related to the use of nonradiopaque silastic catheters for parenteral feeding in premature requiring injecting of small amounts of an iodinated contrast medium. *Acta Pediátrica* 1995; 84:579-581
42. Wassenaer A G, Westera J, Houtzager B A et al. Ten-year follow-up of children born at <30 weeks´gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 116: 613-618.
43. Haas N A, Camphausen C K, Kececioglu D. Clinical review: Thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery- is it worth a try?. *Crit Care* 2006; 10: 213-221.
44. LaFranchi S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Grave´s disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16: 20-24.

45. VanTijn DA, De Vijlder JJM, Verbeeten JrB et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3350-3359.
46. Fisher D. Editorial: next generation newborn screening for congenital hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3797-3799.
47. Carroll AE & Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006; 117:287-295.
48. Howell RR. We need expanded newborn screening. *Pediatrics* 2006; 117:1800-1805.

8

Hipotiroidismo adquirido

A. RODRÍGUEZ ESTÉVEZ

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo adquirido es la alteración más frecuente de la función tiroidea en los niños y, en general, es secundario a tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). En Estados Unidos, el 6% de los adolescentes tienen anticuerpos antitiroideos positivos y el 2% tiene la TSH elevada.

CLASIFICACIÓN

Podemos clasificarlo según su origen o según su grado de funcionalidad.

Si el origen está en la glándula tiroides se denomina hipotiroidismo primario y si se produce por enfermedad hipotálamo-hipofisaria, hipotiroidismo central.

Según el grado de función se clasifica en hipotiroidismo subclínico y franco.

El hipotiroidismo subclínico cursa con valores en suero elevados de TSH pero concentraciones normales de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) libres. Este patrón refleja la gran sensibilidad de la hipófisis ante disminuciones mínimas de la secreción tiroidea. Estos pacientes ocasionalmente refieren síntomas vagos; por tanto, no es posible diagnosticarles en base a su sintomatología clínica[1] siendo precisos estudios de laboratorio para su diagnóstico. La etiología es la misma del hipotiroidismo franco, siendo la causa más frecuente la tiroiditis crónica autoinmune.

Dos aspectos preocupan en torno al hipotiroidismo subclínico, la progresión hacia hipotiroidismo franco y las repercusiones clínicas que puede provocar. Con respecto a la tasa de progresión hacia hipotiroidismo franco, fue de un 4,3% cada año[2], en un estudio de 20 años de seguimiento realizado en mujeres con títulos altos de anticuerpos antitiroideos y de TSH. Se considera que los indicadores de riesgo más fiables de progresión a hipotiroidismo franco son los valores de TSH y el título de anticuerpos antimicrosomales al diagnóstico, ya que todos los pacientes con TSH>20 mU/L y el 80% de pacientes con ≥ 1:1.600 lo desarrollaron[3].

En relación a su repercusión clínica y el posible efecto beneficioso del tratamiento con T4 se han realizado numerosos estudios ,la mayoría en adultos, sobre todo en el anciano, con resultados contradictorios. A pesar de todo, desde varios grupos de consenso que incluyen la Sociedad de Endocrinología, Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Americana de Endocrinología Clínica, se recomienda el tratamiento con T4 en los pacientes con valores de TSH superiores a 10 mU/L[4]. Esta recomendación se fundamenta en la probable relación del hipotiroidismo subclínico con la arterioesclerosis y el infarto agudo de miocardio.

Especial interés tienen las mujeres gestantes, por la posible repercusión del hipotiroidismo subclínico en el feto. En un estudio realizado a 62 niños cuyas madres tuvieron cifras altas de TSH (48 de ellas no fueron tratadas) y concentraciones bajas de T4 durante el segundo trimestre del embarazo, observaron que sus CI eran discretamente más bajos que los de 124 niños cuyas madres tuvieron valores de TSH normales (CI 103 *vs* 107, $p = 0{,}06$). Además el 15% del primer grupo y sólo el 5% del segundo tuvieron puntuaciones de 85 o inferiores[5].

En la infancia y para prevenir posibles efectos perjudiciales sobre el crecimiento y desarrollo se aconseja el tratamiento de los niños con hipotiroidismo subclínico.

En el hipotiroidismo franco, por el contrario, los valores de T4 y T3 están disminuidos y la sintomatología clínica está presente en la mayoría de los niños. En este periodo de la vida, los síntomas y signos de hipotiroidismo son característicos de los fenómenos que se dan durante el mismo. Por ello se manifiestan, sobre todo, con retraso del crecimiento, disminución del rendimiento escolar y alteraciones de la pubertad.

CLÍNICA

La mayoría de los niños con hipotiroidismo adquirido están asintomáticos. En aquellos en los que el hipotiroidismo es franco se observa una ve-

FIG. 1-. Bocio en tiroiditis de Hashimoto.

locidad de crecimiento deficiente, talla baja y/o bocio (Fig. 1). En los adolescentes también es frecuente la pubertad retrasada.

La talla baja es sin duda la manifestación clínica más habitual, resultado de un ritmo de crecimiento deficiente. Sin embargo, el retraso del crecimiento suele tener un inicio insidioso, y puede acontecer durante varios años antes de que se objetiven otros síntomas.

La disminución del rendimiento escolar es otro problema habitual, no siempre detectado por los padres.

Otros síntomas son la lentitud, letargia, intolerancia al frío, estreñimiento, piel seca, pelo quebradizo, edema facial y dolores musculares. Cuando el origen es hipotalámo-hipofisario, pueden además presentar dolores de cabeza, síntomas visuales y poliuria-polidipsia.

En la exploración física, además de la talla baja es frecuente el sobrepeso, que es más aparente que real, por retención de líquidos. Otros signos son el edema de la cara que les da una expresión plácida, la pseudohipertrofia de los músculos y los reflejos tendinosos profundos más lentos.

La glándula tiroidea puede tener un tamaño normal o estar agrandada de forma difusa.

La pubertad en los niños mayores está generalmente retrasada. Sin embargo, algunos niños pueden presentar pubertad precoz y un incremento discreto para su edad de las gonadotropinas en suero.

En raras ocasiones provoca hiperprolactinemia y excepcionalmente galactorrea.

La secreción de hormona de crecimiento puede ser normal o deficiente, pero la producción del factor 1 de crecimiento insulinoide (IGF-1) está habitualmente disminuida.

El hipotiroidismo primario puede asociarse con un aumento de la silla turca, secundario a la hiperplasia de las células tirotropas (Fig. 2).

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con tumores hipofisarios y craneofaringiomas; al contrario de estos tumores, no suele provocar sintomatología y revierte con el tratamiento sustitutivo con T4.

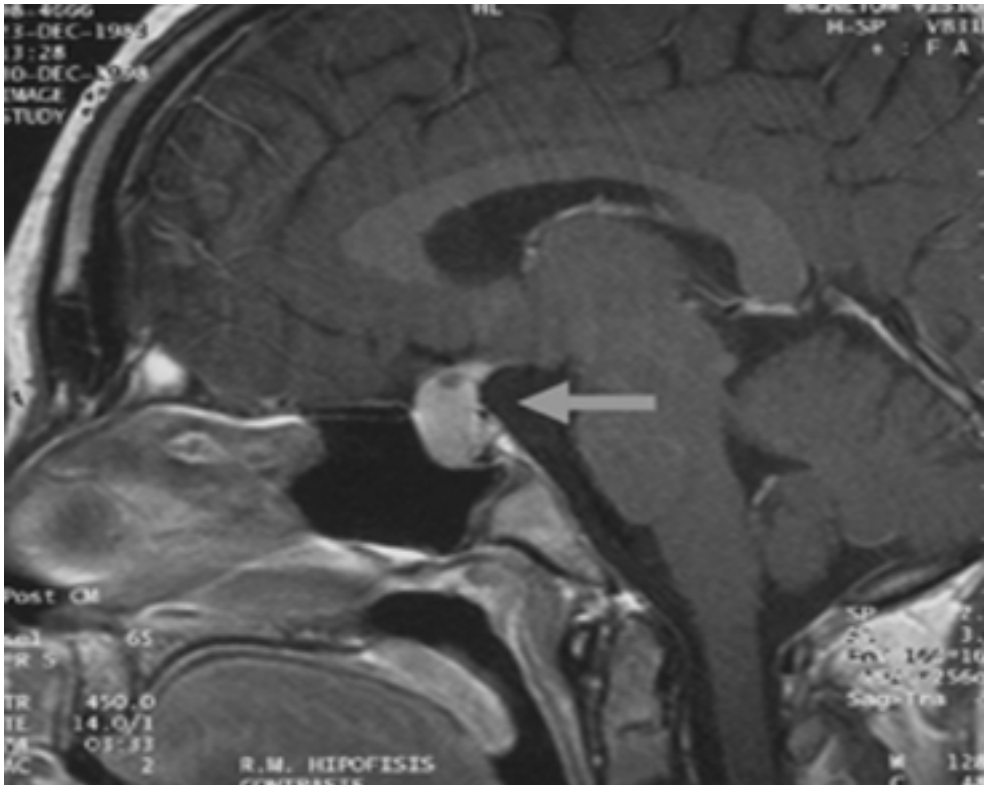


FIG. 2-. Hiperplasia hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario.

ETIOLOGÍA

Las causas del hipotiroidismo en la infancia (Tabla1) son similares a las del adulto, aunque la yatrogenia es menos frecuente. Sin lugar a dudas, y en los dos grupos etarios, la causa más frecuente de hipotiroidismo adqui-

TABLA 1. – Etiología del hipotiroidismo primario

Hipotiroidismo primario
– Tiroiditis crónica autoinmune
– Yatrógena
  Tiroidectomía
  Tratamiento con radioyodo o radioterapia externa
– Deficiencia o exceso de yodo
– Fármacos
  Tionamidas
  Litio
  Amiodarona
  Interferón alfa
  Interleucina 2
  Perclorato
– Enfermedades infiltrativas
  Tiroiditis fibrosa
  Hemocromatosis
  Sarcoidosis
– Hipotiroidismo transitorio
  Tiroiditis no dolorosa: silente o linfocítica
  Tiroiditis subaguda granulomatosa
  Tiroiditis posparto
  Tiroidectomía subtotal
  Secundaria a tratamiento con radioyodo por enfermedad de Graves
  Secundaria a interrupción del tratamiento con dosis supresivas de hormona tiroidea en pacientes eutiroideos
– Congénito: Agenesia, disgenesia, o defectos en la síntesis de hormonas

Hipotiroidismo central
– Deficiencia de TSH
– Deficiencia de TRH

Resistencia generalizada a hormonas tiroideas

rido en áreas no deficientes en yodo es la tiroiditis crónica autoinmune o tiroiditis de Hashimoto.

Tiroiditis crónica autoinmune

Se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por el fallo gradual de la función tiroidea, bocio o ambos. En la población general, el hipotiroidismo tiene una prevalencia del 10% que, además, se incrementa con la edad.

En el niño, la tiroiditis de Hashimoto es la etiología predominante de hipotiroidismo, pudiéndose presentar con bocio o atrofia tiroidea. Es más frecuente en niñas (4-7 veces) y en la raza blanca y el hallazgo más prevalente es el bocio[6].

También en los adultos presenta una marcada preferencia por el sexo femenino con un ratio de 7:1.

Se produce por la destrucción autoinmune de la glándula tiroides mediante la apoptosis de las células epiteliales tiroideas. Casi todos los pacientes tienen concentraciones elevadas de anticuerpos frente a uno o más antígenos tiroideos, infiltración linfocítica difusa del tiroides, que incluye fundamentalmente células B y T específicas del tiroides, y destrucción folicular.

En su patogenia se combina la susceptibilidad genética y los factores ambientales.

La asociación familiar con la enfermedad de Graves y la posibilidad de que la enfermedad de Graves pueda evolucionar a una tiroiditis de Hashimoto y viceversa indica que ambas enfermedades están íntimamente relacionadas en su fisiopatología, aunque no en su grado de funcionalidad[7].

Su primera descripción data de 1912, publicada por Hashimoto, en la que describía un paciente con bocio e intensa infiltración linfocítica del tiroides.

Los criterios para su diagnóstico siguen siendo motivo de controversia; algunos clínicos reservan este término para pacientes que presentan bocio e hipotiroidismo. Sin embargo, esta enfermedad puede presentarse con diferentes fenotipos clínicos. Muchos de los pacientes no tienen hipotiroidismo y otros no tienen bocio o incluso tienen atrofia de la glándula tiroidea.

Estas dos formas de presentación de la enfermedad (tiroiditis autoinmune bociógena y atrófica) comparten tanto la histología (infiltración linfocítica) como la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos.

Para otros, la presencia de anticuerpos antitiroideos es suficiente para el diagnóstico ya que se ha demostrado que los anticuerpos antitiroideos se

correlacionan bien con la presencia de infiltrado linfocítico de la glándula tiroidea en autopsias realizadas a individuos con normofunción tiroidea.

Sin embargo, los mecanismos patogénicos de estas dos formas de presentación clínica son diferentes[8]; en el caso de la tiroiditis atrófica se produce por citotoxidad mediada por células o anticuerpos, o por la producción de anticuerpos que bloquean la acción de la TSH. Por el contrario, en la patogénesis de la tiroiditis bociógena están implicados 3 mecanismos: la infiltración linfocítica y de células plasmáticas, la producción de anticuerpos que estimulan el crecimiento del tiroides y el incremento de la TSH.

La mayoría de las personas hipotiroideas tiene bocio, pero no todos los pacientes con bocio y anticuerpos antitiroideos positivos tienen hipotiroidismo.

El bocio puede ser simétrico o asimétrico (con aumento más frecuente del lóbulo derecho). Su consistencia es blanda, su textura granular y su palpación indolora. Excepcionalmente, hay dolor local o disfagia (hallazgos más comunes en la tiroiditis granulomatosa subaguda).

El hipotiroidismo, por otra parte, es la alteración funcional predominante y la evolución clínica habitual es la pérdida gradual de la función del tiroides, con una tasa anual de progresión del hipotiroidismo subclínico (TSH discretamente elevada y autoinmunidad tiroidea positiva) a hipotiroidismo franco, de aproximadamente un 5%[2]. El hipotiroidismo franco, una vez presente, es permanente en la mayoría de los casos; la excepción la constituyen los niños y la tiroiditis posparto, situaciones en las que el hipotiroidismo franco puede ser transitorio

En ocasiones, el proceso inflamatorio inicial puede producir una apoptosis importante con daño generalizado del folículo tiroideo y liberación a la circulación de T3 y T4 preformadas, presentándose como un hipertiroidismo transitorio. En raras ocasiones el mismo paciente tiene ciclos alternantes de hipotiroidismo y enfermedad de Graves, probablemente secundaria a la producción cíclica de anticuerpos bloqueantes (TBII) y estimulantes (TSA) del receptor de la tirotropina (TSH)[7,9].

Los anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) están presentes en el suero del 90% de los niños con tiroiditis linfocitaria, y en muchos pacientes con enfermedad de Graves.

En los adultos no se recomienda, en general, la medición rutinaria de los anticuerpos antitiroideos en pacientes con hipotiroidismo primario franco ya que prácticamente en todos los casos van a ser positivos.

Sin embargo, el estudio de anticuerpos anti-TPO puede resultar útil para predecir la posibilidad de hipotiroidismo permanente en pacientes con hi-

potiroidismo subclínico, o en los casos de adultos con tiroiditis silente o posparto.

La prevalencia de estos anticuerpos anti-TPO en el adulto es del 5%, este porcentaje aumenta entre las mujeres mayores (15%).

La frecuencia de hipotiroidismo subclínico es similar, y la de hipotiroidismo franco varía del 0,1 al 2%.

Los anticuerpos antitiroglobulina no son patogénicos de la enfermedad tiroidea autoinmune y aunque aparecen con frecuencia en el adulto, sólo se observan en un pequeño porcentaje de niños.

Algunos pacientes tienen un riesgo mayor de padecer hipotiroidismo. Un ejemplo son los recién nacidos con hipertirotropinemia (TSH alta con valores normales de T4 libre) en el screening neonatal; en ellos se observa mayor incidencia de hipotiroidismo subclínico en la primera infancia[10].

Asimismo el riesgo de tiroiditis está incrementado en los niños con alteraciones cromosómicas (trisomía 21, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter) y en los que tienen otras enfermedades autoinmunes (diabetes mellitus tipo 1, síndrome poliglandular autoinmune)[11-15]. Aunque la prevalencia de tiroiditis varía según los autores, haremos referencia a los trabajos más significativos.

En un estudio realizado en pacientes con síndrome de Down, 28% tenían anticuerpos antitiroideos positivos, sobre todo los antiperoxidasas (TPO), 14% hipotiroidismo subclínico, 7% hipotiroidismo franco y 5% hipertiroidismo. En estudios longitudinales, la incidencia acumulativa de hipotiroidismo a los 25 años era del 35%[11].

Asimismo, las pacientes con síndrome de Turner presentan autoanticuerpos positivos (predominantemente anti-TPO) en el 41%, el 18% bocio y el 8% hipotiroidismo subclínico o establecido. En otra serie realizada a 75 niñas y mujeres afectas de síndrome de Turner, la frecuencia de tiroiditis crónica autoinmune aumentaba del 15% en la primera década de la vida al 30% en la tercera década. Estos datos han sido confirmados en Suecia en 91 mujeres con Turner, observaron un incremento de la incidencia anual del 3,2%[12].

En el caso de la diabetes mellitus, el 20% de estos pacientes presenta títulos altos de anticuerpos antitiroideos y el 5% alteraciones en la función tiroidea[13].

Por este motivo se recomienda el screening anual de hipotiroidismo en los niños con síndrome de Down, Turner o Klinefelter y en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

En un número reducido de casos, los niños con tiroiditis crónica autoinmune tienen o desarrollan con el tiempo otras endocrinopatías autoinmu-

nes, constituyendo lo que se denomina un síndrome poliglandular autoinmune[15]. La tiroiditis crónica autoinmune ocurre en el 10% de los niños con síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (síndrome APECED); sus manifestaciones más frecuentes son el hipoparatiroidismo (80%), la insuficiencia adrenal (70%) y la candidiasis mucocutánea (80-100%). En el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, sin embargo, es una endocrinopatía prevalente; observándose en el 70% de los casos. También lo son la insuficiencia adrenal y la diabetes autoinmune.

La gastritis autoinmune con anticuerpos anticélulas parietales gástricas positivas se ha encontrado en el 30% de niños con tiroiditis autoinmune[16].

El término «enfermedades por Deficiencia de Yodo» hace referencia a las diferentes consecuencias que la deficiencia de yodo provoca tanto en el individuo en particular como en las distintas comunidades. La **deficiencia de yodo** es la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo, así como de retraso mental evitable. Además de producir el bocio endémico, puede provocar en el feto y en el niño un daño cerebral irreversible.

El yodo es componente esencial de la T4 y T3 y su fuente es la alimentación. La ingesta inadecuada provoca una síntesis deficiente de hormonas tiroideas. El bocio es la manifestación más clara de la deficiencia de yodo, aunque no la más grave. Como consecuencia de la disminución de la síntesis de T4 y T3 se estimula la TSH que a su vez estimula el crecimiento del tiroides. El bocio inicialmente es difuso, pero puede transformarse en nodular, debido a que las células de algunos folículos tiroideos proliferan más que el resto. En general, en las regiones deficientes en yodo, los niños y adolescentes tiene bocio difuso; y los adultos, bocios nodulares (Fig. 3). El método más preciso para evaluar el bocio es la ecografía tiroidea; comparando sus medidas con los estándares de volumen tiroideo para edad, sexo y superficie corporal.

Las consecuencias del hipotiroidismo en la maduración del sistema nervioso central del feto y del lactante (fundamentalmente en la mielinización) son catastróficas. Conduce al retraso mental, que en su forma más severa se conoce como cretinismo. Además del retraso mental asocia otros defectos neurológicos y somáticos.

Suelen diferenciarse 2 tipos de cretinismo, aunque con frecuencia sus manifestaciones se solapan. En el cretinismo neurológico, además del retraso mental se observa sordera nerviosa, espasticidad y alteraciones de la marcha; pero no asocia hipotiroidismo. La forma mixedematosa se caracteriza por retraso mental, talla baja e hipotiroidismo.

El momento de la gestación en la que se produce el hipotiroidismo materno subyace en esta clasificación. En el cretinismo neurológico la afecta-

FIG. 3-. Bocio nodular por deficiencia de yodo.

ción se produce al inicio de la gestación mientras que en la forma mixedematosa, por el contrario se produce en la última fase del embarazo o después del nacimiento.

Aunque estas formas clásicas de cretinismo son poco frecuentes en la actualidad, los fetos y lactantes de regiones deficientes en yodo están en riesgo de cierto grado de retraso mental. Así se refleja en las conclusiones del metanálisis realizado en estas zonas; la deficiencia de yodo se asociaba a un descenso de 13,5 puntos del IQ[27]. Asimismo en Jaén, los escolares con concentraciones de yodo urinario inferior a 100 mcg/l tenían IQ inferiores a los que tenían excreciones superiores a 100 mcg/l (96,4 *vs* 99,0)[17].

El retraso mental secundario a la deficiencia de yodo es irreversible, además puede exacerbarse por otras deficiencias asociadas como la de selenio y vitamina A y con la ingestión de sustancias bociógenas.

También puede producir otras alteraciones neurológicas subclínicas como es el incremento del umbral auditivo. En un estudio realizado en 150

escolares españoles, el 38% de los cuales tenía bocio, observaron una relación inversa entre la excreción urinaria de yodo y el umbral auditivo.

La deficiencia de yodo también incrementa la mortalidad neonatal e infantil, aunque no está claro su mecanismo patogénico. Sin embargo, estos niños sufren con más frecuencia partos traumáticos, infecciones y deficiencias nutricionales. La mayor parte de la población deficiente vive en áreas montañosas de países en vías de desarrollo.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud[18] sólo unos pocos países mantienen una ingesta de yodo adecuada y duradera, entre los que se incluyen Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Noruega, Suecia, Finlandia, Suiza, Austria, Bhutan, Perú, Panamá, Macedonia y Japón. Aunque parezca sorprendente, Europa tiene la mayor prevalencia de baja ingesta de yodo (60% de población) definida como una ingesta de yodo diaria inferior a 100 mcg.

Los programas de profilaxis mediante el empleo de sal yodada en las casas, en la alimentación animal y en las industrias de alimentación han conseguido erradicar este problema. Sin embargo, debemos estar alerta y mantener actualizados estas campañas. En Estados Unidos, se ha observado una disminución llamativa en la excreción urinaria de yodo, cayendo de 320 μg/l en 1971-74 a 145 μg/l en 1988-94[19].

TABLA 2. – Necesidades de yodo

Edad	μg/día
Niños	
Prematuros	30 μg/Kg/día
0-5 meses	90
5-12 meses	90
1-3 años	90
4-6 años	90
7-10 años	120
Adultos	150
Embarazadas	200-290
Madres lactantes	200-290

ICCD (Comité Internacional para el Control de los Desórdenes Producidos por la Deficiencia de Yodo)

La ingesta recomendada de yodo[20] es de 150 μg/día en adultos, 200-290 μg/día en gestantes y cantidades menores en niños (Tabla 2).

Los tres mejores indicadores de la deficiencia de yodo son la excreción urinaria de yodo, la TSH del screening neonatal y la medición del volumen tiroideo por ecografía.

Aproximadamente el 90% o más del yodo ingerido se excreta por orina. Los resultados de muestras aleatorias de orina se correlacionan bien con los resultados de las yodurias de 24 horas.

Asimismo, en regiones deficientes en yodo muchos recién nacidos tiene valores superiores a lo normal de TSH, que se normalizan unas semanas después. Así, el hipotiroidismo transitorio se correlaciona con la severidad de la deficiencia de yodo[21], siendo por ello un buen indicador de la ingesta de yodo en la población.

El tabaco reduce el yodo en la leche materna (26 mcg/l *vs* 54 mcg/l en no fumadoras) a pesar de tener concentraciones idénticas de yodo en orina, motivo por el que debiera considerarse su suplementación en fumadoras.

El segundo indicador es la tiroglobulina sérica, siendo una medida adecuada de la actividad tiroidea así como de la hiperplasia tiroidea. Aunque no es un test específico, dado que cualquier tipo de estimulación o agresión tiroidea eleva sus valores, se correlaciona bien con la severidad de la deficiencia de yodo.

Para finalizar, el tercer indicador más sensible de deficiencia de yodo y además el más evidente desde el punto de vista clínico será el tamaño del tiroides, valorado por ecografía tiroidea.

La clasificación de la deficiencia de yodo se basa en los niveles medios de yodo en orina (Tabla 3) en una población concreta[22].

Debemos prestar especial atención a las mujeres gestantes porque su umbral renal para el yodo es más bajo, las necesidades del feto son mayores y además, con frecuencia se les reduce la ingesta de sal (incluyendo la sal yodada).

TABLA 3. – Criterios de OMS de deficiencia de yodo

Deficiencia de Yodo	**Yoduria (μg/dl)**
No deficiencia	>10 μg/dl
Leve	5-9,9 μg/dl
Moderada	2-4,9 μg/dl
Grave	< 2 μg/dl

Tanto la profilaxis como el tratamiento de la deficiencia de yodo en una población se realiza preferentemente mediante la yodación de la sal, medida fácil de realizar técnicamente y de bajo coste. La dosis habitual es de 10-50 mg de yodo por kg.

Una vez conseguida la ingesta adecuada de yodo en una población, debemos realizar un seguimiento y monitorización regular de que estas medidas continúan realizándose en esa comunidad; dada la experiencia previa de recurrencia de la deficiencia de yodo en países que ya habían conseguido la suficiencia en este elemento mediante programas adecuados.

La **lesión del tiroides secundaria al tratamiento con radioterapia externa, yodo radiactivo, tiroidectomía, o las enfermedades infiltrativas del tiroides (como la histiocitosis X y cistinosis)** puede provocar hipotiroidismo.

El 40% de los niños con tumores de cabeza y cuello que recibieron tratamiento con radioterapia (5.000 rads o 50 Gy) desarrollaron hipotiroidismo[6], generalmente de forma permanente. En otro estudio realizado a 208 niños tratados de cáncer (tumores cerebrales o leucemia) con radioterapia craneoespinal, 33 tenían hipotiroidismo primario, y 62 hipotiroidismo central[23].

El radioyodo para el tratamiento de la enfermedad de Graves también produce hipotiroidismo. Se desarrolla en el 10-20% de los pacientes durante el primer año después del tratamiento y posteriormente aumenta un 3% cada año[24].

Hoy en día, sin embargo, con las recomendaciones actuales de tratamiento con dosis mas altas de radioyodo en la infancia, el hipotiroidismo aparece prácticamente en todos los niños a los 6 meses del tratamiento[25].

También es frecuente después de la tiroidectomía subtotal realizada para tratar el hipertiroidismo en la enfermedad de Graves y sucede de forma constante después de la tiroidectomía por cáncer de tiroides.

El **Hipotiroidismo congénito de inicio tardío** puede simular un hipotiroidismo adquirido. Se puede observar en algunas disgenesias tiroideas, como sucede en la ectopia o en los errores congénitos de la síntesis de hormonas tiroideas.

Los **hemangiomas gigantes del hígado** en los niños pequeños pueden producir hipotiroidismo[26]. Estos tumores contienen grandes cantidades de desyodasa tipo 3, que cataliza la deshalogenación de T4 a T3 inversa (rT3) y de T3 a T2, lo que ocasiona concentraciones bajas de T4 y T3 en suero. La secreción tiroidea se incrementa, pero no lo suficiente para compensar la gran degradación de T4 y T3.

El **hipotiroidismo** puede presentarse de forma **transitoria** por una **exposición excesiva al yodo**, ya sea por alimentos o drogas ricas en este mineral.

También se puede observar durante la fase de recuperación de las tiroiditis no dolorosas y de la tiroiditis subaguda granulomatosa.

La **tiroiditis no dolorosa**, también se conoce como tiroiditis silente, tiroiditis subaguda linfocítica y tiroiditis linfocítica con resolución espontánea del hipertiroidismo.

Se caracteriza por presentarse inicialmente con hipertiroidismo transitorio que, en ocasiones, es seguido de hipotiroidismo.

La tiroiditis silente supone el 1-10% de los casos de hipertiroidismo y se considera una variante de la tiroiditis crónica autoinmune.

En ocasiones, es secundaria a la administración de drogas, como el interferón alfa, la interleucina-2, la amiodarona o el litio.

Debe considerarse en el diagnóstico diferencial de hipertiroidismo, siendo sus claves diagnósticas: 1) el hipertiroidismo leve de duración corta (menor de 2 meses); 2) la ausencia de bocio o el crecimiento discreto de la glándula tiroides; y 3) la ausencia de oftalmopatía secundaria a la enfermedad de Graves.

Por el contrario, en la **tiroiditis subaguda granulomatosa**, está presente el bocio difuso y duro y el dolor a nivel de cuello; ambas tiroiditis tienen en común la presentación inicial con hipertiroidismo.

También se denomina tiroiditis subaguda no supurativa, tiroiditis de Quervain y tiroiditis subaguda.

Se piensa que su etiología es viral, ya sea por la propia infección viral o por el proceso inflamatorio posviral. Esta teoría se basa en los antecedentes frecuentes de infección de vías respiratorias superiores y en el incremento de casos durante epidemias por virus Coxsackie. También se asocia con el HLA-B35.

Tanto la tiroiditis como el hipertiroidismo son transitorios, con una duración de dos a seis semanas. En ocasiones, puede recurrir, aunque de forma infrecuente.

En un estudio realizado en la Clínica Mayo en 160 pacientes con tiroiditis subaguda granulomatosa, esta recurrencia se produjo en el 4% de los casos[27]. El hipotiroidismo permanente se desarrolló en el 15%, requiriendo tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Aunque en la inmensa mayoría de los pacientes con hipotiroidismo adquirido la causa se encuentra en la glándula tiroides (hipotiroidismo primario), en ocasiones su origen está en la hipófisis o en el hipotálamo denominándose **hipotiroidismo central**.

En los niños, con frecuencia, se desconoce su etiología (idiopático). Suele ser secundario a tumores hipofisarios, siendo el más habitual el craneofaringioma. En su patogenia interviene tanto el propio tumor como el tratamiento del mismo (cirugía y radioterapia).

Otras causas posibles son las enfermedades infiltrativas como histiocitosis X, hemocromatosis, tuberculosis, sífilis, sarcoidosis, infecciones fúngicas, toxoplasmosis.

También los traumatismos craneoencefálicos y de forma excepcional, alteraciones del desarrollo como los aneurismas de carótida que producen daño a nivel del hipotálamo.

Se han descrito algunas alteraciones genéticas raras como la mutación puntual en el gen que controla el factor de transcripción pit-1 que origina una deficiencia hipofisaria múltiple[28]; la mutación inactivadora del gen del receptor de TRH descrita en un paciente[29] y las mutaciones en el gen que codifica la subunidad beta (β) de la TSH que se manifiestan con hipotiroidismo central al nacimiento[30].

La deficiencia idiopática aislada de TSH o de TRH son causas infrecuentes de hipotiroidismo central[31].

La clínica es similar a la del hipotiroidismo primario; son características la fatiga, la intolerancia al frío, los calambres musculares y el incremento de peso.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes asocian síntomas de otras deficiencias o excesos de hormonas hipofisarias que pueden enmascarar la sintomatología típica del hipotiroidismo. De esta forma, la coexistencia de insuficiencia adrenal provoca anorexia y pérdida de peso; la acromegalia asocia sudoración; y la diabetes insípida sugiere afectación de la hipófisis posterior o hipotalámica.

En los niños, se manifiesta con retraso del crecimiento y de la pubertad, y con retraso psicomotor.

Para el diagnóstico de hipotiroidismo central es fundamental la valoración de la T4 libre. La tiroxina está siempre disminuida; sin embargo, la TSH puede encontrarse baja (35% pacientes es indetectable), normal (41%) y en ocasiones, discretamente elevada con valores superiores a 10 mU/l (25%). En general puede decirse que valores bajos se corresponden con patología hipofisaria y normales o altos con hipotalámica. Esta afirmación no siempre es válida a la hora de aplicarla a un paciente individual.

En cualquier caso y si es posible, deberá realizarse una Resonancia Magnética (MRI) de la región hipotálamo-hipofisaria; o en su defecto un TAC

con imágenes coronales y deberemos descartar otras deficiencias hormonales asociadas.

El motivo de los valores normales o altos de TSH radica en la actividad biológica reducida de la TSH, que puede ser secundaria a alteraciones en la glicosilación de las subunidades de la TSH, bajo control de la TRH.

El ritmo de secreción de TSH parece estar bajo control hipotalámico; por eso, en muchos pacientes con hipotiroidismo central el pico de secreción de la tarde esta ausente.

El test de TRH no es de utilidad para diferenciar el origen hipotalámico o hipofisario del hipotiroidismo central[32]. El pico de TSH retrasado (60 minutos o posterior al estímulo con TRH) es característico pero no específico de patología hipotalámica.

Para el estudio del hipotiroidismo central sutil es de utilidad la valoración del pico de TSH nocturno y la respuesta de la TSH al test de TRH. Con estos criterios se diagnosticaron de hipotiroidismo central sutil a 57 de 208 niños tratados con irradiación craneal; sólo 5 pacientes tuvieron valores disminuidos de TSH y T4 libre[33].

Sin embargo, en otro estudio realizado en niños a los 4 años de la irradiación craneal, la respuesta al test de TRH fue similar a la que presentaban niños con leucemia linfoblástica aguda no irradiados[34].

El diagnóstico diferencial con el hipotiroidismo primario se complica cuando la TSH está elevada; de cualquier forma, en el caso del hipotiroidismo primario los valores de TSH suelen ser más altos. Si además los anticuerpos anti-TPO están elevados, el diagnóstico más probable es la tiroiditis crónica autoinmune y por lo tanto el hipotiroidismo será primario.

La hiperprolactinemia puede presentarse tanto en el hipotiroidismo central como en el primario.

El otro gran reto es el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo central subclínico e hipertiroidismo subclínico, como sucede en el caso de pacientes con valores de T4 libre bajos o normales y concentraciones bajas pero detectables de TSH. La mayoría de pacientes con hipertiroidismo subclínico tienen valores de T4 y T3 libres normo-altos; por el contrario, en el hipotiroidismo central los valores de T4 libre están disminuidos.

Sin embargo, al inicio del hipotiroidismo central podemos encontrar niveles de T4 libre normo-bajos. En este último caso será de utilidad el estudio de función hipofisaria o el test de autonomía tiroidea que se evalúa administrando T4 a dosis de 0,1 a 0,15 mg/día durante 4 semanas, este tratamiento debería disminuir la TSH a <0,05 mU/l. Después debemos realizar una gammagrafía con I-123; si la captación no está muy disminuida

(< 1%) indica autonomía tiroidea y los valores bajos de TSH se deben a un hipertiroidismo subclínico.

El tratamiento del hipotiroidismo central es similar al primario. Pero en este caso los valores de TSH no son útiles para el control del tratamiento, porque está suprimida (< 0,1 mU/l) en prácticamente todos los pacientes tratados con T4, que tienen valores normales de T4 libre en suero.

En general, los pacientes con hipotiroidismo central suelen necesitar dosis más altas de T4 que los que tienen hipotiroidismo primario.

En un estudio realizado en pacientes clínicamente eutiroideos con valores de T4 libres en el rango superior de la normalidad, la dosis media de T4 que precisaban 36 pacientes con hipotiroidismo central era de 155 μg/día (1,9 μg/kg/día) y la de 73 pacientes con hipotiroidismo primario de 118 μg/día (1,6 μg/kg/día)[35].

La función hipofiso-adrenal debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con tiroxina. La T4 puede acelerar el metabolismo del cortisol y provocar una crisis adrenal en pacientes con insuficiencia adrenal. Por ello, debe comenzarse el tratamiento sustitutivo adrenal antes del inicio del tratamiento con tiroxina.

Existen tres situaciones clínicas que pueden producir un hipotiroidismo central transitorio (disminución de TSH). La primera, después del tratamiento del hipertiroidismo con fármacos antitiroideos, radioyodo o cirugía; la TSH permanecerá baja durante unos 25 días. Además la T4 libre puede caer por debajo de lo normal durante este período. La segunda, cuando se suspende el tratamiento con T4 en pacientes con bocio nodular. Y la tercera, los pacientes con enfermedad grave no tiroidea.

Entre las causas infrecuentes de hipotiroidismo adquirido que debemos considerar en el diagnóstico diferencial están los cuadros de resistencia hormonal que incluyen tres entidades: la resistencia a hormonas tiroideas, a la TSH y a la TRH.

La **resistencia generalizada a hormonas tiroideas** es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por una menor respuesta de los órganos diana a la acción de la hormona tiroidea.

Debemos sospecharla ante el hallazgo de niveles altos de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) libres con concentraciones normales o discretamente elevadas de TSH. Su confirmación se realiza si después de administrar dosis suprafisiológicas de T4 o T3 no se suprime la secreción de TSH y también estudiando la respuesta a las hormonas tiroideas a nivel de tejidos periféricos, como el incremento de SHBG *(sex-hormone binding globulin)*.

Existen 2 receptores de hormonas tiroideas, alfa y beta, codificados por genes diferentes localizados, respectivamente, en los cromosomas 17 y 3.

Hasta el momento se han descrito 101 mutaciones diferentes en el receptor beta. Desde que se notificó el primer caso en 1967 se han identificado 600 casos agrupados en 200 familias. Con excepción de una familia, el patrón de herencia ha sido autosómico dominante.

Su prevalencia es de 1/50.000 nacidos vivos y afecta por igual a ambos sexos.

En el pasado la resistencia a hormonas tiroideas se clasificaba en resistencia hipofisaria o de tejidos periféricos y en resistencia combinada o generalizada. Sin embargo, esta clasificación no se sustenta con criterios genéticos ni fisiológicos; según ella, miembros de una misma familia con idéntica mutación se clasificaban en entidades diferentes. Estas diferencias parece que se producen por la subjetividad en la percepción de los síntomas y por la escasa especificidad de los signos de disfunción tiroidea.

La resistencia de las células tirotropas hipofisarias a las hormonas tiroideas incrementa la secreción de TSH, que subsecuentemente aumenta la síntesis de T4 y T3. Aunque antes se definía con el término de «secreción inapropiada de TSH», no lo es en absoluto. De hecho, es apropiada y compensatoria del nivel de acción de las hormonas tiroideas. Además, como consecuencia de este incremento la mayoría de los pacientes son eutiroideos, aunque el grado de compensación varía de unos pacientes a otros así como en los distintos tejidos de un mismo paciente[36].

Es característico de esta enfermedad la escasez de síntomas y signos de disfunción tiroidea a pesar de las altas concentraciones de T4 y T3. Pueden manifestar síntomas o signos de hipotiroidismo o de hipertiroidismo que son variables e inconstantes. Son compatibles con hipotiroidismo, retraso de crecimiento y de la maduración ósea, retraso mental, sordera neurosensorial y nistagmo. Por el contrario, la taquicardia, la hiperactividad y el incremento del metabolismo basal indican hipertiroidismo.

El síndrome de hiperactividad y déficit de atención, y los problemas de aprendizaje son muy frecuentes en esta enfermedad[36,37]. El hipotiroidismo franco es poco frecuente y se asocia generalmente a un diagnóstico erróneo de hipertiroidismo en base a la analítica y a su consecuente tratamiento antitiroideo[36]. Sin duda, el signo más frecuente es el bocio (Tabla 4), presente en el 65-90%, seguido por la hiperactividad en el 19-42% y la taquicardia en el 16-80% según diferentes series[36,37].

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las alteraciones de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas, como el exceso de TBG. En

TABLA 4. – Manifestaciones clínicas de la resistencia a hormonas tiroideas

Síntomas y hallazgos de laboratorio	Frecuencia (%)
Diagnósticos	
T4 y T3 libres altas en suero	99
TSH sérica normal o discretamente elevada	100
Frecuentes	
Bocio	66-95
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	40-60
Alteraciones emocionales	60
Otitis y amigdalitis recurrentes	55
Variables	
Taquicardia	33-75
Hipercinesia	33-68
Edad ósea retrasada, > 2DE	29-47
Menos frecuentes	
Problemas de aprendizaje	30
Retraso mental, IQ < 70	4-16
Déficit auditivo	10-22
Talla baja, < percentil 5	18-25
Índice de masa corporal bajo	33

esta entidad los valores de T3 y T4 están elevados pero no los de sus formas libres (T3L y T4L). También debe diferenciarse de los adenomas hipofisarios productores de TSH.

Una clave en el diagnóstico diferencial serán los antecedentes familiares de primer grado de disfunción tiroidea con el patrón de T4 y T3 elevadas y TSH normal o alta.

No existe un tratamiento específico que corrija el defecto genético a nivel del receptor de hormonas tiroideas. La confirmación diagnóstica se realiza identificando la mutación, que permitirá el diagnóstico prenatal y evitará el tratamiento antitiroideo inadecuado. La mayoría de los pacientes tiene una resistencia parcial que se compensa de forma adecuada con el aumento de la secreción de T4 y T3, no precisando tratamiento.

Sin embargo, esta compensación no suele producirse en los pacientes que, por error, recibieron tratamiento previo con antitiroideos. En estos pacien-

tes, el tratamiento con dosis de tiroxina suficientes para disminuir los valores de TSH a cifras normales o cercanos a la normalidad sería lo adecuado.

Además, algunos pacientes tienen mayor grado de resistencia a hormonas tiroideas a nivel de tejidos periféricos que a nivel hipofisario, lo que conlleva una compensación incompleta a nivel periférico. En ellos, el tratamiento prudente sería con T4 a dosis superiores a las necesarias para normalizar la TSH. Esta dosis debe individualizarse basándose en criterios de respuesta tisular como son el crecimiento, la edad ósea y el desarrollo intelectual.

La segunda entidad a tener en cuenta es la **resistencia a la TSH**, enfermedad hereditaria de patrón autosómico recesivo o dominante.

Habitualmente se detecta en el screening neonatal de hipotiroidismo.

La TSH es el regulador fundamental tanto del crecimiento tiroideo como de la síntesis y secreción de T4 y T3. Por ello, la resistencia a la TSH se manifiesta con valores altos de TSH y normales o bajos de T4 y T3. Cursa asimismo con una glándula tiroidea de tamaño normal o hipoplásica.

Mutaciones del receptor de la TSH , la mayoría de ellas localizadas en el dominio extracelular de este receptor, provocan su pérdida de función.

Se clasifica en 3 fenotipos clínicos diferentes que representan distintos grados de disfunción del receptor de la TSH. Cuando la alteración es parcial, la hipersecreción de TSH compensa la resistencia, permaneciendo eutiroideo. Cuando la disfunción es más severa, se manifiesta como un hipotiroidismo subclínico (TSH alta y T4 normo-baja). Si la ausencia de función del receptor es completa, se produce un hipotiroidismo severo.

Hasta la fecha se han identificado 15 familias con mutación del receptor de TSH, 8 eran eutiroideas, 2 tenían hipotiroidismo subclínico y 5 hipotiroidismo severo. El tratamiento con tiroxina está indicado tanto en los pacientes con hipotiroidismo subclínico como franco.

La **resistencia a la TRH** es una enfermedad muy infrecuente, de herencia autosómica recesiva, que se produce por mutaciones de un único gen localizado en el cromosoma 8, que disminuyen la función del receptor de TRH.

Clínicamente se presenta como un hipotiroidismo central con valores séricos de TSH normales, T4 y T3 bajos y ausencia de respuesta de la TSH o prolactina a la administración de TRH.

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de hipotiroidismo en la infancia debemos evaluar los niveles en plasma de TSH y T4 libre.

Los valores de normalidad de T4 total y libre son discretamente más altos en los niños que en los adultos (Tabla 5).

El hipotiroidismo primario se manifiesta con valores altos de TSH y bajos de T4 libre.

El hipotiroidismo central, en la mayoría de los niños, se presenta con valores normales o disminuidos de TSH y con T4 libre baja. Sin embargo, en casos excepcionales los niveles de TSH están discretamente elevados como consecuencia de una secreción adecuada en cantidad de TSH, que es biológicamente inactiva.

En los casos raros de resistencia a las hormonas tiroideas, a la tirotropina (TSH) y a la hormona liberadora de tirotropina (TRH) observaremos el siguiente patrón bioquímico:

1. Resistencia a hormonas tiroideas: T4 y T3 altas, TSH normal o alta
2. Resistencia a TSH: T4 y T3 normales o bajas, TSH alta, glándula tiroides de tamaño normal o hipoplásica.
3. Resistencia a TRH: T4 y T3 bajas, TSH normal

La tiroiditis crónica autoinmune puede confirmarse por la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos, siendo los de mayor interés los anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) que se encuentran elevados en el 85-90% de los niños con tiroiditis crónica autoinmune. La presencia de estos anticuerpos no indica, sin embargo, la presencia de hipotiroidismo.

La maduración esquelética está retrasada en el hipotiroidismo adquirido. Por ello, tanto la edad ósea como la edad talla son inferiores a la edad cro-

TABLA 5. – Valores plasmáticos normales en niños

Edad	T4 (µg/dl)	T3 (ng/dl)	TSH (µU/ml)
1-3 días	17,2	124	8
2-4 semanas	11,0	190	4
4-12 mes	11,0	176	2,1
1-5 años	10,5	168	2,0
5-10 años	9,3	150	2,0
10-15 años	8,1	113	1,9

nológica. Además, como la edad ósea aumenta muy poco después del inicio del hipotiroidismo, puede ser un indicador útil de la edad a la que comenzó el mismo.

Estudios de imagen como la ecografía y la gammagrafía tiroidea no suelen tener indicación en el estudio del niño con hipotiroidismo. La excepción son los niños con hipotiroidismo central. En ellos es prioritario el examen radiológico, si es posible mediante resonancia magnética nuclear craneal. Además deben descartarse otras deficiencias hormonales hipofisarias asociadas.

Cuando se sospeche un hipotiroidismo congénito de comienzo tardío, se realizarán las investigaciones adecuadas para su diagnóstico etiológico.

TRATAMIENTO

La tiroxina (T4) es el tratamiento de elección. El objetivo del tratamiento es restablecer tanto el crecimiento como el desarrollo adecuado de la pubertad.

Los niños con hipotiroidismo subclínico deben ser tratados para prevenir posibles efectos no deseados sobre el crecimiento y desarrollo.

La dosis de T4 que requieren los niños es superior a la que precisan los adultos, debido a que metabolizan más rápidamente la tiroxina.

Asimismo, a menor edad del niño la dosis es mayor:

De 1-3 años: 4-6 mcg/Kg peso
De 3-10 años: 3-5 mcg/Kg peso
De 10-16 años: 2-4 mcg/Kg peso

En los niños con hipotiroidismo primario, la dosis requerida será la necesaria para mantener los niveles de TSH en el rango inferior de la normalidad (0,5-2,0 mU/l) y los de T4 en el rango superior de la normalidad (9-12 mcg/dl). En el hipotiroidismo central sólo es de utilidad la valoración de los niveles de T4, con los mismos objetivos de control que en el hipotiroidismo primario.

Si el tratamiento se instaura cerca del inicio de la pubertad o durante la misma, la talla final puede ser menor que si se realiza con antelación.

Los pacientes y la familia deben ser advertidos de que el tratamiento, en ocasiones, puede provocar alteraciones del comportamiento de forma transitoria, así como mal rendimiento escolar. Además, el tratamiento no siempre restaura de forma completa el crecimiento potencial del niño, sobre todo

en aquellos con hipotiroidismo de larga duración y retraso severo de la maduración ósea.

En general se aconseja que la dosis de inicio sea la intermedia para cada rango de edad. Sin embargo, en el hipotiroidismo de larga duración la dosis debe ser inferior para evitar la aceleración demasiado rápida de la maduración ósea y la subsiguiente pérdida de talla final, que en algunos estudios ha sido de 8-14 cm[38].

Estos niños con un hipotiroidismo más crónico o más severo tienen también mayor riesgo de fracaso escolar y de hiperactividad durante el tratamiento.

Las consecuencias de un tratamiento excesivo y prolongado varían según la edad del niño. En el lactante con suturas abiertas provoca craneosinostosis; en los niños mayores, alteraciones en el comportamiento y fracaso escolar.

Tanto el hipotiroidismo como la dosis excesiva de tiroxina afectan la densidad mineral ósea. No siempre se confirma este hecho; en un estudio realizado en mujeres adolescentes con hipotiroidismo subclínico no encontraron diferencias en la densidad ósea ni al diagnóstico ni después de tratamiento prolongado con T4[39].

EVOLUCIÓN

El hipotiroidismo causado por la tiroiditis crónica autoinmune no es siempre permanente. Algunos niños tratados con tiroxina durante años han mantenido una función tiroidea normal tras cesar el tratamiento[40].

El seguimiento durante 4 años de 18 niños con hipotiroidismo subclínico aportó los siguientes hallazgos:10 persistían con hipotiroidismo subclínico, 7 estaban eutiroideos y 1 presentaba un hipotiroidismo franco[40].

Una vez instaurado el tratamiento con T4, la actitud más adecuada es continuar con el mismo hasta que el crecimiento haya finalizado y el desarrollo puberal se haya completado. Llegado este punto, podemos suspender el tratamiento y evaluar si es permanente midiendo la TSH un mes después.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bemben, DA; Hamm, RM; Morgan, L; et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994; 38:583

2. Vanderpump, MP; Turnbridge, WM; French, JM; et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55
3. Parle, JV; Franklyn, JA; Cross, KW; et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* (Oxf) 1991; 34:77
4. Surks, MI; Ortiz, E; Daniels, GH; et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228
5. Haddow, JE; Palomaki, GE; Allan, WC; et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549
6. Rallison, ML; Dobyns, BM; Meikle, AW; et al. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91:363
7. Kralem, Z; Baron, E; Kahana, L; et al. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyper-thyroidism and back to hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1992; 36:211.
8. Matsuura, N; Konishi, J; Yuri, K; et al. Comparison of atrophic and goitrous auto-immune thyroiditis in children: clinical, laboratory and TSH-receptor antibody studies. *Eur J Pediatr* 1990; 149:529
9. Takasu, N; Yamada, T; Sato, A; Nakagawa, M. Graves´disease following hypothyroidism due to Hashimoto´disease: studies of eight cases. *Clin Endocrinol* (Oxf) 1990; 33:687
10. Calaciura, F; Motta, RM; Miscio, G; et al. Subclinical hipothyroidism in early chidhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3209
11. Karlsson, B; Gustafsson, J; Hedov, G; et al. Thyroid dysfunction in Down´s syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998; 79:242
12. El-Mansoury, M; Bryman, I; Berntorp, K; et al. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: Results of five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2131
13. Kondo, T. Klinefelter syndrome associated with juvenile hypothyroidism due to chronic thyroiditis. *Eur J Pediatr* 1993; 152:540
14. Riley, WJ; Maclaren, NK; Lezotte, DC; et al. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 1981; 99:350
15. Neufeld, M; MacLaren, N; Blizzard, R. Autoimmune polyglandular syndromes, *Pediatr Ann* 1980; 9:154
16. Segni, M; Borrelli, O; Pucarelli, I; et al. Early manifestations of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4944
17. Bleichrodt, N; Born, MP. A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: *The Damaged Brain of Iodine Deficiency*, Stanbury, JB (Ed), Cognizant Communication Corporation, New York, 1994, p.195
18. Andersson, M; Takkouche, B; Egli, I; et al. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 518
19. Hollowell, JG; Staehling, NW; Hannon, WH; et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: Iodine excretion data from national health and nutrition examination surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3401
20. Delange, F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and neonatal period. *Int J Endocrinol Metab* 2004; 89:3851
21. Delange, F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: Results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48:51

22. ICCIDD, UNICEF, WHO. *Assesment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. Geneva, World Health Organization, 2001
23. Samaan, NA; Schultz, PN; Yang, KP; et al. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck. *J Lab Clin Med* 1987; 109:364
24. Safa, AM; Schumacher, OP; Rodríguez-Antunez, A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (131I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975; 292:167
25. Nebesio, TD; Siddiqui, AR; Pescovitz, OH; Eugster, EA. Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Graves´disease in children. *J Pediatr* 2002; 141:99
26. Huang, SA; Tu, HM; Harney, JW; et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343:185
27. Fatourechi, V; Aniszewski, JP; Fatourechi, GZ; et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minessota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2100
28. Pfaffle, RW; DiMattia, GE; Parks, JS; et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science* 1992; 257:1118
29. Collu, R; Tang, J; Castagne, J; et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1361
30. Bonomi, M; Proverbio, MC; Weber, G; et al. Hyperplastic pituitary gland, high serum glucoprotein hormone alpha-subunit, and variable circulating thyrotropin (TSH) levels as hallmark of central hypothyroidism due to mutations of the TSH-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1600
31. Yamakita, N; Komaki, T; Takao, T; et al. Usefulness of thyrotropin (TSH)-releasing hormone test and nocturnal surge of TSH for diagnosis of isolated deficit of TSH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1054
32. Mehta, A; Hindmarsh, PC; Stanhope, RG; et al. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5696
33. Rose, SR; Lustig, RH; Pitukcheewanont, P; et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of chidhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4472
34. Lando, A; Holm, K; Nysom, K; et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2001; 55:21
35. Gordon, MB; Gordon, MS. Variations in adequate levothyroxine therapy in patients with different causes of hypothyroidism. *Endocr Prac*t 1999; 5:233
36. Brucker-Davis, F; Skarulis, MC; Grace, MB; et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health prospective study. *Ann Intern Med* 1995; 123:572
37. Hauser, P; Zametkin, AJ; Martínez, P; et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328:997
38. Rivkees, SA; Bode, HH; Crawford, JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988; 318:599
39. Saggese, G; Bertellone, S; Baroncelli, GI; et al. Bone mineral density in adolescent females treated with l-thyroxine: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1996; 155:452
40. Moore, DC. Natural course of «subclinical» hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 293

9

Pubertad adelantada. Pubarquia precoz

A. GÓMEZ-GILA, C.J. DEL VALLE NÚÑEZ

INTRODUCCIÓN

La pubertad es la fase de la vida en la que, como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, se adquieren los caracteres sexuales secundarios, la fertilidad y la talla adulta. Es una etapa de transición con límites poco nítidos tanto en su inicio como en su finalización y con amplias variaciones cronológicas entre ambos momentos. El inicio se debe a la interacción de factores genéticos y ambientales de gran complejidad que todavía no han sido completamente identificados.

En las niñas el primer signo clínico del inicio de la pubertad es la aceleración del crecimiento. Sin embargo, al no ser éste fácilmente objetivable, en la práctica clínica se establece el comienzo por la aparición de los caracteres sexuales secundarios que, en la mayoría, comienza por el aumento del tamaño mamario, aunque en algunos casos se inicia con la aparición de vello púbico.

Se ha considerado como pubertad adelantada la que se inicia en el rango de edad inferior de la normalidad, esto es, entre lo 8 y 10 años en las niñas y entre los 9 y 11 en el niño[1]. Habitualmente no implica patología, sino que se corresponde con los individuos que comienzan su desarrollo puberal en uno de los extremos del rango normal de inicio de este proceso y suele evolucionar con la secuencia normal de progresión de los signos puberales sin adelanto de la edad de la menarquia.

Sin embargo, en ocasiones este mecanismo compensatorio se ve afectado y compromete la talla adulta por lo que el seguimiento clínico de estas adolescentes resulta imprescindible para comprobar su evolución.

REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DE LA PUBERTAD

El inicio de la pubertad se debe a una reactivación del eje hipotálamo-hipofisario que viene determinada por un aumento en la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Este aumento está determinado por cambios en la comunicación transináptica y la activación de las vías de señalización entre glía y neuronas regulada por una red de genes de naturaleza jerárquica cuya naturaleza y organización están por definir[2]. Sobre esta predisposición genética actúan diversos factores ambientales tales como la nutrición, las condiciones socioeconómicas, el estrés, los disrruptores endocrinos o diversos factores geográficos como el grado de luminosidad, la altura, la humedad o la temperatura[3].

En la secuencia de acontecimientos que inician la pubertad están involucrados varios ejes hormonales: hipotálamo-hipofiso-gonadal, hipotálamo-hipofiso-somatotropo, hipotálamo-hipofiso-adrenal e hipotálamo-adipocito. El aumento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRh da como resultado el inicio de la secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH) que, a su vez, estimula la secreción de esteroides gonadales; éstos aumentan la secreción de hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y ambos en conjunto de la leptina y la insulina. La insulina y la leptina intervienen en la regulación del inicio de la pubertad al proporcionar información sobre la situación energética del individuo. La ghrelina y la adiponectina actuarían igualmente como factores permisivos para el inicio puberal.

CRONOLOGÍA DE LA PUBERTAD FEMENINA

La edad de aparición y el tiempo de evolución de los eventos puberales tienen importancia a nivel individual, social y cultural y son indicadores de salud pública. La definición de los límites apropiados de edad de inicio de la pubertad resulta crucial para la adaptación de decisiones diagnósticas y/o terapéuticas adecuadas en aquellos niños con un patrón anormal de desarrollo.

La cronología de la pubertad femenina es extremadamente variable. En Europa está bien documentada una tendencia secular de adelanto en la edad

de aparición de los caracteres sexuales secundarios así como de la menarquia, si bien estos cambios no han acontecido al mismo tiempo en todos los países. En España, al igual que en otros países europeos desarrollados, los estudios realizados muestran que esta tendencia al adelanto en la edad de inicio de la pubertad se ha detenido en los últimos años[4].

El estudio más utilizado para valorar la edad normal de inicio de la pubertad ha sido el que realizaron Marshall y Tanner en 192 niñas que vivían en centros de acogida que fueron revisadas y fotografiadas trimestralmente desde los 8 a los 18 años. En él se afirmaba que en el 95% de las niñas la telarquia aparecía entre los 8,5 y los 13 años[5].

Por el contrario, un estudio publicado en 1997, realizado en EEUU con más de 17.000 niñas entre 3 y 12 años de edad, indicó que la edad de aparición de las mamas y el vello púbico era más temprana de lo que se había considerado hasta ese momento, sobre todo en población afroamericana[6]. En respuesta a ese artículo, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins concluyó, en 1999, que considerar precoz la aparición de botón mamario antes de los 8 años no era correcto ya que un porcentaje significativo de niñas americanas lo inician uno o dos años antes alcanzando una talla final normal[7]. Con posterioridad, otros estudios han confirmado esta tendencia[8], si bien otros autores consideran que aplicar estos límites de forma generalizada puede subestimar los casos de patología. En un estudio realizado en 223 niñas referidos por inicio del desarrollo puberal entre los 7 y los 8 años encontraron que 105 (47%) presentaban 2 signos de desarrollo puberal sugestivos de pubertad precoz, el 35% de las niñas presentaban una aceleración significativa de la maduración ósea y el 12% tenían otras patologías (síndrome de McCune-Albright, déficit de GH, hipotiroidismo, hiperinsulinismo, adenoma hipofisario y neurofibromatosis) concluyendo que la aparición de caracteres sexuales secundarios entre los 6 y 8 años no puede considerarse siempre benigna sino que, con frecuencia, precisa de estudio y tratamiento[9].

Como se ha comentado, estas diferencias en la edad de inicio de la pubertad se deben a la interacción de factores genéticos y ambientales. Aunque el adelanto puede atribuirse principalmente a la mejora de las condiciones nutricionales y de salud de la población, existen diferencias raciales y étnicas de respuesta a estos y otros factores ambientales entre los que cabe destacar los siguientes:

1. El incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad que es más frecuente en EEUU, si bien se ha observado en Europa de forma creciente.

Las niñas con mayor porcentaje de grasa en la edad prepuberal desarrollan pubertad a los 9 años con mayor frecuencia que el grupo más delgado[10].

2. Las circunstancias sociales que aumentan el estrés emocional se asocian a adelanto puberal. Esto se ha observado en familias de emigrantes, en niñas adoptadas o en aquellas familias monoparentales con ausencia del padre biológico y/o con nueva pareja que convive en el hogar familiar[11].
3. La exposición a disrruptores endocrinos, esto es, sustancias químicas con actividad hormonal, está igualmente implicada[12]. Sustancias con actividad estrogénica están presentes en numerosos productos de uso cotidiano como alimentos, insecticidas, cosméticos, selladores dentales.
4. Se ha relacionado el bajo peso al nacimiento (BPN) y la pubertad temprana. Las niñas con BPN que han tenido una rápida recuperación de crecimiento en los primeros años de la vida alteran el mecanismo compensatorio y no sólo adelantan el inicio de la pubertad sino también la edad de la menarquia, por lo que pueden ver comprometida su talla final[13,14].
5. Las niñas adoptadas procedentes de países en vías de desarrollo presentan con mayor frecuencia pubertad adelantada y pubertad precoz. Este fenómeno parece estar en relación con factores nutricionales (desnutrición) y psicoafectivos aunque, en algunos casos, se ha comprobado la exposición a disrruptores endocrinos medioambientales que estarían igualmente implicados[15].

DEFINICIÓN

La pubertad adelantada es aquella que se inicia en el rango de edad inferior de la normalidad, esto es, entre los 8 y 9 años en las niñas y entre los 9 y los 11 en los niños. Dada la variabilidad observada como normal, probablemente estos límites de edad deban de considerarse de manera individualizada para cada población. En nuestro país la Fundación Andrea Prader ha estudiado longitudinalmente el patrón de crecimiento y desarrollo de las niñas aragonesas encontrando la aparición del desarrollo mamario a una edad media de 10,7 años (8-13,5)[16].

Clásicamente la pubertad adelantada se ha considerado una variante de la normalidad que cursa con una progresión lenta de los caracteres sexuales secundarios. La edad de la menarquia no se adelanta, por lo que no se afecta el pronóstico de talla adulta. En nuestro país, las niñas que inician la pubertad a los 8 años tienen la menarquia tras una media de 3,2 ± 0,9 años, a diferencia de las que la inician a los 13 (0,6 ± 0,1)[17].

Sin embargo, otros autores encuentran que un grupo de estas niñas evolucionan de una forma más acelerada con repercusiones negativas en la talla final[18]. Por otro lado, se ha observado que las niñas que presentan un comienzo más temprano de la pubertad muestran con mayor frecuencia sobrepeso, obesidad[19] y cifras de presión arterial más elevadas[20] al compararlas con aquellas que maduran más tardíamente.

Las consecuencias psicosociales de la pubertad adelantada no son bien conocidas, si bien parecen limitarse al período de la adolescencia y no se observan diferencias significativas en la edad adulta con respecto a grupos control. Sin embargo, algunos autores refieren alteraciones en el aprendizaje, problemas de relación con compañeros, padres y profesores y actividad sexual más temprana[21].

EVALUACIÓN

Historia clínica

En la anamnesis se recogerá la edad de inicio de los caracteres sexuales secundarios y su progresión hasta el momento de la consulta. El interrogatorio a la niña y su familia sobre su percepción del estadio puberal orienta sobre la evolución del proceso[3].

Se investigará sobre la presencia de sintomatología asociada, incidiendo especialmente en la clínica neurológica, oftalmológica, alteraciones del comportamiento como labilidad emocional o cambio de carácter o en aquellos datos que sugieran la presencia de una endocrinopatía.

Se debe descartar la administración exógena de algún preparado hormonal.

En los antecedentes personales se incidirá sobre el peso y la longitud al nacimiento, evolución de la talla y el peso a lo largo de la infancia y la presencia de enfermedades asociadas.

De los antecedentes familiares es importante investigar datos sobre talla y desarrollo puberal, así como aquellas enfermedades familiares que puedan orientar el diagnóstico.

Exploración física

El peso, la talla y la velocidad de crecimiento, si se dispone de datos previos, pueden indicar la presencia o no de un estirón puberal que precede o acompaña a la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

TABLA 1. – Estadíos evolutivos de la mama en la niña

S-I	Estado infantil. No existe ningún signo de desarrollo mamario. El pezón puede estar sobreelevado
S-II	Brote mamario. La mama se eleva formando un pequeño montículo y debajo se palpa un pequeño nódulo que muestra la presencia de tejido glandular. Existe un ligero aumento del diámetro de la areola
S-III	Continuación del aumento del tamaño del seno que presenta un aspecto similar al de la mama adulta pequeña. El contorno lateral es redondeado
S-IV	La areola y el pezón sobresalen del nivel del seno
S-V	Estadio adulto. Proyección solo del pezón en virtud del retorno de la areola al contorno general del seno

En la inspección se observará la presencia de acné, alteraciones en la pigmentación cutánea, distribución de la grasa corporal y del vello o de olor apocrino.

A la palpación se descartará un aumento de tamaño de la glándula tiroidea, así como la presencia de masas abdominales.

Es importante realizar un examen neurológico con valoración del fondo de ojo, así como la medición de la presión arterial.

La exploración de los caracteres sexuales secundarios se debe realizar con la niña acompañada de un familiar y con la colaboración del personal de enfermería. El estadío de desarrollo sexual se clasifica según los estándares de Tanner (Tablas 1 y 2) que proporciona una información semi-

TABLA 2. – Estadíos evolutivos del vello púbico en las niñas

VP-I	No hay vello púbico pigmentado. Puede existir una ligera vellosidad infantil
VP-II	Crecimiento disperso de vello largo, fino, ligeramente rizado, fundamentalmente en labios
VP-III	Vello más pigmentado, más denso y más rizado
VP-IV	Vello del tipo observado en una persona adulta, pero en menor cantidad
VP-V	Vello del tipo observado en una persona adulta con distribución en forma de triángulo invertido. Puede extenderse a la parte superior de los muslos

cuantitativa sobre el nivel de desarrollo puberal. La autoexploración de la niña no es fiable para valorar el estadio puberal[22]. Su evaluación la debe realizar un pediatra entrenado. Para el estudio mamario es importante la palpación, ya que en la inspección podemos clasificar como estadío S-II el aumento de panículo adiposo que se produce en muchas niñas con sobrepeso. La presencia de vello púbico (pubarquia) depende del nivel de andrógenos suprarrenales en las niñas, por lo que no proporciona información sobre la situación del nivel de maduración hipófiso-ovárica (gonadarquia).

Se recomienda la revisión de estos datos con una periodicidad trimestral con el objetivo de constatar la velocidad de progresión del crecimiento y del desarrollo.

Pruebas complementarias

Radiografía de mano y muñeca izquierda

La valoración de la maduración ósea mediante el método de Greulich y Pyle, así como el cálculo de la predicción de talla adulta mediante el método de Bayley-Pinneau parecen ser los más adecuados en la evaluación del adelanto puberal, tal y como sucede en la pubertad precoz.

Otras pruebas complementarias

Si la maduración ósea no está avanzada de forma significativa, probablemente sea innecesaria la realización de otras pruebas complementarias.

En las niñas con sobrepeso u obesidad asociada estaría indicado estudiar la sensibilidad insulínica y el perfil hepático y lipídico.

Cuando la evaluación del estadío puberal sea dudosa, la ecografía pelviana puede ser de utilidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento con análogos de GnRH no mejora el pronóstico de talla final en las niñas con pubertad adelantada por lo que en la actualidad no puede recomendarse este tratamiento, al menos, de forma generalizada[23]. Sin embargo, dado que en ocasiones existen dificultades para delimitar la frontera entre la pubertad precoz y la pubertad temprana probablemente esta decisión terapéutica deba ser individualizada.

En el grupo de pacientes que progresan de manera más rápida y presentan una maduración ósea más adelantada, ante la posible afectación de la talla adulta, algunos autores han ensayado tratamiento con análogos de GnRH en monoterapia o asociado a GH. El tratamiento en monoterapia no mejora el pronóstico de talla final si bien modifica la progresión de la pubertad, lo cual podría beneficiar la afectación psicológica que el adelanto de la misma provoca en algunas niñas y en su familia[24]. La asociación de GH no mejora los resultados de manera significativa.

Es indudable la relación bidireccional que existe entre la pubertad temprana y el sobrepeso y la obesidad. Las niñas obesas desarrollan más tempranamente y las niñas que inician antes el desarrollo tienen mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad[21].

El tratamiento con metformina en un grupo de niñas con pubertad adelantada y antecedentes de bajo peso al nacimiento retrasó la edad de la menarquia y mejoró la talla adulta, disminuyó el porcentaje de masa grasa, mejoró el perfil lipídico y redujo los niveles de insulina, leptina e IGF-I, aumentando los de SHBG e IGFBP-1[25]. El mecanismo por el cual la metformina ejerce esta acción en la normalización del crecimiento y desarrollo puberales es múltiple e interrelacionado. La reducción del porcentaje de masa grasa y los niveles de leptina atenúa la pulsatilidad de la GnRH ejerciendo un efecto supresor sobre la secreción de LH y una disminución de la actividad aromatasa en la granulosa ovárica. La metformina puede interferir en la unión de los estrógenos y la IGF-I con sus respectivos receptores titulares a nivel del endometrio y del cartílago de crecimiento. La reducción de la insulinemia y de los niveles circulantes de IGF-I libre también disminuye la actividad aromatasa y la biosíntesis estrogénica ovárica.

Se precisan más estudios para confirmar la utilidad y seguridad de este tratamiento.

PUBARQUIA PRECOZ

Se define como pubarquia precoz (PP) la aparición de vello púbico antes de los 8 años en la niña o de los 9 años en el niño. Este vello se caracteriza por ser más grueso que el resto del vello corporal. En las niñas aparece inicialmente en los labios mayores y en los niños, en la zona del escroto, para luego ir ascendiendo hacia la región del pubis. Este proceso puede o no acompañarse de otros signos de virilización como axilarquia, acné comedogénico u olor apocrino[26]. Generalmente no se acompaña de otros sig-

nos de desarrollo puberal. El tamaño mamario o el volumen testicular permanecen a nivel prepuberal debido a que los mecanismos que desencadenan la pubarquia y la gonadarquia son diferentes.

La PP puede ser la expresión de una adrenarquia prematura, errores moderados de la esteroidogénesis suprarrenal, tumores productores de andrógenos (gonadales o suprarrenales) o de pubertad precoz.

Cuando la aparición de vello púbico se produce como consecuencia de una maduración precoz de la zona reticular de las cápsulas suprarrenales, con un aumento de la actividad citocromo P_{450c17}, que conduce a un aumento de la secreción androgénica de la glándula uno o dos años antes del incremento de la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales, se denomina adrenarquia precoz. Es un motivo de consulta frecuente y, en la mayoría de las ocasiones, se trata de un proceso benigno que usualmente va seguido de una pubertad de evolución normal y una talla adulta dentro de los límites esperados. Las niñas se afectan más que los niños. La obesidad se ha asociado con un aumento de la frecuencia de adrenarquia prematura.

Suele observarse una discreta aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. Habitualmente cursa con un moderado aumento de los niveles de andrógenos con respecto a la edad cronológica, aunque concordantes con el estadío del vello púbico. El mejor indicador de adrenarquia es el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA). En ocasiones los andrógenos son normales para la edad, lo que sugiere un aumento de la sensibilidad periférica.

El diagnóstico de adrenarquia precoz se realiza por exclusión. Cuando la aparición de vello púbico se acompaña de otra sintomatología como clitoromegalia, telarquia o aumento del volumen testicular se debe descartar una hiperplasia suprarrenal, una pubertad precoz, un hiperandrogenismo funcional, tumores adrenales o gonadales secretores de andrógenos o administración exógena de andrógenos (Tabla 3).

La evaluación del paciente debe constar de una historia clínica, examen físico, valoración del crecimiento y maduración ósea.

Historia clínica

Incluirá las características del vello púbico (cantidad, longitud, grosor, pigmentación), edad de aparición, velocidad de progresión y sintomatología asociada.

Se debe descartar la administración exógena de andrógenos.

TABLA 3. – Diagnóstico diferencial de la adrenarquía precoz

	Gonadarquia	Crecimiento	EO	Andrógenos	Gn/Esteroides
PP idiopática	Ausente	Normal	Normal	Normales	Prepuberales
Adrenarquía precoz	Ausente	Normal o leve aceleración	EO = ET	DHEA elevado	Prepuberales
Pubertad precoz		Acelerado	Acelerada	Normales	Puberales
HSC	Ausente	Acelerado	Acelerada	Elevados	Prepuberales
Tumores virilizantes	Ausente	Muy acelerado	Acelerada	Muy elevados	Prepuberales
Yatrogenia	Ausente	Muy acelerado	Acelerada	Muy elevados	Prepuberales

EO: edad ósea; GN: Gonadotropinas

En los antecedentes personales se incluirán datos sobre el peso y la longitud al nacimiento.

En los antecedentes familiares puede existir hiperandrogenismo ovárico o hirsutismo.

Exploración física

Se comprobará la existencia o no de otros signos de virilización como clitoromegalia, cambio en el tono de voz, alopecia en la zona temporal, presencia de hirsutismo y su grado (escala de Ferriman-Galwey), presencia y severidad del acné. También debe investigarse la presencia de acantosis pigmentaria.

La valoración del desarrollo puberal (estadío de Tanner) orienta el diagnóstico diferencial

El examen auxológico informa sobre la posible aceleración del crecimiento y la presencia de obesidad. La talla y el peso permiten calcular el índice de masa corporal. La determinación del índice cintura/cadera nos orienta sobre la distribución de la grasa. Las niñas con PP suelen tener un peso y una talla más altas, mayor perímetro en la cintura y un índice cintura/cadera superior, reflejando un mayor porcentaje de grasa corporal de distribución central[27].

La palpación abdominal descartará la presencia de masas.

No debe olvidarse la medición de la presión arterial.

Maduración ósea

En la PP la maduración ósea es normal o está ligeramente acelerada.

Otras pruebas complementarias

La valoración hormonal sólo está indicada si en la historia o en la exploración inicial se observan datos atípicos.

Hiperplasia suprarrenal congénita

La PP puede ser la forma de presentación de una hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica, generalmente por defectos de la 21-hidroxilasa (P_{450c21}), aunque podría deberse también a alteraciones de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa o de la 11β-hidroxilasa ($P_{450c11\beta}$). Habitualmente es preciso realizar una determinación de 17 hidroxiprogesterona basal. El hallazgo de unos niveles basales moderadamente elevados indicarían la conveniencia de realizar un test de ACTH que debe interpretarse en relación a los valores de referencia.

Pubertad precoz central

Clínicamente aparecen otros signos de desarrollo puberal, esto es, desarrollo mamario en las niñas y aumento del volumen testicular en los niños. Los valores basales de gonadotropinas se encuentran elevados y también su respuesta a agonistas de GnRH.

Hiperandrogenismo funcional de origen adrenal

Típicamente se trata de adolescentes que presentan una respuesta exagerada a la estimulación con ACTH que recuerda a una adrenarquía exagerada[28]. La etiología es desconocida.

Tumores adrenales

Son poco frecuentes. Pueden ser benignos (adenomas) o malignos (carcinomas). Los primeros suelen ser de menor tamaño que los segundos. Se

observa una exagerada elevación de andrógenos. El diagnóstico se realiza mediante pruebas de imagen (TAC y/o RNM).

TRATAMIENTO

Por lo general la PP no requiere tratamiento específico, aunque sí se recomienda un seguimiento clínico periódico para comprobar su evolución.

Aunque la adrenarquía precoz se ha descrito como una variante normal del desarrollo puberal se ha encontrado una mayor frecuencia de problemas psicosociales que precisarían diagnóstico e intervención[29].

Los niños con PP no asocian alteraciones endocrino-metabólicas ni bajo peso al nacimiento. Sin embargo, se ha demostrado que un porcentaje elevado de niñas con PP presenta, pasados tres o más años de la menarquia, un típico cuadro de hiperandrogenismo ovárico funcional caracterizado por una respuesta aumentada de 17-hidroxiprogesterona a las 24 horas del estímulo con agonistas de la GnRH, que suele estar precedido por una disfunción ovárica sin traducción clínica[30], así como hiperinsulinemia que puede estar presente en el momento de la PP. En su evolución puede observarse obesidad, diabetes y alteraciones del perfil lipídico.

Ambas alteraciones, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, son más frecuentes en aquellas niñas que tuvieron un bajo peso al nacimiento, por lo que se ha sugerido que tuvieran una base etiopatogénica común. Este grupo de adolescentes con bajo peso al nacimiento, PP e hiperinsulinemia tienden a iniciar la pubertad antes y adelantan también la edad de la menarquia, por lo que puede verse comprometida su talla final[13,14].

La identificación de este grupo de pacientes permitiría realizar un tratamiento basado principalmente en modificaciones del estilo de vida con un hábito dietético saludable, así como con la promoción de la realización de ejercicio físico de forma regular.

El tratamiento farmacológico con metformina en monoterapia podría normalizar la progresión de la pubertad y mejorar la talla adulta. La administración de dosis bajas de metformina (425 mg/día en prepúberes y 850 mg/día en adolescentes) mejora el perfil endocrino metabólico, la composición corporal, los marcadores de riesgo cardiovascular y evita el desarrollo de hiperandrogenismo clínico, apoyando la hipótesis de que el hiperinsulinismo es un factor clave en el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico[31].

BIBLIOGRAFÍA

1. Mul D, Oostdijk W, Drop SL. Early puberty in girls. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:153-163.
2. Ojeda SR. La regulación neuroendocrina de la pubertad normal y precoz: nuevos genes y nuevos conceptos. *An Pediatr* 2006; 64 (Supl 2):8-14.
3. 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 after migration. *Endocr Rev* 2003; 24:668-693.
4. Rueda C, Labena C, Boldova C, León E, Labarta J, Mayayo E, Ferrández-Longas A. Spanish longitudinal study of growth and development: Pubertal development standards. *Horm Res* 2002; 58:35 (abstract)
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
6. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997; 99:505-512.
7. Kaplowitz PB, Oberfield SE, and the Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999; 104:936-941.
8. Herman-Giddens ME, Kaplowitz PB, Wasserman R. Navigating the recent articles on girls' puberty in Pediatrics: What do we know and where do we go from here? *Pediatrics* 2004; 113:911-917.
9. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are Pubertal Changes in Girls Before Age 8 Benign? *Pediatrics* 2003; 111:47-51.
10. Krahnstoever Davison K, Susman EJ, Lipps Birch L. Percent Body Fat at Age 5 Predicts Earlier Pubertal Development Among Girls at Age 9. *Pediatrics* 2003; 111:815-821.
11. Bogaert AF. Age at puberty and the father absence in a nacional probability simple. *J Adolesc* 2005; 28:541-546.
12. de Muink Keizer-Schrama SMPF, Mul D. Trends in pubertad development in Europe. *Hum Reprod Update* 2001; 7:287-291.
13. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000; 106: e-72.
14. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Pubertad y menarquia precoces después de la pubarquia precoz: relación con el crecimiento prenatal. *Pediatrics* 2006; 61:18-21.
15. Endocrine disruptors. Pombo M, Castro-Feijóo L. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:1145-1155.
16. Labena C, Rueda C, Baguer L, Rite Gracia S, Labarta J, Mayayo E, Ferrández-Longas A. Spanish longitudinal study of growth and development: different patterns of normal pubertal growth spurt and development. *Horm Res* 2002; 58:35 (abstract)
17. Llop-Vinolas D, Vizmanos B, Closa Monasterolo R, Escribano Subias J, Fernandez-Ballart JD, Marti-Henneberg C. Onset of puberty at eight years of age in girls determines a specific tempo of puberty but does not affect adult height. *Acta Paediatr* 2004; 93:874-879.
18. Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA y col. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents:

The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2001; 138:636-643.
19. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in american boys versus girls. *Pediatrics* 2002; 110:903-910.
20. S Zukauskaité, D Lasiené, L Lasas, B Urbonaité, P Hindmarsh. Onset of breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian schoolgirls. *Arch Dis Child* 2005; 90:932-936.
21. Johansson T, Ritzzen EM. Very long-term follow-up of girls with early and late menarche. *Endocr Rev* 2005; 8:126-136.
22. Desmangles JC, Lappe JM, Lipaczewski G, Haynatzki G. Accuracy of pubertal Tanner staging self-reporting. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:213-221.
23. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5–8.5 years. *Arch Dis Child* 1999; 81:329-332.
24. Lazar L, Kauli R, Pertzelan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 7:2090-2094.
25. Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2068-2073.
26. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche-Normal Variant or Forerunner of Adult Disease? *Endocr Rev* 2000; 21:671-696.
27. Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Río L, Dunger D. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinemia and androgenemia from pre-puberty to postmenarche. *Clin Endocrinol* 2003; 58:372-329.
28. Rosenfield RL. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:878-880.
29. Dorn LD, Hitt SF, Rotenstein D. Biopsychological and cognitive differences in children with premature vs on-time adrenarche. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:137-146.
30. Rodríguez Hierro F, Ibáñez Toda L. Hiperandrogenismo: diagnóstico. *An Esp Pediatr* 2002; 56:28-33.
31. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4331-4337.

10

Micropene. Microorquidismo

D. YESTE FERNÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

El término micropene designa un signo clínico, no un síndrome, y se refiere exclusivamente al hallazgo de un pene de estructura externa normal pero de pequeño tamaño. Este término excluye las malformaciones del tipo del hipospadias que acompañan a los estados de ambigüedad sexual y debe diferenciarse del «pene poco aparente», término que se utiliza para hacer referencia a un falo que simula un pene pequeño.

Se considera que un niño tiene un micropene cuando su longitud es inferior a 2,5 desviaciones estándar de la media para su edad. En recién nacidos, el límite inferior es de 2,5 cm, en el niño prepuber de 3,7 cm. y en el adulto de 9,3 cm. En el período neonatal el diagnóstico de esta entidad puede ser vital para el paciente puesto que puede ser la primera y única manifestación clínica de un panhipopituitarismo.

TÉCNICA DE MEDICIÓN DEL PENE

La medida de la longitud del pene debe efectuarse con el pene estirado, tomando el glande entre el pulgar y el índice del explorador ejerciendo una suave tracción. Con la otra mano se sostiene una regla rígida a lo largo de la superficie dorsal, prestando especial atención de deprimir la grasa pu-

FIG. 1-. Técnica de la medición de la longitud del pene.

biana (Fig. 1). Una vez efectuada la medición se debe comparar con los valores normales (Tabla 1 y Fig. 2) y observar el aspecto de los genitales con relación a la localización del meato uretral, el desarrollo de la bolsa escrotal y la localización y tamaño testicular.

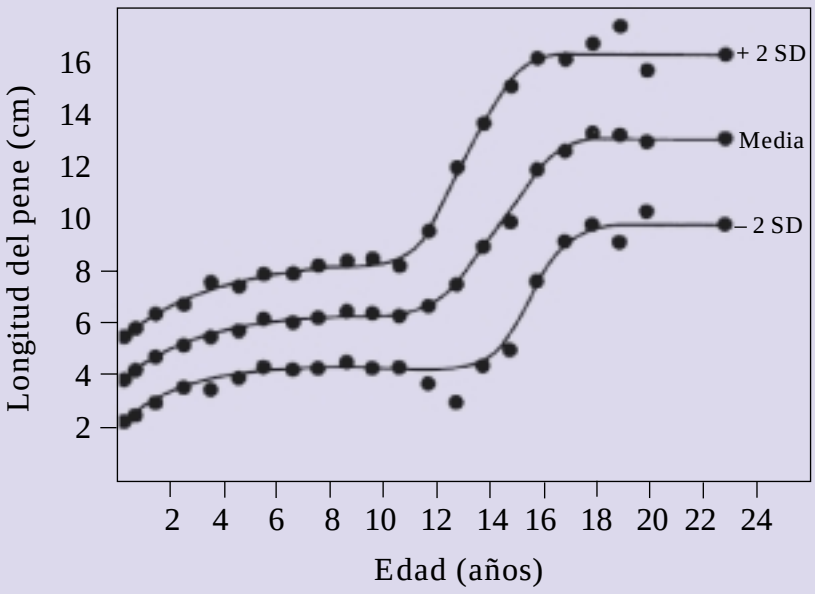


FIG. 2-. Evolución de la longitud del pene (media ± 2 DE) con relación a la edad (tomado de Lee et al, 1980).

TABLA 1. – Patrones de normalidad de la longitud del pene (tomado de referencias Lee PA y cols. 1980 y Feldman y cols. 1975)

Edad	Media ± DE	Longitud límite inferior (cm) (media –2,5 DE)
30 semanas EG	2,5 ± 0,4	1,5
34 semanas EG	3,0 ± 0,4	2,0
RN a término	3,5 ± 0,4	2,4
0-5 meses	3,9 ± 0,8	1,9
6-12 meses	4,3 ± 0,8	2,3
1-2 años	4,7 ± 0,8	2,6
2-3 años	5,1 ± 0,9	2,9
3-4 años	5,5 ± 0,9	3,3
4-5 años	5,7 ± 0,9	3,5
5-6 años	6,0 ± 0,9	3,8
6-7 años	6,1 ± 0,9	3,9
7-8 años	6,2 ± 1,0	3,7
8-9 años	6,3 ± 1,0	3,8
9-10 años	6,3 ± 1,0	3,8
10-11 años	6,4 ± 1,1	3,7
Adulto	13,3 ± 1,6	9,3

EL PENE POCO APARENTE

Todas las entidades urológicas incluidas bajo el término de pene poco aparente, aparecen en falos de tamaño normal. Mediante palpación es posible apreciar que el cuerpo es adecuado y la longitud del pene extendido es normal. Se han descrito siete entidades urológicas bajo esta denominación[1]. Dichas entidades son: la suspensión deficiente del pene, el pene enterrado, el pene palmeado, el pene atrapado, el pene oculto, el pene diminuto y el micropene (en la figura 3 se exponen cinco de éstas).

Una breve revisión de la anatomía del área genital será útil para comprender las alteraciones del pene poco aparente. La fascia de Scarpa es una membrana de tejido elástico que recubre subcutáneamente la pared anterior del abdomen. Se extiende en su parte inferior sobre el anillo inguinal externo, en dirección al pene y escroto. La fascia o túnica de Dartos es una fina capa de fibras musculares lisas que rodea la base del escroto y se continúa con la fascia superficial inguinoperineal. El pene queda fijado a la re-

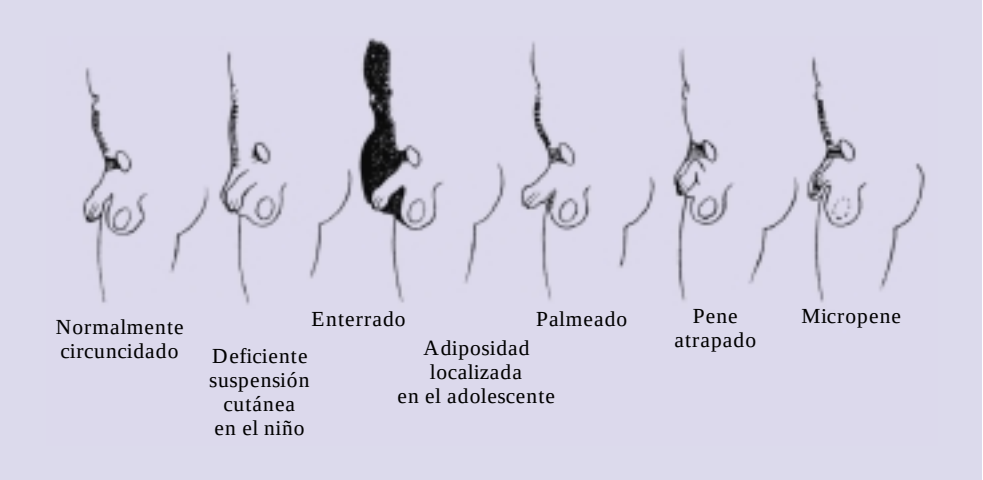


FIG. 3-. Anomalías incluidas dentro del término de pene poco aparente (tomado de la referencia 2).

gión anterior y zonas laterales del arco púbico por el ligamento suspensorio del pene (Fig. 4).

El pene enterrado o oculto suele estar presente en los sujetos extremadamente obesos, aunque también puede estar determinado por la existen-

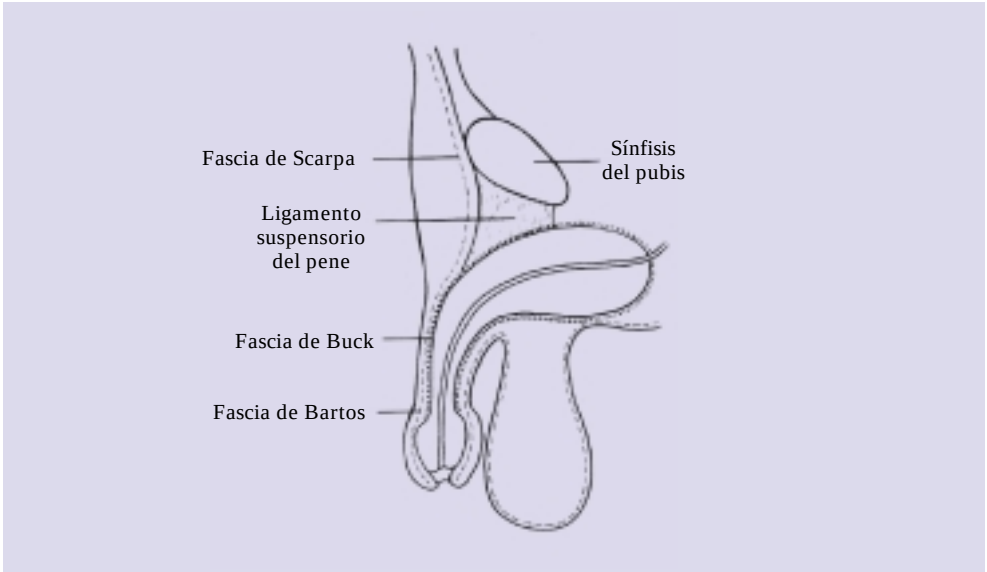


FIG. 4-. Estructuras anatómicas relacionadas con el pene poco aparente (tomado de la referencia 2).

FIG. 5-. Pene enterrado en la grasa púbica. La exposición del pene mediante retracción del prepucio y compresión de la grasa púbica pone de manifiesto la longitud normal del pene.

cia de adherencias anormales de la fascia de Dartos entre el pene y la fascia de Scarpa. En esta situación el cuerpo del pene es básicamente normal, pero se encuentra enterrado por un exceso de grasa prepubiana. La exposición del pene normal mediante retracción del prepucio y compresión de la adiposidad púbica pone de manifiesto la longitud normal del pene (Fig. 5). El pene palmeado consiste en la presencia de repliegues cutáneos y/o adherencias de la fascia de Dartos en la línea media del ángulo penoescrotal, que fijan la cara ventral del pene al escroto. La fusión puede ser completa, con ausencia total de diferenciación del pene y el escroto, o incompleta, con una o más membranas de distinto tamaño que unen el pene y el escroto. El pene atrapado se caracteriza por el atrapamiento del cuerpo por tejido cicatricial y por consiguiente, queda inmerso dentro del escroto y grasa prepubiana. Puede aparecer de forma secundaria a un traumatismo o a una mala técnica de circuncisión.

Finalmente, el pene puede ser de pequeño tamaño y malformado a consecuencia de epispadias/extrofia, hipospadias intenso, persistencia de estructuras embrionarias o anomalías de origen cromosómico. El micropene puede estar asociado a testículos rudimentarios (microorquidismo) o anorquia[2].

ONTOGENIA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL MASCULINA

Durante la vida fetal, la virilización normal del seno urogenital depende de la actividad de la dihidrotestosterona, derivada de la testosterona mediante la acción de la 5-alfa reductasa. En el primer trimestre de gestación esta acción androgénica depende de la acción de la hCG placentaria sobre las células de Leydig fetales, que estimulando la síntesis de testosterona va a determinar el desarrollo del falo como un órgano cilíndrico, con el tubo uretral cerrado dorsalmente y la uretra abocando en la punta del glande. En los últimos seis meses de gestación se produce el crecimiento longitudinal del pene, que depende fundamentalmente de las gonadotrofinas hipofisarias fetales, por lo que los cuadros de déficit hipofisario múltiple suelen cursar con micropene (Fig. 6). Es interesante señalar que la densidad de receptores androgénicos en el tejido peneano fetal es 2-3 veces mayor que en los adultos.

Tanto en el varón como en la mujer, la concentración de FSH y de LH plasmática es muy baja en la sangre de cordón umbilical, debido al efecto inhibitorio que ejercen las elevadas concentraciones de los estrógenos de origen placentario sobre el centro generador de pulsos de GnRH y las células hipofisarias gonadotropas. Inmediatamente después del parto, en el recién nacido varón, se produce una liberación brusca de LH (aproximadamente 10 veces superior a las concentraciones de sangre de cordón) que determina el incremento de las concentraciones de testosterona que persisten aproximadamente durante 12 horas. Este pico de secreción de LH no

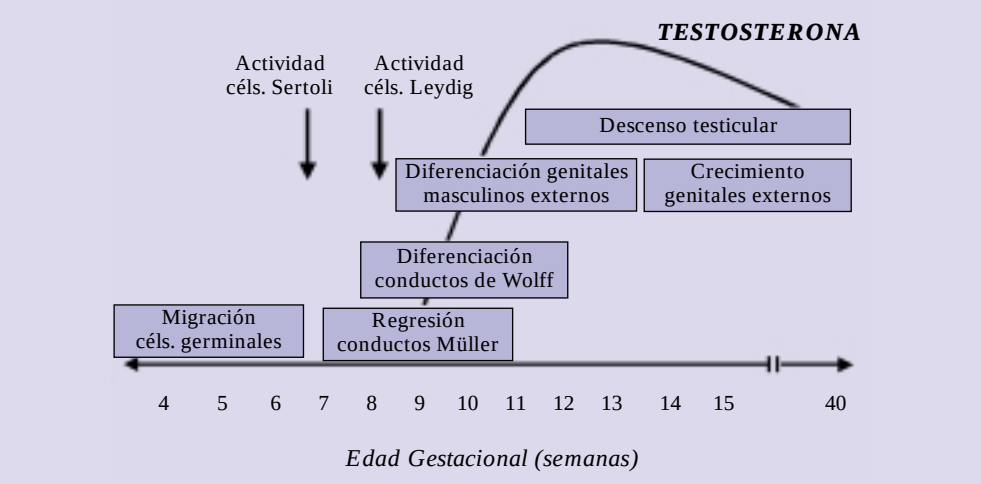


FIG. 6-. Secuencia de la diferenciación sexual masculina en el feto.

se observa en el recién nacido mujer. Las concentraciones de FSH durante los primeros días de vida son bajas en ambos sexos[3].

La brusca disminución de las concentraciones de los esteroides circulantes de origen placentario (especialmente de los estrógenos) que acontece tras el parto, es uno de los factores determinantes de la activación del centro hipotalámico generador de pulsos de GnRH y del eje hipófiso-gonadal que se produce en las dos primeras semanas de vida posnatal. La secreción de FSH y LH tiene como consecuencia el incremento efectivo de las concentraciones plasmáticas en el período neonatal de los esteroides de origen gonadal en ambos sexos[4].

Esta activación transitoria del centro generador de pulsos de GnRH, fase a la que se la conoce como minipubertad de la primera infancia, determina la existencia de concentraciones de LH en rango puberal (más elevadas en el varón) y de FSH (más elevadas en la mujer) de los lactantes de ambos sexos, aunque la amplitud y la duración de esta fase varía sustancialmente en función del sexo. En el niño, las concentraciones de FSH y de LH se incrementan de forma muy significativa en el transcurso de las dos primeras semanas de vida, alcanzando sus concentraciones máximas sobre las 4-10 semanas de vida posnatal. Con posterioridad estas concentraciones disminuyen de forma muy acusada hasta la edad de 6 meses, manteniéndose en un rango de secreción bajo hasta el inicio de la pubertad. En la mujer, el incremento de la FSH y de la LH (y de forma inconstante el estradiol) se mantiene prácticamente hasta el final del segundo año de vida, aunque sus concentraciones son muy variables e inconstantes.

En el recién nacido varón, las concentraciones plasmáticas de la testosterona siguen muy estrechamente el patrón de secreción de la LH, alcanzando sus concentraciones máximas sobre la edad de 3 meses, para disminuir posteriormente hasta alcanzar valores prepuberales sobre la edad de 6-9 meses (Fig. 7). Del mismo modo y siguiendo este patrón de secreción de gonadotrofinas que tiene lugar en las primeras fases de la vida posnatal, el número de células de Leydig se incrementan de forma muy significativa hasta alcanzar su máxima celularidad a la edad de 3 meses; posteriormente su número disminuye por fenómenos de apoptosis.

El conocimiento de este particular patrón de secreción de las gonadotrofinas y de los esteroides gonadales que acontece en los primeros meses de la vida posnatal es de gran utilidad, como veremos más adelante, a la hora de interpretar las determinaciones de LH, FSH y de testosterona en el diagnóstico del recién nacido o el lactante con micropene. Del mismo modo, el estudio de las concentraciones plasmáticas de la inhibina B y de

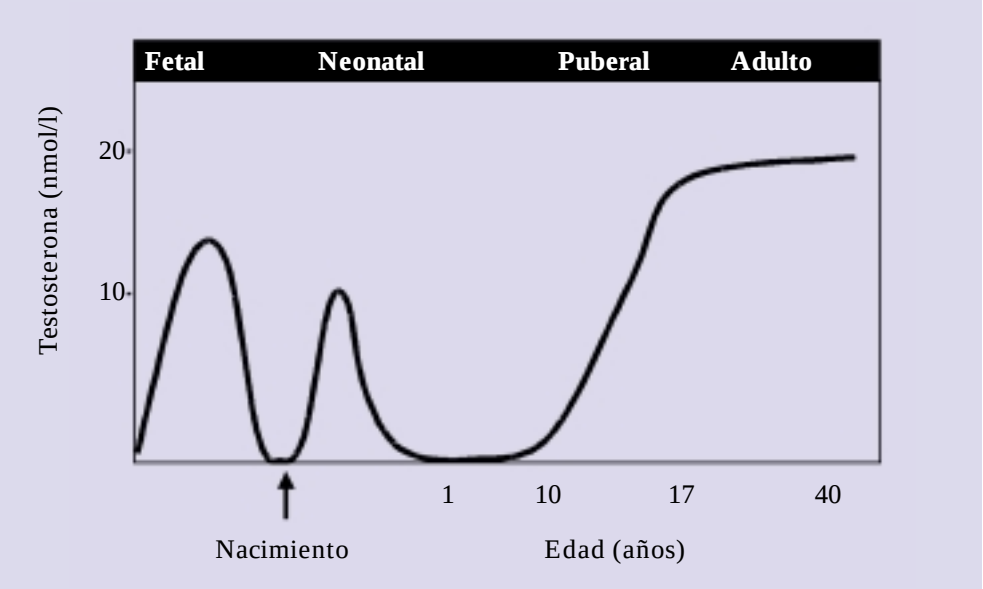


FIG. 7-. Evolución de las concentraciones plasmáticas de testosterona desde la vida fetal a la edad adulta.

la hormona antimülleriana, dos productos de secreción hormonal de las células de Sertoli, pueden ser también de gran utilidad si el recién nacido o el niño con micropene además presenta criptorquidia y/o microorquidismo.

Con relación a la inhibina B, una glucoproteina perteneciente a la superfamilia de los factores TGF-beta, hoy sabemos que es el principal agente regulador de la secreción de FSH. Sus concentraciones plasmáticas están ya presentes en la sangre de cordón y se incrementan de forma progresiva después del nacimiento, alcanzando sus valores máximos a la edad de 4-12 meses. Posteriormente disminuyen hasta un nivel que se mantiene constante entre los 3 y los 9 años de edad para incrementarse posteriormente coincidiendo con el inicio de la pubertad. En el hipogonadismo hipogonadotrófico, las concentraciones de inhibina B permanecen bajas.

La hormona antimülleriana o MIF *(Mullerian Inhibiting Factor)*, la primera hormona secretada por las células de Sertoli y que como las inhibinas pertenece al grupo del TGF-beta, está presente en la sangre de cordón de los recién nacidos varones y no se detecta en los recién nacidos de sexo femenino. Sus concentraciones plasmáticas se incrementan de forma muy notable durante el primer mes de vida, alcanzan sus niveles máximos sobre los 6 meses de vida, para posteriormente ir declinando lentamente durante la infancia, alcanzado sus concentraciones más bajas coincidiendo con el ini-

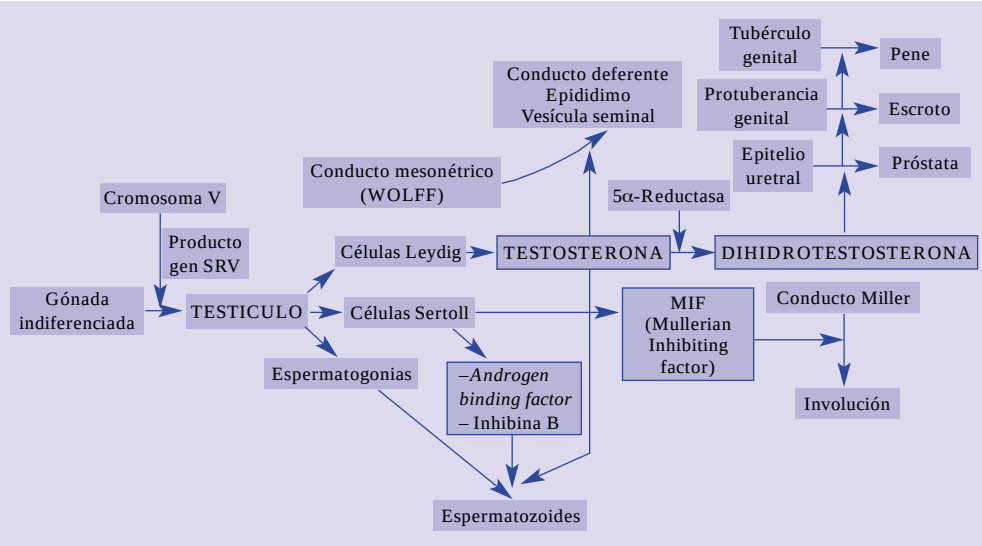


FIG. 8-. Secuencia del desarrollo de los genitales externos e internos masculinos. Si el gen SRY está presente, las células de Leydig secretan testosterona, que induce la diferenciación del conducto deferente, del epidídimo y de las vesículas seminales. La enzima 5-reductasa metaboliza la testosterona a dihidrotestosterona que estimula el crecimiento y desarrollo del pene, escroto y próstata. Las células de Sertoli secretan MIF que determina la involución del conducto de Müller.

cio de la pubertad y con el incremento de la secreción de testosterona. En la figura 8 se muestra la secuencia de diferenciación sexual masculina.

Tanto la inhibina B como la AMH/MIF son de gran utilidad para evaluar la presencia y el funcionalismo de las células de Sertoli en los lactantes y niños prepuberales y, en este sentido, su determinación puede reemplazar el test de estimulación con hCG en los pacientes con criptorquidia bilateral con objeto de conocer la existencia de testículos.

Finalmente, la hormona de crecimiento (GH) y el IGF-I parecen tener un papel complementario en el desarrollo del pene ya que no es infrecuente observar la existencia de micropene en niños con formas graves de déficit de GH. En ellos, el tratamiento sustitutivo con la hormona deficitaria parece ser un coadyuvante del desarrollo del pene.

ETIOPATOGENIA

El micropene en general se considera el resultado de un defecto de la síntesis o de la acción androgénica en los dos últimos trimestres de la ges-

tación, siendo la respuesta al estímulo androgénico adecuada inicialmente durante la fase de diferenciación genital.

El diagnóstico diferencial del paciente afecto de micropene es amplio y en él se deben considerar fundamentalmente las siguientes entidades (Tabla 2):

TABLA 2. – Etiología del micropene

I. Defectos síntesis testosterona:
- a. Hipogonadismo hipogonadotrófico
  - 1) Aislado, incluyendo S. Kallmann
  - 2) Asociado a otros déficit hipofisarios
  - 3) Síndrome de Prader-Willi
  - 4) Síndrome de Laurence-Moon-Bield
  - 5) Síndrome de Bardet-Bield
  - 6) Síndrome de Rud
- b. Hipogonadismo primario:
  - 1) Anorquia
  - 2) Síndrome Klinefelter y síndromes poli-X
  - 3) Anomalías del receptor de LH (formas incompletas)
  - 4) Trastornos genéticos de la biosíntesis de testosterona (formas incompletas)
  - 5) Síndrome de Noonan
  - 6) Síndrome de Robinow
  - 7) Síndrome de Laurence-Moon-Bield
  - 8) Síndrome de Bardet-Bield

II. Defectos en la acción de la testosterona:
- a. El déficit parcial de la actividad de la enzima 5-alfa reductasa (formas incompletas)
- b. Los síndromes de insensibilidad parcial a los andrógenos (formas incompletas)
- c. Síndrome fetal por exposición a hidantoínas

III. Anomalías del desarrollo embriológico del tubérculo genital:
- a. Afalia
- b. Extrofia cloacal

IV. Asociado a déficit severo de hormona de crecimiento o de su receptor

V. Idiopático

VI. Asociado a otras malformaciones congénitas

I. Defectos síntesis testosterona:

a. Hipogonadismo hipogonadotrófico: El déficit de producción de gonadotrofinas determina la ausencia de estimulación del testículo y, en consecuencia, disminución de la producción de testosterona, que da lugar a que el pene no se desarrolle adecuadamente durante la segunda mitad de la gestación. La morfología externa es normal ya que en los primeros meses de la gestación el testículo produce andrógenos por la acción de la hCG. El micropene puede ser secundario a un déficit aislado, como en el síndrome de Kallman o a un defecto más complejo que asocie otros déficit hormonal, o a otros síndromes genéticos como el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Laurence-Moon-Bield o el síndrome de Rud (*véase* Tabla 3). Debe tenerse en consideración que el micropene puede ser el único signo de una insuficiencia hipotálamo-hipofisaria en el período neonatal, por lo que su diagnóstico y tratamiento no se debe demorar excesivamente por el riesgo de sufrir complicaciones potencialmente letales.

b. *Hipogonadismo primario*: En este apartado se incluyen los pacientes con anomalías testiculares primarias como anorquia o disgenesia testicular y en los que la falta de producción de testosterona viene determinada por insuficiencia primaria del testículo. En el síndrome de Klinefelter y en los síndromes poli-X, el micropene y el microorquidismo suelen ser los únicos signos genitales aparentes antes de iniciar la pubertad. También se ha descrito asociado a anomalías del receptor de LH, a defectos parciales de la biosíntesis de testosterona y a diversos síndromes.

II. Defectos en la acción de la testosterona: El déficit parcial de la actividad de la enzima 5-alfa reductasa impide que la testosterona se transforme en DHT, que es el agente regulador del desarrollo del pene y por tanto sus defectos determinan micropene. Los síndromes de insensibilidad parcial a los andrógenos por alteraciones cualitativas o cuantitativas en el receptor pueden cursar con la misma alteración. En estas entidades el micropene puede coexistir con hipospadias y con otros defectos de la diferenciación sexual.

III. Anomalías del desarrollo del tubérculo genital: Afalia, extrofia cloacal.

IV. Asociado a déficit severo de hormona de crecimiento o de su receptor, ya que la acción de la GH/IGF-1 parece modular la acción de la DHT sobre el tubérculo genital.

TABLA 3. – Síndromes asociados a micropene

CATEGORIA	Síndrome	Anomalías
Hipogonadismo hipogonadotrófico	Kallman	Anosmia, retardo puberal, testes pequeños,
	Prader- Willi	Hipotonía perinatal, talla baja, obesidad, manos y pies pequeños, retraso mental
	Displasia septo-óptica (de Morsier)	Hipopituitarismo, nervios ópticos hipoplásicos, ausencia septo pelúcido, anomalías 3º ventrículo
	Laurence-Moon-Bield-Bardet	Retinitis pigmentaria, paraplejia espástica, retardo mental, obesidad, polidactilia
	Rud	Hiposmia, ictiosis, retardo madurativo, retinis pigmentaria
Hipogonadismo hipergonadotrófico	Klinefelter	Talla alta, hipospadias, testes rudimentarios, ginecomastia, retraso mental
	Noonan	Talla baja, retraso mental, defectos cardiacos, rasgos fenotípicos turnerianos
	Robinow	Facies fetal, enanismo braquimesomélico
Otros síndromes	Carpenter	Acrocefalia, poldactilia, sindactilia
	Down	Facies mongoloide, defectos cardiacos, trastornos renales, retraso mental
	Anemia Fanconi	Anemia hipoplásica, talla baja, déficit de GH
	Williams	Retraso mental, defectos cardiacos, uñas hipoplásicas, epicantus, blefarofimosis
	Triploidia	RCIU, microftalmia, defectos cardiacos
	Smith-Lemni-Opitz	Facies sindrómica, hipospadias, hipocolesterolemia

V. **Asociado a síndromes malformativos:** Varios síndromes presentan una incidencia variable de micropene asociado a otras malformaciones (*véase* Tabla 3):

VI. **Idiopático:** A pesar de todos los estudios diagnósticos en una gran proporción de micropenes (se estima en torno al 40-50% de los casos) no se encuentra la causa, siendo calificados como idiopáticos.

DIAGNÓSTICO DEL NIÑO CON MICROPENE

Período neonatal

Ante un recién nacido o un lactante afecto de micropene, el examen físico debe permitir diferenciar el verdadero micropene de otras formas de pene poco aparente ya comentadas previamente, determinar su asociación con otras malformaciones y detallar minuciosamente la morfología externa de los genitales externos con objeto de conocer la localización del meato uretral, el grado de desarrollo alcanzado por el escroto, la existencia de criptorquidia y finalmente el volumen y la consistencia testicular. En esta época de la vida, es fundamental establecer con la mayor celeridad posible si la causa del micropene es secundaria a un hipogonadismo hipogonadotrófico aislado o a un hipogonadismo hipogonadotrófico asociado a otros déficit hipofisarios (panpituitarismo neonatal o congénito). La importancia del diagnóstico y tratamiento precoz radica en la potencial gravedad que ocasionaría la crisis adrenal por déficit de ACTH y las secuelas neurológicas que pueden dejar la hipoglucemia y el hipotiroidismo[5]. La hipoglucemia es especialmente frecuente en situaciones de deficiencia combinada de GH y ACTH, mientras que el micropene lo es en la deficiencia combinada de GH y gonadotropinas. El panhipopituitarismo congénito debe sospecharse en un recién nacido o lactante con micropene e hipoglucemia.

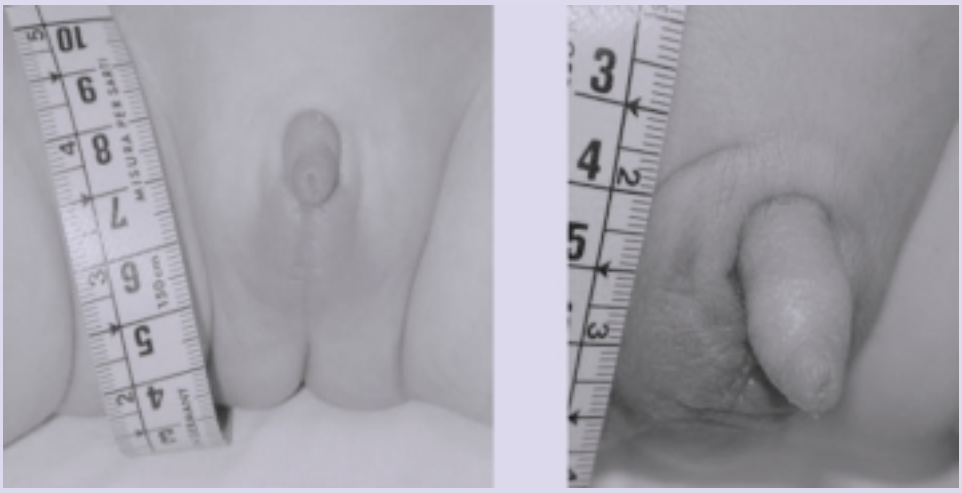
En la tabla 4 se resumen las exploraciones complementarias que pueden ser precisas en el diagnóstico del paciente con micropene en el período neonatal. Se debe efectuar cariotipo para descartar cromosomopatías y es imprescindible efectuar determinaciones seriadas de glucemia capilar y/o plasmática para descartar hipoglucemias asintomáticas. Simultáneamente, debe obtenerse una muestra de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas de tiroxina (total o su fracción libre), TSH, prolactina (PRL), IGF-I, IGFBP3, FSH, LH, testosterona, inhibina B o AMH/MIF. Tiene especial interés el estudio de las concentraciones plasmáticas de GH, ACTH y cortisol

TABLA 4. – Exploraciones complementarias en el estudio de micropene

1. Estudio genético. Cariotipo
2. Monitorización glucemia plasmática, función hepática (recién nacidos)
3. Estudio hormonal:
   a. ACTH, cortisol
   b. GH, IGF-I, IGFBP3
   c. Hormonas tiroideas: tiroxina (total o su fracción libre), TSH
   d. Gonadotrofinas: FSH, LH
   e. Función testicular: testosterona, inhibina B o AMH/MIF
   f. prolactina (PRL)
4. Test hormonales:
   a. Test LHRH
   b. Test hCG
   c. Test de secreción de GH
5. Resonancia Magnética hipotálamo-hipofisaria
6. Cociente testosterona/dihidrotestosterona
7. Estudio del receptor de andrógenos
8. Cociente androstendiona/testosterona
9. Testes no palpables: Ecografía abdominal. Laparoscopia

en situación de hipoglucemia. Es aconsejable efectuar estudio de enzimas hepáticas, de la bilirrubina total y de su fracción conjugada ya que los pacientes con déficit combinado de GH y TSH suelen manifestar ictericia.

El estudio de las concentraciones plasmáticas de PRL plasmática son de gran utilidad para establecer si el hipopituitarismo es de origen hipotalámico o hipofisario. Las concentraciones plasmáticas de esta hormona en sangre de cordón son muy altas (alrededor de 150 ng/dl) y permanecen relativamente elevadas durante los 2-3 primeros meses de vida. En los lactantes con hipopituitarismo de origen hipotalámico, la disfunción de las vías dopaminérgicas que regulan negativamente la secreción de PRL, determina que las concentraciones de esta hormona se encuentren muy elevadas a diferencia de los pacientes con anomalías hipofisarias primarias en los que las concentraciones de esta hormona son muy bajas. De todas formas, la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal durante los primeros meses de vida posnatal y que determina la existencia de concentraciones elevadas de FSH, LH, testosterona y de inhibina B facilitan enormemente el diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrófico aislado del recién nacido varón (después de



A. Diagnóstico

B. Tras ensayo terapéutico con Testosterona (ver texto)

FIG. 9-. Paciente afecto de panhipopituitarismo congénito y micropene. Efectos del tratamiento con enantato de testosterona por vía intramuscular (25 mg cada 24 horas por vía intramuscular cada 3 semanas (4 meses) sobre la longitud y desarrollo del pene y escroto. A. Aspecto de los genitales externos al diagnóstico. B. Aspecto al finalizar el ensayo terapéutico con testosterona.

haber excluido el hipopituitarismo congénito) ya que este estado determina la existencia de concentraciones plasmáticas extremadamente bajas de estas hormonas. Es también muy útil el test de estimulación con GnRH en el que, en estos pacientes, no se observa pico de secreción de LH.

La existencia de concentraciones ligeramente elevadas de gonadotrofinas en presencia de cifras de testosterona altas o normales, sugieren insensibilidad parcial a los andrógenos. En el caso de que las gonadotrofinas se encuentren elevadas y las concentraciones de testosterona disminuidas en presencia de testículos sospecharemos la existencia de una disgenesia testicular, aunque debemos tener en cuenta que este estado se asocia más habitualmente a hipospadias que a micropene.

Una prueba diagnóstica muy útil, tanto en su vertiente diagnóstica como terapéutica consiste en efectuar un test de hCG y observar si tras su administración tiene lugar un incremento significativo de la longitud del pene y de las concentraciones plasmáticas de la testosterona (Fig. 9). Se han propuesto diferentes metodologías para efectuar este test, aunque las mas ampliamente aceptadas se muestran en la tabla 5[6]. El test de estimulación corto

TABLA 5. – Test de hCG. Pautas recomendadas (tomado de la referencia 6)

Edad	Dosis	Tiempos extracciones
Lactante y Escolar Test Corto	1000 UI IM /24 horas (3 dosis)	Días 0 y 3
Lactante y Escolar Test Largo	1000 UI IM/ 2 veces semana (3 semanas)	Días 0 y 24 horas después de la última dosis
Pubertad y Adolescencia	2000 UI	Días 0,3 y 5
Cualquier edad	5000 UI/m^2 (dosis única)	Días 0 y 1

con hCG consiste en la administración de 1.000-2.000 UI de hCG según edad durante 3 días consecutivos por vía intramuscular y comprobar la variación de las concentraciones de testosterona previo a la administración de hCG y 24 horas después de haber administrado la última inyección. El incremento de las concentraciones entre 2 y 3 veces las concentraciones basales en los niños prepuberales se considera una respuesta normal (habitualmente > 200 ng/dl). Debe tenerse en cuenta que la respuesta al test de hCG es mucho más intensa en los primeros meses de vida y en las fases iniciales de la pubertad. En casos dudosos se puede efectuar un test largo de hCG con la administración de 2.000 UI de hCG dos veces semana durante 3 semanas y recoger las muestras antes y 24 horas después de la última inyección. No se produce el incremento de las concentraciones de hCG en los niños con atrofia testicular, mientras que estos niveles pueden aumentar en el caso de disgenesia testicular y criptorquidia.

En los pacientes diagnosticados de panhipopituitarismo, el estudio debe completarse con una resonancia magnética cerebral para determinar la integridad anatómica hipotálamo-hipofisaria y de las estructuras de la línea media cerebral (displasia septoóptica, holoprosencefalia e hipoplasia del nervio óptico entre otras).

Según los casos se puede solicitar cociente testosterona/dihidrotestosterona para descartar un déficit parcial de 5 alfa reductasa, cociente androstendiona/testosterona si el micropene asocia a hipospadias con objeto de excluir un déficit de 17-cetorreductasa y estudio del receptor de andrógenos si se sospecha un síndrome de insensibilidad a andrógenos. Si el paciente presenta criptorquidia es recomendable la práctica de ecografía ab-

dominal y se debe considerar la laparoscopia en caso de hipogonadismo hipergonadotrófico y testes no palpables.

Lactantes y niños entre los 6 meses de edad y la pubertad

El diagnóstico del paciente con micropene entre los 6-12 meses de edad y la pubertad puede ser complejo y difícil. En este grupo de edad, el micropene puede ser secundario a panhipopituitarismo o a un déficit aislado severo de hormona de crecimiento (GH) asociado o no a hipogonadismo hipogonadotrófico. Por este motivo es importante valorar la velocidad de crecimiento y efectuar estudio que incluya edad ósea, test de secreción de GH, IGF-I, IGFBP3, cortisol, TSH y T4, testosterona y test de estimulación con LHRH.

Los pacientes prepuberales con velocidad de crecimiento normal y con niveles de LH y FSH elevados son indicativos de hipogonadismo hipergonadotrófico. La existencia de disgenesia testicular se debe sospechar cuando coexiste con el micropene con criptorquidia e hipospadias. El estudio genético puede poner de manifiesto mosaicismos en los crosomosomas sexuales. La presencia de más de 2 cromosomas X (48,XXXY o 49,XXXXY) interfiere el desarrollo testicular y es causa de micropene.

El micropene puede ser secundario a atrofia testicular o si han desaparecido en las primeras fases de la gestación. En estos casos es de utilidad efectuar un test de hCG.

TRATAMIENTO

Hace menos de tres décadas, no era infrecuente reorientar el sexo del paciente diagnosticado de micropene en el período neonatal (especialmente aquellos con escroto atrófico) como femenino, recomendando su extirpación quirúrgica más orquidectomía y la conversión de los genitales externos en femeninos, al considerar que el tamaño del pene era lo bastante pequeño como para prever una actividad sexual normal en la edad adulta. De todas formas, en el transcurso de los últimos años este planteamiento se ha modificado de forma sustancial. Este cambio de orientación ha estado muy directamente relacionado con la información aportada por diferentes estudios que han puesto de manifiesto que en términos de adaptación social y psicosexual no se observan diferencias entre los pacientes afectos de mi-

cropene y que han alcanzado la edad adulta con relación a una población control en términos de identidad sexual masculina, conducta heterosexual y con el grado de satisfacción alcanzado con la longitud del pene y actividad sexual, incluso entre los pacientes que no mostraron una respuesta adecuada al tratamiento con testosterona en la infancia y que han alcanzado la edad adulta[7,8].

En la actualidad, está ampliamente consensuado por la mayoría de expertos que cualquier toma de decisión relacionada con la reorientación del sexo del paciente con micropene precisa de la práctica de una ensayo terapéutico con testosterona, independientemente de la causa del micropene y de la edad en que se haya efectuado el diagnóstico[9]. Esta recomendación se basa en la evidencia de que la densidad de receptores para los andrógenos en el pene de los lactantes con micropene es entre dos y tres veces superior a la de los adultos[10], y en el supuesto de que un tratamiento precoz con andrógenos es capaz de estimular el crecimiento del pene a través de la activación de estos receptores[11].

Esta prueba o ensayo terapéutico puede revelar el origen hipogonadal del micropene y prever la eficacia de un tratamiento posterior en la pubertad, aunque una respuesta positiva a la misma no comporta de forma absoluta, bajo tratamiento o no, que los genitales se desarrollen posteriormente de forma adecuada hasta alcanzar un aspecto adulto normal.

La pauta más aceptada consiste en la administración de una solución oleosa de un éster de testosterona (cipionato o enantato) de acción prolongada por vía intramuscular a dosis de 25 mg. cada 3 semanas durante 4 meses[12,13]. En caso de que no se obtenga una respuesta positiva (incremento significativo de la longitud del pene superior a 0.9 cm) al mes de administrar la última dosis, se recomienda administrar un nuevo ciclo de 3 dosis. Los efectos secundarios de estas pautas cortas de tratamiento son mínimas y prácticamente solo incluyen la aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea[14]. Otros autores proponen la aplicación de testosterona tópica al 5% tres veces a la semana durante 3 semanas o de DHT en dosis diarias de 12,5 a 25 mg en niños prepuberales[15,16], pero tienen el inconveniente de su irregularidad en la absorción cutánea. También se ha propuesto la administración de hCG a dosis de 3.000 UI/m^2 por vía intramuscular dos veces a la semana durante 5 semanas aunque este tratamiento requiere más inyecciones y es más costoso.

Aunque hasta recientemente existían dudas razonables de si la ganancia de longitud del pene obtenida con estos tratamientos en la infancia se mantenían en la edad adulta, trabajos recientes confirman la eficacia de esta

aproximación terapéutica en una muestra de niños con micropene secundario a déficit de gonadotrofinas tratados con testosterona en la infancia y seguidos hasta la edad de 18-27 años. En este sentido, no existe motivo aparente para reconsiderar la reasignación de sexo en los pacientes diagnosticados de micropene con una diferenciación masculina normal[17,18.]

Aunque la ausencia de respuesta a este test terapéutico sugiere la existencia de un síndrome de insensibilidad a los andrógenos y alerta de la posibilidad de que durante la pubertad no se produzca la virilización adecuada del paciente pudiendo comprometer su futura actividad sexual, aún existen muchas dudas y controversias sobre la conveniencia de considerar el cambio y reorientación del sexo de estos pacientes[19]. Esta decisión, siempre difícil, parece menos comprometida cuando la respuesta al tratamiento con testosterona ha sido negativa y además coexiste un trastorno severo de la diferenciación sexual; de todas formas, la decisión de efectuar el abordaje quirúrgico del cambio de sexo del paciente se debe decidir conjuntamente con la familia y antes de los 18 meses de edad ya que a esta edad la identidad sexual suele estar bien establecida[20]. Sin embargo, cuando el tamaño del pene está en el límite de la normalidad, la respuesta al tratamiento con andrógenos ha sido ausente o escasa y la identidad masculina está ya bien establecida, puede plantearse la posibilidad de efectuar cirugía plástica (faloplastia) en la edad adulta con objeto de alongar el pene utilizando la técnica de Hinman o Johnston por un urólogo con suficiente experiencia en estas intervenciones[21]. La indicación de efectuar tratamiento en pacientes portadores de micropene y un síndrome polimalformativo está condicionado por las anomalías asociadas y especialmente por la existencia de retardo psicomotor.

El paciente con micropene y con déficit hormonales hipofisarios asociados precisa iniciar el tratamiento sustitutivo con cortisol, tiroxina y GH lo más precozmente posible con objeto de evitar situaciones de riesgo vital. En los casos en que el micropene se debe exclusivamente a un déficit severo de GH, se ha comunicado que la administración exclusiva de esta hormona consigue prácticamente normalizar la longitud del pene de estos pacientes[22].

En la edad peripuberal, no es infrecuente la consulta de micropene en un niño con obesidad y con un importante depósito de grasa suprapubiana y cuyo pene parece pequeño con relación al tamaño corporal. En este caso es necesario mostrar a los padres y al paciente la normalidad del tamaño del pene tras deprimir de forma cuidadosa la grasa suprapúbica. Es excepcional tener que recurrir a la liposucción de este depósito graso en la edad pospuberal.

CONCLUSIONES

El diagnóstico etiológico del recién nacido con micropene, especialmente si se acompaña de hipospadias puede ser complejo y difícil y requiere de una evaluación minuciosa del endocrinólogo pediátrico y la colaboración de un genetista. Las posibles causas del micropene incluyen la disfunción hipotálamo-hipofisaria y el fallo testicular, aunque en algunos casos esta diferenciación puede no llegar a establecerse de una forma precisa. La existencia de hipoglucemia y de ictericia en el período neonatal nos debe orientar hacia el panhipopituitarismo congénito. Es inexcusable la práctica de un ensayo terapéutico con testosterona con objeto diagnóstico y terapéutico. Este tratamiento se ha valorado como muy efectivo en un amplio número de pacientes que manifiestan estar especialmente satisfechos con la longitud y tamaño alcanzado por su pene y con su función sexual en la edad adulta.

MICROORQUIDISMO

El testículo prepuberal tiene aproximadamente 2 cm de longitud (y 2 ml de volumen, como se puede verificar con el orquidómetro de Prader) y aumenta de tamaño durante la pubertad hasta alcanzar el tamaño adulto hacia los 16 años. Los testículos adultos normales tienen al menos 4 cm de longitud y un volumen de 15 a 25 ml. De todos modos, los testes prepuberales pueden llegar a medir sólo 1,5 cm de longitud y 0,8 cm de anchura (volumen < 1 ml) y ser completamente normales desde un punto de vista funcional y estructural.

Se estima que los túbulos seminíferos representan el 60% del volumen testicular. Cuando se produce un daño en los túbulos seminíferos antes de la pubertad los testículos son pequeños y firmes, mientras que el daño pospuberal provoca característicamente testículos blandos y pequeños.

El microorquidismo en general está presente en los pacientes afectos de hipergonadismo hipergonadotrófico (síndrome de Klinefelter), en la criptorquidia y en los sujetos expuestos a radioterapia, aunque la función de las células de Leydig puede ser completamente normal.

El diagnóstico diferencial del microorquidismo, absoluto o relativo, unilateral o bilateral es amplio, y debe plantearnos las posibilidades referidas en la tabla 6.

TABLA 6. – Diagnóstico diferencial de la microorquidia uni o bilateral

1. Testes prepuberales fisiológicos
2. Asimetría del tamaño testicular en sujetos puberales
3. Déficit de gonadotrofinas
4. Síndrome de Klinefelter
5. Criptorquidia previa
6. Irradiación sobre área genital
7. Teste apropiadamente pequeño con teste contralateral aumentado de tamaño (p.ej, tumor de células de Leydig).

BIBLIOGRAFÍA

1. Maizels M, Zaontz M, Donovan J, Bushnick PN, Firlit CF. Surgical correction of the buried penis: description of a classification system and a technique to correct the disorder. *J Urol* 1986;136(1 Pt 2):268-271.
2. Bergeson PS, Hopkin RJ, Bailey RB Jr, McGill LC, Piatt JP. The inconspicuous penis. *Pediatrics* 1993;92:794-799.
3. Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE. Gonadal development and reproductive hormones in infant boys. *Eur J Endocrinol* 2006;155(suppl 1):S51-S57.
4. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122-3127.
5. Lovinger RD, Kaplan SL, Grumbach MM. Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia and microphallus: four cases secondary to hypothalamic hormone deficiencies. *J Pediatr* 1975;87:1171-1181.
6. Honour J, Savage M. Endocrine Function of the testis. In Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Ranke MB Editor. 3ª Ed. Karger , 2003. Basel. pp: 339-355.
7. Husmann DA. The androgen insensitive micropenis: long-term follow-up into adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1037-1041.
8. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr* 1999;134:579-583.
9. Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P, Nicolino M, Bouvatier C, Pinto G, Lecointre C, Pienkowski C, Soskin S, Bost M, Bertrand AM, El-Ghoneimi A, Nihoul-Fekete C, Leger J. Bilateral anorchia in infancy: occurence of micropenis and the effect of testosterone treatment. *J Pediatr* 2006;149:687-691
10. Tietjen DN, Uramoto GY, Tindall DJ, Husmann DA. Micropenis in hypogonadotropic hypogonadism: response of the penile androgen receptor to testosterone treatment. *J Urol* 1998;160:1054-1057
11. Levy JB, Seay TM, Tindall DJ, Husmann DA. The effects of androgen administration on phallic androgen receptor expression. *J Urol* 1996;156:775-779.
12. Guthrie R, Smith D, Graham C. Testosterone treatment for micropenis during childhood. *J Pediatr* 1973;83:247-252

13. Burstein S, Grumbach MM, Kaplan SL. Early determination of androgen-responsiveness is important in the management of microphallus. *Lancet* 1979 10;2(8150):983-986.
14. Husmann DA, Cain MP. Microphallus: eventual phallic size is dependent on the timing of androgen administration. *J Urol* 1994;152:734-739.
15. Choi SK, Han SW, Kim DH, de Lignieres B. Transdermal dihydrotestosterone therapy and its effects on patients with microphallus. *J Urol* 1993;150:657-660.
16. Swerdloff RS, Wang C. Dihydrotestosterone: a rationale for its use as a non-aromatizable androgen replacement therapeutic agent. Baillieres *Clin Endocrinol Metab* 1998;12:501-506.
17. Lee A, Houk Ch. Outcome studies among men with micropenis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1043-1053
18. Should boys with micropenis be reared as girls?. Van Wyk JJ, Calikoglu AS. *J Pediatr* 1999; 134: 537-538
19. Wisniewski AB, Migeon CJ, Gearhart JP, Rock JA, Berkovitz GD, Plotnick LP, Meyer-Bahlburg HF, Money J. Congenital micropenis: long-term medical, surgical and psychosexual follow-up of individuals raised male or female. *Horm Res* 2001;56:3-11.
20. Ludwig G. Micropenis and apparent micropenis - a diagnostic and therapeutic challenge. *Andrologia* 1999;31 (Suppl 1):27-30.
21. Perovic S. Phalloplasty in children and adolescents using the extended pedicle island groin flap. *J Urol* 1995;154:848-853.
22. Levy JB, Husmann DA. Micropenis secondary to growth hormone deficiency: does treatment with growth hormone alone result in adequate penile growth?. *J Urol* 1996; 156:214-6.

11

Medicina basada en la evidencia

J.I. EMPARANZA KNÖRR

INTRODUCCIÓN

La medicina basada en la evidencia (MBE) es una forma de combinar las mejores pruebas científicas disponibles, el juicio clínico del médico y los valores y utilidades del paciente para tomar decisiones médicas. La MBE es una modernización, una puesta al día, de los principios seculares de la ciencia, la medicina y la probabilidad. En palabras de los propios iniciadores de este movimiento[1], la MBE es el uso consciente, explícito y juicioso de las mejores pruebas científicas para el cuidado del individuo enfermo, integrando la maestría clínica y los valores del paciente. La MBE fue imaginada, estructurada y promovida por David Sackett, R. Brian Haynes, Sharon E. Straus, Gordon H. Guyatt y otros colegas de la universidad de McMaster en Canadá y la universidad de Oxford en Gran Bretaña. El término MBE se acuñó en 1992, pero no fue una invención ex-novo. Una década antes, un grupo de clínicos entre los que se encontraban David Sackett, Alban R Feinsten, y Robert Fletcher, promovieron la aplicación explícita del método científico a las disciplinas clínicas. A esta nueva disciplina, que se consideró una ciencia básica para el clínico, se le denominó Epidemiología Clínica. En la década de los 80 se editaron tres libros con los principios fundamentales de esta disciplina[2,3,4]. La MBE toma de la epidemiología los principios básicos para buscar y evaluar críticamente las pruebas científicas[5].

El término MBE, a diferencia del término Epidemiología Clínica ha ganado una rápida aceptación en poco mas de una década, debido en parte a la difusión que Drummond Rennie como editor de JAMA dió a la serie *«User's Guide to Medical Literature Series»*[6]. Para practicar la MBE deben manejarse con soltura un conjunto de conceptos y técnicas. En el nivel más básico es necesario tener la habilidad para formular preguntas a partir de los problemas observados en los pacientes, para buscar la literatura científica, ser capaz de separar el grano de la paja de entre la literatura científica recuperada y aplicar estos resultados a tu paciente. En el nivel más avanzado la práctica de la MBE requiere tener aquellas habilidades que configuran la epidemiología clínica. Estas habilidades no son exactamente las mismas que hacen falta para diseñar y conducir una investigación, pero se superponen en una cierta medida.

¿POR QUÉ LA MBE?

Para algunos la MBE parece ser el santo glial, la respuesta a todas las preguntas sobre la salud, para otros no es más que un nuevo nombre para una vieja práctica. Para los mas críticos, la MBE es la ruina del arte de la medicina, un intento de reducir la asistencia sanitaria a una receta de cocina. La disciplina se definiría mejor como un conjunto de métodos y herramientas para encontrar y aplicar la mejor evidencia disponible al cuidado de los pacientes. El número de artículos en revistas sobre la MBE ha crecido exponencialmente durante la última década.

Hay muchas barreras para poder practicar e incluso enseñar la MBE. En algunas situaciones se dispone de poco tiempo para hacer una búsqueda de la literatura y de la evidencia definitiva. En muchos centros sanitarios no existe acceso informatizado a las bases de datos que permitirían, aún disponiendo de tiempo y de las habilidades necesarias, recuperar las pruebas científicas más aplicables a nuestro paciente. Prácticamente nadie en el ámbito clínico tiene tiempo para realizar una búsqueda en Medline. Por ello, muchas veces recurrimos a fuentes de información que son menos adecuadas para obtener las mejores pruebas científicas. Conocer las técnicas y habilidades de la MBE nos da una visión estratégica para comprender cuánta incertidumbre encontramos cada día en la atención de nuestros enfermos. La rápida expansión de la MBE nace de cuatro hechos que hemos conocido recientemente y por algunos desarrollos:

1. Nuestra necesidad de información sobre diagnóstico, pronóstico, terapéutica y prevención es grande. Se ha estimado que surgen un mínimo de cinco preguntas por cada paciente ingresado y dos/tres por cada tres pacientes vistos en consulta[7,8].
2. La no adecuación de las fuentes habituales para buscar esta información porque producen información vieja (los libros), frecuentemente errónea (expertos), ineficaz (educación médica clásica), o por su volumen inabarcable y variabilidad de su validez (revistas médicas).
3. La disparidad entre nuestras habilidades diagnósticas y de juicio clínico que aumentan con la experiencia y nuestra capacidad para mantenernos al día con el conocimiento, que habitualmente disminuyen con la edad.
4. Nuestra incapacidad para dedicar más que unos pocos segundos por paciente para encontrar y aplicar esta evidencia o para reservar más de treinta minutos a la semana para lectura y estudio en general.

Estas barreras han supuesto problemas infranqueables hasta que se han producido algunos avances:

1. El desarrollo de estrategias para buscar y evaluar eficientemente las pruebas científicas.
2. La creación de las revisiones sistemáticas como método para acumular las pruebas científicas existentes.
3. La creación de publicaciones secundarias como las revistas de la «familia» *Evidence Based* y servicios de resúmenes de la evidencia como *Clinical Evidence*.
4. La creación de sistemas de información para recuperar las fuentes citadas anteriormente en pocos segundos.
5. La identificación y aplicación de estrategias eficaces para el aprendizaje de por vida y para mejorar nuestro rendimiento clínico.

BARRERAS PARA PRACTICAR LA MBE

El conocimiento se genera mediante investigación. La investigación se planea y conduce para tratar de responder preguntas, tratando de que el nuevo conocimiento tenga una utilidad práctica. El recorrido de la información y el conocimiento desde su generación mediante investigación hasta la aplicación al paciente es largo y con numerosas amenazas, barreras y dificultades a su progresión. Paul Glasziou y Brian Haynes ven este trasiego (traslación de co-

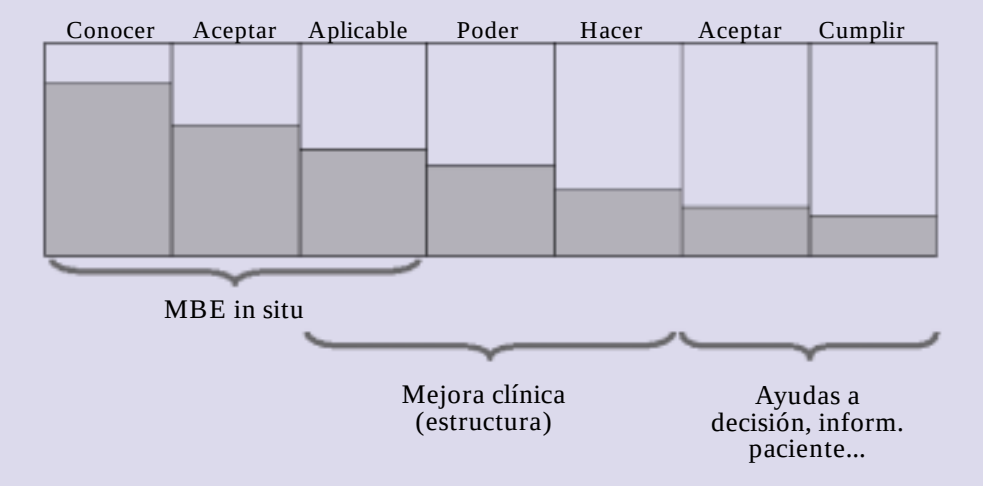


FIG. 1-. Conocimiento, de la investigación a la práctica.

nocimiento) como un acueducto que va sufriendo pérdidas de contenido conforme progresa[9] (Fig. 1). Aún suponiendo que tan sólo se pierde el 20% de contenido en cada paso, al final del proceso el porcentaje de conocimiento que logra aplicarse finalmente al enfermo es el 21% de aquél generado mediante investigación. La primera dificultad radica en lo difícil que es conocer la evidencia válida y pertinente para nuestro paciente. Incluso si el clínico fuera capaz de conocer toda la evidencia válida y pertinente, muchas fuentes ajenas pueden disuadirle de su uso, tales como estrategias de marketing, aceptación por sus colegas, etc. Los recursos válidos y pertinentes, aún siendo aceptados, pueden no ser aplicables por condiciones específicas del paciente o por condiciones del entorno, puede no estar disponible, etc. El cúmulo de razones para no aplicar una evidencia puede llegar a ser tremendo[10]. Y sin embargo se siguen produciendo cambios en las actitudes y comportamiento de los clínicos.

LA MBE EN ESPAÑA

En España debemos retroceder hasta 1987 para reconocer los primeros pasos en Epidemiología Clínica. En efecto, en ese año, se puso en marcha una iniciativa del FIS para formar Epidemiólogos Clínicos dentro del Sistema Nacional de Salud. Los doctores Francisco Pozo, Víctor Abraira y José Ramón Ricoy fueron los promotores, organizadores e impulsores de una

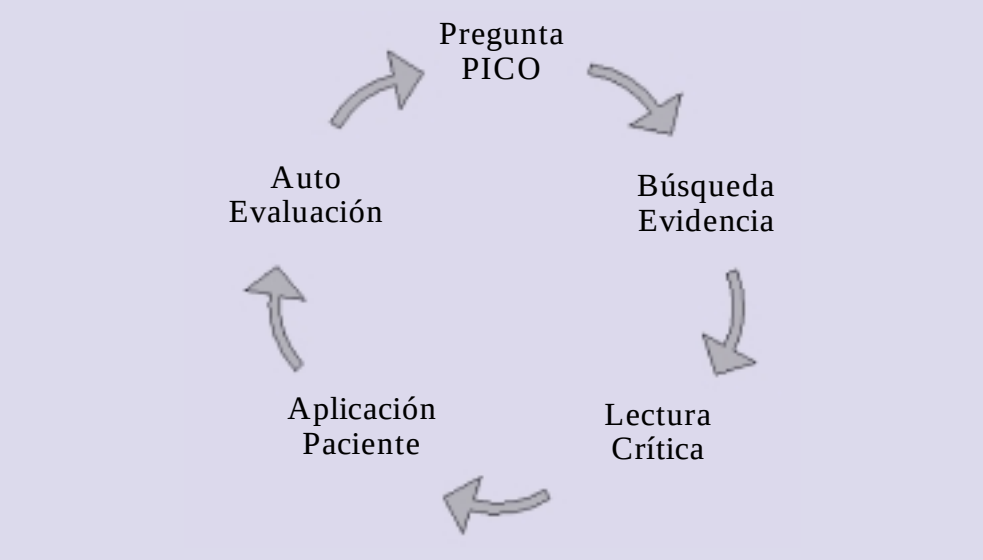


FIG. 2-. Ciclo de la MBE.

estrategia para primero, formar Epidemiólogos Clínicos, y segundo, constituir una red de unidades de investigación, REUNI, que aunara la investigación básica y la casi desconocida investigación clínica en España. Algunos de los epidemiólogos clínicos que tomaron parte en la REUNI son los que abrieron camino a la MBE en España. Así en 1997 se fundó el programa CASPe (Programa para habilidades en Lectura Crítica) en Alicante[11] y el Centro Cochrane Español en Sabadell. Seis años más tarde y dentro de la iniciativa FIS de redes de investigación colaborativa, se creó la red de MBE[12]. CASPe se organiza con una estructura en red, con nodos regionales y un crecimiento en cascada. Organiza unos 45-50 talleres por año, tanto de Búsqueda de la Evidencia como de Lectura Crítica (Ensayo Clínico, Diagnóstico, Pronóstico, Revisión Sistemática, Reglas de Predicción Clínica, Evaluación Económica, etc) y tiene también actividad editorial, tanto en su página web, como de producción impresa.

CICLO DE LA MBE

La práctica de la MBE comprende 5 pasos consecutivos que trataremos a continuación[13] (Fig. 2).

1. Transformar la necesidad de información sobre etiología, diagnóstico, pronóstico, tratamiento, etc.) en una pregunta clínica respondible y estructurada.
2. Buscar en la producción científica aquellos estudios que puedan responder nuestra pregunta.
3. Evaluar críticamente la validez, impacto y aplicabilidad del conocimiento obtenido en el paso anterior.
4. Integrar ese conocimiento válido, de impacto y aplicable con nuestra maestría clínica y con las circunstancias, creencias y valores de nuestro paciente
5. Evaluar la efectividad y eficiencia en la ejecución de los 4 pasos anteriores.

LA PREGUNTA CLÍNICA ESTRUCTURADA

En el cuidado y atención a nuestros pacientes necesitamos, con cierta frecuencia, el conocimiento más reciente para diagnosticar, o más frecuentemente, tratar una afección. Este necesidad o déficit de conocimiento toma dos formas claramente diferenciadas[14]. En aquellos temas de los que no sabemos nada, las preguntas suelen tener una forma que llamaremos genérica y no hacen referencia a la condición específica de nuestro paciente sino a la enfermedad en términos globales, inespecíficos. Por ejemplo, ¿cuál es la causa de la osteogénesis imperfecta? Este tipo de preguntas genéricas se construyen con una partícula interrogativa: qué, cuál, por qué, etc. Otro tipo de preguntas más específicas, manifiestan una falta de conocimiento muy concreto y enfocado en nuestro paciente. Podemos estructurar estas últimas, las específicas, en 4 componentes: paciente y su condición, intervención, comparación (o alternativa) y resultados *(outcomes)* de interés. Hemos construido el acrónimo PICO para abreviar los cuatro componentes. La proporción de preguntas de uno y otro tipo que un clínico se plantea varía con la experiencia profesional (Fig. 3). Al principio nuestras preguntas son de tipo genérico y este tipo de preguntas se responden sin problemas mediante consulta en libros de texto, que tratan de enfermedades y no de enfermos. Conforme ganamos experiencia clínica, el número de preguntas genéricas va disminuyendo y, a la inversa, aumentan aquéllas de tipo específico, preguntas PICO. Estas últimas, que son las más habituales en la clínica, no se responden en libros de texto sino mediante la investigación clínica. Esto es, aquella investigación habitualmente difundida en las revistas

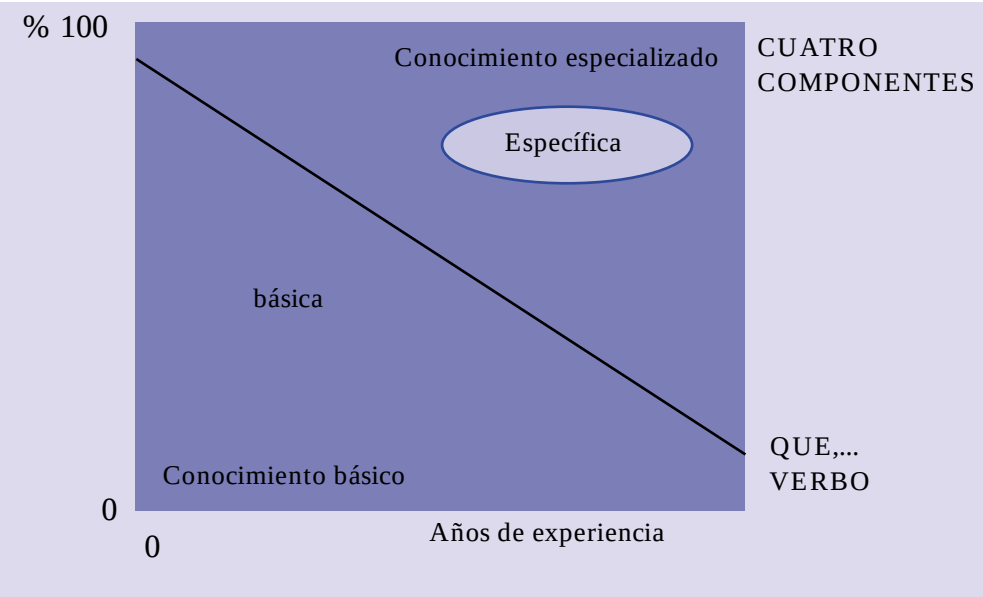


FIG. 3-. Evolución del tipo de preguntas.

médicas, y es precisamente este tipo de pregunta la que nos interesa desde el punto de vista de la práctica de la MBE. La estructura PICO nos ayuda a concretar extraordinariamente nuestra necesidad de información-conocimiento y es una guía importante para estructurar la búsqueda de artículos, decidir qué tipo de investigación responderá óptimamente a nuestra necesidad y para elegir la base de datos más adecuada. Nuestro tiempo es ciertamente escaso y la estructuración de preguntas en formato PICO nos permitirá ahorrar tiempo en el proceso de la búsqueda de información. En el caso de que la atención a nuestro paciente origine más de una pregunta, deberemos emplear técnicas que nos ayuden a priorizarlas. Una ayuda para la priorización de las preguntas es clasificarlas en dos dimensiones: la urgencia y la gravedad. Así, trataremos de responder en primer lugar las preguntas urgentes y graves y, en último, las que no son urgentes ni graves.

Además, las preguntas se pueden clasificar en preguntas sobre etiología, diagnóstico, pronóstico o tratamiento, lo cual nos guiará, como veremos más adelante en la elección del tipo de diseño de investigación que buscaremos para responder idealmente a nuestra pregunta.

La habilidad para formular preguntas clínicas PICO debe ser aprendida y practicada cotidianamente para obtener un resultado útil para el clínico y el paciente. Es por ello que en la unidad asistencial de MBE del Hospital

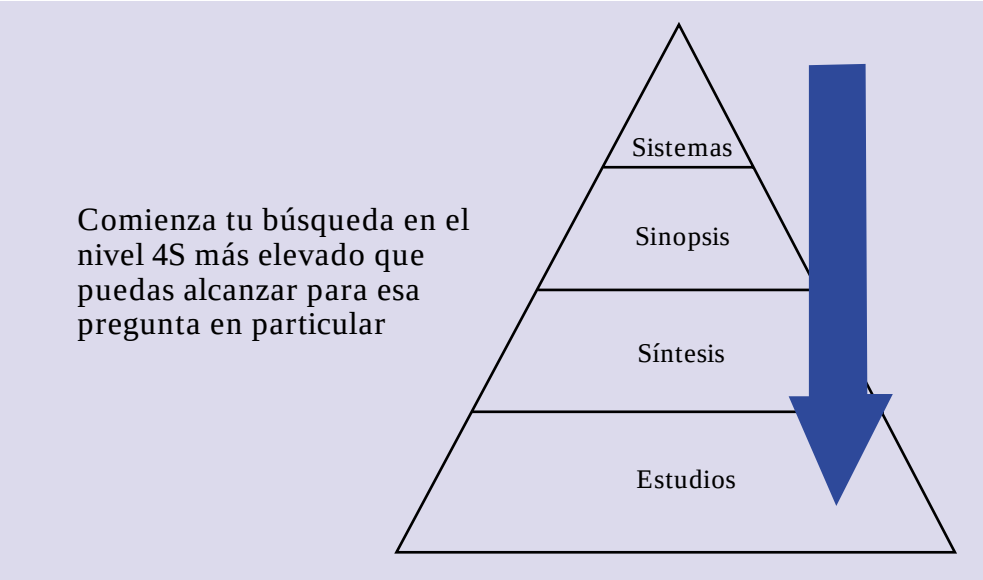


FIG. 4-. Estrategia 4S.

Donostia los clínicos llevan en la bata un cuadernillo especialmente diseñado para que puedan escribir las preguntas PICO que pudieran surgir en el transcurso del pase de visita.

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Durante mucho tiempo hemos enseñado que ningún tipo de publicación es más deseable desde el punto de vista del conocimiento que los artículos originales. Y sin duda, sigue siendo cierto. Sin embargo, nuestra capacidad para acceder a artículos originales para responder a preguntas clínicas está claramente limitada por nuestra falta de tiempo, la falta de accesibilidad a muchas revistas, etc. El número de publicaciones ha aumentado extraordinariamente, de tal modo que el acceso a ellas es virtualmente imposible. Brian Haynes ha diseñado una estrategia[15], habida cuenta de los recursos que hoy en día están a nuestra disposición, que aumenta la eficiencia de nuestra búsqueda de preguntas clínicas sin comprometer la eficacia de la misma (Fig. 4).

Hemos comprobado que comenzando nuestra búsqueda en la parte más alta de la pirámide «4S» y no descendiendo a un nivel inferior sino en caso

de no obtener resultados en el superior, ahorra mucho tiempo en el proceso de responder preguntas en el entorno clínico.

En el nivel superior encontramos los utópicos **sistemas**, que son aquellos recursos informáticos que integran y resumen brevemente toda la evidencia válida, importante y pertinente sobre un problema clínico y la ofrecen contextualmente dentro de la historia informatizada. La información contenida en el sistema se basaría en un proceso explícito de búsqueda y evaluación crítica de la evidencia. Tales sistemas no existen actualmente y lo más próximo a la idea de un sistema que podemos encontrar es Clinical Evidence[16] (sólo sobre tratamiento) incluido dentro de OVID[17] y UpToDate[18], accesible para todo el personal dentro de la intranet de Osakidetza. Para confiar en un sistema comprueba que: se revisa al menos una vez al año (y se datan los capítulos o fichas), se selecciona y evalúa la evidencia de modo explícito y se citan los artículos originales para eventual comprobación por el lector que así lo decida.

El siguiente escalón son las **sinopsis** o resúmenes de artículos originales. Se caracterizan por tener un título declarativo y seguir un método explícito para evaluar la evidencia. Ejemplos de sinopsis son la colección de revistas *Evidence-Based, ACP journal club*, y CATs en sus diferentes formatos (POEMs[19], BETs[20], etc.). Un CAT es un resumen breve y estructurado de la evidencia en torno a un tema asistencial concreto, POEM es el acrónimo de *Patient Oriented Evidence that Matters* (evidencia práctica orientada al paciente), y BET es el acrónimo de *Best Evidence Topic* (mejor evidencia sobre un tema). Para confiar en ellos, comprueba al menos que siguen un método explícito para evaluar la evidencia y que tienen la fecha de creación.

Si no encontramos sinopsis que respondan a nuestra pregunta, buscaremos **síntesis.** Una síntesis es un compendio de todas las evidencias en torno a un tema concreto (lo que llamamos revisión sistemática)[21] que a veces se combinan estadísticamente (técnica que se denomina metaanálisis)[22]. El ejemplo más notable es la Colaboración Cochrane mediante la ejecución y publicación de revisiones sistemáticas sobre intervenciones terapéuticas. En España el acceso a la Biblioteca Cochrane, en su versión española, es gratuito.

Finalmente, si no existe ninguna revisión sistemática, recurriremos al escalón más bajo y más complicado de buscar, **los estudios**. Existen dos grandes bases de datos donde se registran los estudios individuales: Medline y Embase. La cobertura de ambas es diferente. Embase se ocupa más del territorio europeo y a la farmacología en general y es de pago, mientras que Medline es americana y puede consultarse gratuitamente mediante Pub-

Diagnóstico	Estudio Transversal, de pruebas diagnósticas (ETPD) RS de ETPD
Tratamiento	Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) RS de ECA
Pronóstico	Estudio de cohortes (EC) RS de EC

FIG. 5-. Correspondencia tipo de pregunta-diseño.

Med. Para no perdernos en Medline podemos utilizar, consistentemente con el tipo de pregunta, los filtros metodológicos que se encuentran en el apartado de *Clinical Queries* de PubMed.

Tal y como hemos comentado anteriormente, existe una correspondencia entre tipo de pregunta (diagnóstico, tratamiento, pronóstico, etc.) y tipo de diseño de estudio (transversal, ensayo clínico, cohortes, caso control, etc.) que ahora vamos a citar sin dar los fundamentos metodológicos que sustentan tal correspondencia (Fig. 5). Pues bien, los filtros contenidos en *Clinical Queries* (PubMed) hacen que cuando definimos nuestra pregunta como un tipo determinado (diagnóstico, tratamiento, etc.) se construya una estrategia de búsqueda para recuperar artículos con un diseño adecuado al tipo de pregunta. Se ha demostrado que este tipo de búsqueda es mucho más eficiente[23] (recupera más artículos pertinentes) para el clínico que la búsqueda sin estos filtros. En la práctica, necesitamos equipamiento informático para ejecutar una búsqueda, pero para diseñar una búsqueda, lo único necesario es pensar; pensar en el tipo de pregunta, en el diseño más adecuado para responderla, en la base de datos que nos dará un mayor rendimiento, en sinónimos y términos en inglés. Y, ¿cómo se puede hacer esto en la práctica clínica? Vamos a suponer que la pregunta ya está escrita en formato PICO. Lo siguiente es pensar en lo que acabamos de enumerar. A continuación y siguiendo la estrategia 4S, empleamos una PDA, PocketPC, donde tenemos cargadas algunas bases de datos: UpToDate, POEMs y CATs de producción local. Utilizando las PDA a la cabecera del enfermo se contestan la mayoría de las preguntas clínicas que un grupo de internistas tienen en su trabajo hospitalario. Además se pueden realizar búsquedas en un ordenador próximo.

LECTURA CRÍTICA

Si en la búsqueda hemos obtenido material para responder a nuestra pregunta, lo siguiente que debemos hacer es evaluar críticamente los artículos obtenidos. CASP España ha diseñado unas plantillas que nos guían en este proceso de evaluación crítica. A pesar de que los requisitos de bondad metodológica de los estudios dependen del tipo de estudio de que se trate (es diferente un ensayo clínico que un estudio de cohortes sobre factores pronósticos, por ejemplo), en CASPe aprendemos que la evaluación debe hacerse en tres dimensiones: validez del estudio, magnitud de los resultados y aplicabilidad de los resultados.

Para facilitar el aprendizaje y sobre todo el uso clínico rutinario de los criterios de lectura crítica hemos elaborado unas plantillas con preguntas[24,25].

En general, las claves para evaluar la validez del estudio se encuentran en el párrafo de Material y Métodos de los artículos. Tal vez la parte de los artículos que menos acostumbramos leer. La experiencia nos muestra que la evaluación crítica de un artículo se realiza con gran rapidez si, tras una fase inicial de aprendizaje, practicamos con asiduidad (sesiones bibliográficas) la lectura crítica. Procuramos que las matemáticas necesarias para evaluar un artículo queden reducidas a un mínimo. Mínimo que cualquier médico puede utilizar con fluidez con un poco de práctica.

APLICACIÓN

Hasta el momento hemos planteado una pregunta PICO como consecuencia de una necesidad de conocimiento. Hemos realizado una búsqueda eficiente utilizando la estrategia 4S y hemos evaluado críticamente los artículos recuperados. En el mejor de los casos tendremos un artículo que responde a nuestra pregunta. El dilema ahora es aplicarlo a nuestro paciente. Para ello debemos considerar varios aspectos[26]:

- Aspectos biológicos: ¿existe alguna diferencia fisiopatológica en las características de la enfermedad de nuestro paciente que pueda disminuir la respuesta al tratamiento? o ¿tiene nuestro paciente alguna característica que pueda hacer que la respuesta sea diferente?
- Aspectos socioeconómicos: ¿será adecuada la adherencia al tratamiento de nuestro paciente? o ¿está disponible el tratamiento en condiciones similares a las ensayadas en el estudio?
- Aspectos epidemiológicos: ¿tiene el paciente alguna comorbilidad que puede condicionar los beneficios a obtener?

- Relación riesgo/beneficio asumible por el paciente[27]. Relación NNT a NNH. NNT es una forma de medir el efecto de una intervención: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un resultado no deseado. Cuanto menor sea este número, más eficaz es la intervención. NNH es una forma de medir los efectos adversos que toda intervención terapéutica conlleva: número de pacientes que hay que tratar para producir un efecto secundario no deseable. Cuanto menor sea este número más efectos secundarios muestra la intervención.
- La incorporación de los valores del paciente puede alterar sustancialmente la decisión sobre tratar o no tratar.

EVALUACIÓN

El quinto y último paso es la auto-evaluación. Se han sugerido algunos cuestionarios de autoevaluación[28] que contemplan los diferentes pasos en la práctica de la MBE. Se trata de una evaluación del proceso de la MBE, y no del resultado de salud del paciente.

ELABORACIÓN DE RESÚMENES ESTRUCTURADOS DEL PROCESO MBE

Aunque formalmente no se cita este apartado en el proceso de la atención sanitaria basada en la evidencia, la práctica nos ha enseñado que es un recurso extremadamente útil no sólo porque puede facilitar el trabajo futuro sino porque su papel en la enseñanza y evaluación es crucial.

A los resúmenes estructurados de los artículos que recuperamos en nuestra búsqueda de la evidencia (sobre una pregunta clínica específica) los denominamos CAT, acrónimo de *Critically Appraised Topic*, es decir, tema evaluado críticamente.

Una vez que hemos encontrado la mejor evidencia científica a nuestra pregunta, la hemos valorado críticamente y la hemos aplicado a nuestro paciente, nos enfrentamos todavía con 3 barreras adicionales:

1. Es muy fácil que cometamos errores en la realización de cálculos que afectan a la herramienta de la MBE, es decir: los cálculos estadísticos (como los intervalos de confianza, por ejemplo)
2. Con el transcurso del tiempo, fácilmente olvidamos las conclusiones de nuestra apreciación crítica.

3. Precisamos de un medio para hacer partícipes a los demás de nuestros hallazgos y conclusiones, no sólo para ayudarles, sino también para aprender de sus críticas

Los CAT tienen un soporte electrónico y fueron ideados por miembros del Servicio de Medicina Interna de la Universidad de Mc Master, en Canadá[29].

Los internistas de la Universidad de McMaster, inventaron los CAT como medio de compartir su aprendizaje clínico y para mejorar sus habilidades como instructores de la práctica clínica realizada bajo los fundamentos de la MBE. En Oxford, los estudiantes realizan CAT como parte de su formación, en el contexto de la MBE, cuando presentan pacientes ingresados en su Servicio. Del mismo modo, en nuestro hospital, los participantes en el curso de MBE de 12 semanas de duración tienen que elaborar, parar obtener su acreditación en MBE, un CAT mediante el cual demuestran el grado de conocimientos y habilidades adquiridas. Concisos y fáciles de llevar, los CAT han sido adoptados por otras instituciones, e incorporados a sus programas de educación. Dada la forma de realizarlos, pueden ser reproducidos ulteriormente por otros colegas.

Tratamos de que el CAT tenga un título declarativo. La estructura de un CAT es la siguiente:

Se compone de:

1. TITULO: da una respuesta declarativa a la pregunta.
2. ESCENARIO CLÍNICO: situación de un paciente determinado.
3. PUNTO CLAVE: cómo usar esta evidencia en la clínica.
4. ESTRATEGIA BUSQUEDA: qué BD se han interrogado y cómo.
5. LA EVIDENCIA: resumen del tipo de artículo con tablas resumen con medidas tipo NNT, LR, OR, etc.
6. COMENTARIOS
7. REFERENCIA
8. AUTOR
9. FECHA DE CADUCIDAD

Para estandarizar la estructura de los CAT hemos diseñado un programa informático que nos guía en su redacción y realiza los cálculos estadísticos por nosotros, evitando errores. Posteriormente son editados por el equipo editorial antes de su colocación en la web:

http://www.donostiaospitalea.org/MBE/CATS-basedatos2.asp

Se trata de una web de acceso libre, alojada en los servidores de nuestro hospital. Los CAT en esta web se catalogan por disciplina siguiendo la categorización que se emplea en *Clinical Evidence*. A esta web aportan su trabajo todos aquellos que lo desean: componentes del grupo de MBE-Gipuzkoa, participantes en el curso, o cualquier «MBEro» que así lo decida. Todas las aportaciones son bienvenidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1992; 268:2420-5.
2. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Epidemiología Clínica. Una ciencia básica para la Medicina Clínica*. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 1985
3. Fletcher RH, Fetcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology. The essentials*,2nd edition. Williams & Wilkins. Baltimore, 1988.
4. Feinstein AR. *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research*. WB Saunders. Philadelphia, 1985.
5. Emparanza JI. Medicina Basada En La Evidencia: Un Aprendizaje Imprescindible. *An Esp Pediatr* 2001; 55:397-399
6. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993; 270:2093-5.
7. Smith R. What clinical information do doctors need? *BMJ* 1996; 313:1062-8
8. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995; 123:A12-A13.
9. Glasziou P, Haynes B. The paths from research to improved health outcomes. *ACP J Club* 2005; 142:A8-10.
10. Freeman AG, Sweeney K. Why general practitioners do not implement evidence: qualitative study. *BMJ* 2001; 323:1-5.
11. Programa de habilidades en lectura crítica España, en: http://www.redcaspe.org/homecasp.asp. Accedido el 10 de Diciembre de 2006.
12. Desarrollo de Metodologías para la Aplicación y Gestión del Conocimiento en la Práctica Clínica. Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria, en: http://www.retics.net/. Acceso: 10 de diciembre de 2006.
13. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM*, 3rd edition. Elsevier. Edinburgh, 2005.
14. Richardson WS. Ask, and ye shall retrieve. *Evidence-Based Medicine* 1998; 3:100-1.
15. Haynes RB. Of studies, summaries, synopses, and systems: the «4S» evolution of services for finding current best evidence. *ACP J Club* 2001; 134:A11-3.
16. BMJ Clinical Evidence, en: http://www.clinicalevidence.com/ceweb/index.jsp Acceso: 10 de diciembre de 2006.
17. Acceso a las bases de datos de OVID contratadas por Osakidetza/Servicio Vasco de Salud, en: http://gateway-di.ovid.com/ Acceso: 10 de diciembre de 2006.
18. Putting Clinical Information into Practice, en: http://www.uptodate.com/ Acceso: 10 de diciembre de 2006.

19. A complete system for the web, the desktop and the PDA, en: http://www.infopoems.com/ Acceso: 10 de diciembre de 2006.
20. Best Evidence Topics, en: http://www.bestbets.org/ Acceso: 10 de diciembre de 2006.
21. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309:597-9.
22. Emparanza JI, Urreta I. La Revision Sistemática y El Meta-Análisis. *An Ped Cont* 2005; 3: 379-83.
23. Wilczynski NL, McKibbon KA, Haynes RB. Enhancing retrieval of best evidence for health care from bibliographic databases: calibration of the hand search of the literature. *Medinfo* 2001; 10:390-3.
24. Emparanza JI. *Manual de supervivencia CASPe.* Alicante, 2005.
25. Herramientas para Lectura Crítica, en: http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm Accedido el 10 de diciembre de 2006.
26. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB. Users' guides to the medical literature: XX. Integrating research evidence with the care of the individual patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 283: 2829-36.
27. Straus SE. Individualizing treatment decisions. The likelihood of being helped or harmed. *Eval Health Prof* 2002; 25:210-24.
28. Self Evaluation Tables, en: http://www.cebm.utoronto.ca/practise/evaluate/index.htm#top Acceso: 10 de diciembre de 2006
29. Sauve S, Lee HN, Meade MO, Lang JD, Farkouh M, Cook DJ, Sackett DL: The critically appraised topic: a practical approach to learning critical appraisal. *Ann Roy Soc Phys Surg Canada* 1995;28:396-8.

RELACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Sesión 1: Patología hipofisaria

Sesión 2: Repercusión en el crecimiento de endocrinopatías

Sesión 3: Genética

Sesión 4: Patología tiroidea

Sesión 5: Desarrollo puberal

Panhipopituitarismo

Roque Cardona Hernández
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife

Anamnesis: RN varón que ingresa en Neonatología por sufrimiento fetal. Es la primera gestación de madre de 18 años con AP de HTA. Peso de RN: 3.280 g. Talla: 50 cm; APGAR 2/4/5. En la exploración neonatal se pone de manifiesto aspecto distrófico, hipotonía marcada y micropene, apareciendo desde las primeras horas de vida, tendencia marcada a la hipoglucemia.

Exámenes complementarios: Se realizan en el período neonatal los siguientes estudios: Cortisol: < 1 mcg/dl; ACTH: < 16 pg/ml; FSH: > 0,5 mU/l; LH: < 0,8 mU/l; 17-OH-progesterona: 0,1 ng/ml; Testosterona: < 0,2 ng/ml; Hormona de crecimiento (en hipoglucemia): < 1,5 ng/ml; T3L: 0,89 ng/ml; T4L: 3,6 mcg/dl; TSH: 2,03 µU/ml; Insulinemia basal: < 3 µU/ml; Péptido C: < 3 µU/ml.

Diagnóstico: Panhipopituitarismo

Evolución: En el momento del diagnóstico comienza tratamiento con dosis sustitutivas de hidrocortisona y levotiroxina, cesando las hipoglucemias. Al alta se realiza determinación de GH tras estímulo de clonidina y GHRH, ambas con resultado deficitario. A la edad de 3 años comienza tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento, constatándose durante los primeros años de seguimiento buena respuesta al tratamiento. Durante el período de seguimiento posterior, se constata entorno social desfavorable que condiciona repetidos ingresos por descompensación hidroelectrolítica e hipoglucemia. A la edad de 4 años es diagnosticado de trastorno epiléptico, comenzando tratamiento con fenobarbital y posteriormente ácido valproico. En el momento actual a la edad de 17 años, presenta mala adaptación social con problemas de conducta habituales. Presenta una talla de 159 cm (P2, – 2,6 DS) y una VC de 2,6 cm (– 2,5 DS), con una edad ósea de 13 años y medio (PTA: 170,3 cm), un pene de 8 cm y testes de 1-2 ml, sin vello púbico ni axilar. Tratamiento actual: GH, hidrocortisona, levotiroxina y testosterona.

Discusión: El entorno social desfavorable en un paciente con panhipopituitarismo puede condicionar una mala adhesión al tratamiento hormonal sustitutivo y acarrear graves complicaciones.

Síndrome poliuria-polidipsia y diabetes mellitus tipo 1

Oscar Rubio Cabezas
Servicio de Endocrinología
Hospital Infantil Universitario «Niño Jesús». Universidad Autónoma. Madrid

Caso clínico: Una niña de 12 años y 11 meses presenta poliuria-polidipsia de 4-5 litros diarios desde un mes antes. Padece diabetes mellitus tipo 1 desde los 9 años y mantiene un control metabólico aceptable (HbA1c: 7-8%) con dosis de insulina en torno a 0,7 UI/kg/día. El cuadro actual no parece estar relacionado con hiperglucemia ni glucosuria. La exploración física es completamente normal (estadío IV de Tanner). Una prueba de restricción hídrica sugiere la existencia de diabetes insípida central:

	Basal (6 horas de restricción)	Tras 2 µg DDAVP s.c. (4 horas)
Densidad urinaria (g/ml)	1.004	1.016
Osmolalidad (mOsm/kg)	208	588

Aparte de la insulina, la paciente no recibe ningún otro fármaco. No refiere traumatismos craneales, intervenciones neuroquirúrgicas previas ni síntomas de enfermedad sistémica.

La RM hipotálamo-hipofisaria muestra un engrosamiento nodular del tallo hipofisario. Dado el pequeño tamaño de la lesión, no se efectúa biopsia. La histiocitosis de células de Langerhans o un disgerminoma son los diagnósticos más probables. Un mapa óseo no evidencia lesiones osteolíticas.

Se inicia tratamiento con desmopresina oral. Seis meses después, la RM no muestra cambios reseñables. No existen signos de hipofunción adenohipofisaria asociada.

Comentarios: La poliuria de los pacientes con diabetes mellitus mal controlada se acompaña de un aumento de la densidad y la osmolalidad de la orina secundarios a la glucosuria. La presencia de poliuria con orina diluida debe hacer sospechar una diabetes insípida asociada. Con la excepción del síndrome de Wolfram (DIDMOAD), la coexistencia de ambas enfermedades es muy poco frecuente.

Macroprolactinoma y amenorrea primaria

Jaime Cruz Rojo
Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital 12 de Octubre. Madrid

Niña de 14 años que consulta al endocrinólogo de zona por sobrepeso, amenorrea primaria y escaso desarrollo puberal sin otra sintomatología neurológica ni endocrina acompañante. Se efectuó estudio analítico (prolactina de 1.140 ng/ml); y una RMN(masa selar con extensión supraselar que comprime el quiasma óptico). Con el diagnóstico de probable macroprolactinoma se inició tratamiento con cabergolina y se remitió a la paciente a nuestro centro.

Antecedentes Familiares: Madre 46 años menarquia a los 14 años; talla 162 cm. Padre 49 años talla 165, pubertad a los 14 años.

Antecedentes personales: Embarazo normal. Parto a término PRN: 3,500 (P50); LRN: 52 (P75-90). Tuberculosis pulmonar a los 4 años tratada durante 9 meses.

Exploración física inicial: Peso: 73,3 Kg(+ 2,3DS); Talla: 161,5cm; IMC: 28,1 (+ 2,3DS). Obesidad troncular. Tanner I (T1-P4-A3), no acantosis, hirsutismo ni estrías. Exploración neurológica normal salvo papiledema.

Pruebas complementarias realizadas al diagnóstico: Hemograma y bioquímica normal. TSH, T4L, cortisol, ritmo de cortisol, cortisoluria 24 horas e IGF1 normales. Test de Procrin prepuberal (FSH máxima 1,9 mUI/ml; LH máxima 0,2 mUI/ml; estradiol 17 pg/ml). Alfafetoproteína y β-hCG normales. Edad ósea coincidente con edad cronológica.

Evolución: Se decidió tratamiento quirúrgico (hemihipofisectomía), confirmándose por anatomía patológica el *diagnóstico de macroprolactinoma.* Presentó diabetes insípida de forma transitoria. No ha hecho otros déficits hormonales. La pubertad comenzó espontáneamente a la edad de 14 años y 10 meses llegando a Tanner V 2 años-8 meses después. Se inició tratamiento con cabergolina 6 meses después de la cirugía por prolactina de 73 ng/ml. No ha presentado menarquia a pesar de tener valores de prolactina y estradiol normales, y un útero de morfología puberal.

Diabetes insípida central familiar

M. Torrabías, D. Yeste, M. Clemente, M. Gussinyé, A. Carrascosa
Unidad de Endocrinología Pediátrica y Medicina del Adolescente.
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

La diabetes insípida (DI) central familiar constituye una enfermedad hereditaria, pero no congénita, de carácter evolutivo y que suele iniciar manifestaciones clínicas en la primera infancia. Se presenta el caso de dos hermanas gemelas univitelinas de 5 años de edad, con padre afecto de DI pitresín-sensible, remitidas para estudio de enuresis primaria por presentar una respuesta normal a dos test de restricción hídrica. Debido a la progresión y empeoramiento de la sintomatología se inicia tratamiento con desmopresina nasal presentando oligoanuria y desaparición de la sed. Un nuevo test de restricción hídrica muestra una capacidad de concentración urinaria conservada (paciente 1: 745 mOsm/kg; paciente 2: 757 mOsm/kg). Tras la administración de desmopresina la osmolalidad urinaria se incrementa a 933 mOsm/kg y 864 mOsm/kg respectivamente, siendo diagnosticadas de DI central parcial. La resonancia magnética nuclear (RMN) en T1 muestra ausencia de la señal hiperintensa de la neurohipófisis. El estudio genético del gen de la vasopresina en el padre y las dos hermanas pone de manifiesto la mutación R51C en heterozigosis en el exón 2 de la neurofisina, confirmando la existencia de una DI central parcial familiar.

En conclusión, ante un paciente con síndrome poliuria-polidipsia en caso de obtener resultados compatibles con polidipsia primaria, estaría indicado el estudio genético si tenemos constancia de antecedentes familiares.

Panhipopituitarismo de diagnóstico neonatal

Marta Murillo Vallés
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

Recién nacido varón que ingresa a las horas de vida en la Unidad Neonatal por hipoglucemia y shock hipovolémico. Es fruto de una segunda gestación de padres sanos no consanguíneos que cursa sin incidencias. En la exploración física destaca, además de la afectación del estado general, un micropene. La analítica realizada muestra hipoglucemia (12 mg/dl) y deshidratación hipertónica (Na: 154 meq/l), con una osmolaridad urinaria máxima de 90 mosm/l, que se corrigen tras perfusión sueroglucosada endovenosa mantenida e intensa. En el estudio hormonal se aprecia un déficit múltiple (T4l 0,68 ng/dl, TSH 8,9 mUI/l, ACTH 5 pg/ml, LH 0,7UI/l, FSH 0,1UI/l; con cortisol de 1mcg/dl y GH de 1,6mcg/l en hipoglucemia). En la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral se identifica glándula y tallo hipofisario, presentando además, un hematoma subgaleal. Se diagnostica de panhipopituitarismo congénito con diabetes insípida, iniciándose tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, tiroxina y desmopresina.

A los 10 meses se realiza fondo de ojo objetivándose hipoplasia de papila óptica bilateral. Se repite la RMN cerebral a los dos años de vida, donde se aprecia una displasia septo-ótica. Presenta amaurosis bilateral.

Ingresa en múltiples ocasiones por descompensaciones hidroelectrolíticas graves.

Inicia tratamiento con GH a los 12 meses, suspendiéndose tras un año de tratamiento por aparición de hipertensión endocraneal con hidrocefalia que precisa la colocación de una válvula de derivación. La curva estatural es correcta pero presenta obesidad severa (IMC + 6,8SD).

La evolución neurológica es mala con un retraso psicomotor grave.

El estudio genético no ha hallado ninguna alteración en los genes estudiados (HESX-1, PIT-1, PROP-1).

Una causa rara de panhipopituitarismo

Montserrat Martín Alonso
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Varón de 16,3 años remitido por el Servicio de Neurocirugía por no haber iniciado signos puberales y por talla baja.

Entre sus antecedentes destaca que a los 7 años sufre un traumatismo craneoencefálico secundario a accidente de tráfico y por el que permanece en coma 1 mes. A los 14 años se realiza apendicectomía que en el postoperatorio cursa con hiponatremia e hipocloremia. Entre los antecedentes familiares no hay datos relevantes.

En la anamnesis destaca que el paciente refiere *astenia, hipoglucemia* en ayunas, *estreñimiento, termolabilidad, bradipsiquia,* cuadros periódicos de *dolor abdominal* con *vómitos, diarrea* y clínica de *poliuria-polidipsia.*

A la exploración física destaca: *talla: 159 cm, peso: 52 kg.* TA: 100/70 mmHg. Proporciones armónicas, piel seca, facies con hipertelorismo sin afectación de la línea media, cicatrices múltiples. Auscultación cardiorrespiratoria normal. FC: 60 lpm. Abdomen sin visceromegalias ni masas. No bocio. Volumen testicular: derecho: 1,5 ml, izquierdo: 1 ml. *Estadio Tanner I.* No pubarquia. Desarrollo escrotal normal para su situación prepuberal. Pene de 4-5 cm. Asimetría troncular.

Diagnóstico sindrómico: Sospecha de déficit de GH: IGF-BP3 disminuido, test de insulina y test de clonidina: respuesta patológica. Sospecha de defecto de gonadotropinas: prueba de estimulación con Gn RH: sin respuesta. Sospecha de hipotiroidismo: TSH reducida, T3 y T4 en el límite inferior de la normalidad, prueba de estimulación con TRH: no respuesta. Sospecha de insuficiencia suprarrenal: cortisol indetectable, ACTH baja, sodio y potasio bajos. Sospecha de diabetes insípida: osmolaridad plasmática alta, osmolaridad urinaria baja, prueba de restricción hídrica positiva.

Diagnóstico etiológico: *RM centrada en la zona hipotálamo-hipofisaria:* sección del tallo hipofisario y atrofia de la hipófisis: *SILLA TURCA VACÍA*.

Panhipopituitarismo congénito

Ignacio Diez López
Unidad de Endocrinología Infantil
Hospital de Txagorritxu. Vitoria

Varón RN que presenta hipoglucemia de 22 mg/dl.

En la exploración neonatal testes de 0,5 ml en bolsa escrotal y micropene de 2,1 cm. Los padres tienen una talla normal.

A su ingreso glucosa endovenosa y lactancia materna. El aporte de glucosa se suspende en el tercer día de vida reapareciendo la hipoglucemia, en esta ocasión asintomática, por lo que se reinstaura la perfusión de glucosa a 2,5-3,5 mg/Kg/hora hasta el 7º día de vida.

Estudio basal función endocrina:

PARÁMETRO	RESULTADO
TSH	4,9 mcU/ml
T4 libre	0,74 ng/dl
T3	1,51 ng/ml
FSH	< 0,1 UI/l
LH	< 0,1 UI/l
Testosterona	0,1 ng/ml

La RMN muestra una neurohipófisis ectópica con ausencia completa de tallo hipofisario y dudoso resto de adenohipófisis.

Con el diagnóstico de déficit hipofisario múltiple, se instaura tratamiento con tiroxina (25 mcg/día) y se añade hidrocortisona (10 mg/m^2/día) . En el primer mes de vida, se añadió tratamiento sustitutivo gonadotrópico con HCG y HMG (1.000 UI HCG y 75 UI HMG dos veces/semana) observando una mejoría notable del micropene.

Con 19 meses crecimiento deficiente y una prueba positiva de secreción de GH. Se inicia tratamiento con hormona de crecimiento (0,6 U/Kg/semana).

Actualmente recibe dosis sustitutiva (3,4 mcg/Kg/día). La dosis media de hidrocortisona requerida es 8-10 mg/m^2/día , y de hormona de crecimiento de 0,4-0,5 U/Kg/semana.

Se ha realizado estudio molecular del gen Pit1 –6 exones–, localizado en el cromosoma 3p11; y del gen PROP1 –3 exones–, en el cromosoma 5q33 sin observar mutaciones en los exones estudiados.

Déficit hormonal múltiple

Gracia M.ª Lou Francés
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Niña de un año, 2ª hija de padres consanguíneos sanos. Cesárea programada. Apgar 6/8. PRN: 3.400 g. Presenta 2 episodios de atragantamiento, por lo que es trasladado a nuestro centro. Llega con respiración superficial, apneas esporádicas, coloración cianótica central, presentando 2 crisis de mirada perdida, sudoración, bradicardia y movimientos paroxísticos flexo-extensores de las 4 extremidades de 1 min de duración, que se trató con fenobarbital.

Hemograma, coagulación, PCR, Rx tórax, ecografía transfontanelar, bilirrubina, equilibrio ácido-base: normales. Hemocultivo (–).

EEG: Actividad de fondo inestable, algo lentificada, en zona del hemisferio derecho, LCR: Cs. Totales 3.210, sin hematíes 10, cloruro 120, glucosa 0,41, proteínas 1,53, globulinas (+++). Cultivo (–).

Bioquímica: Glucosa de 52, colesterol 261 mg/dl, GGT 4.118 U/l amonio 198, lactato 57,4, aminoácido tirosina 156, resto normal. Beta-hidroxibutirato, ácidos grasos libres normales. Serología anti VHBs (+).

Cardiología: Ductus arterioso 14 mm, y CIA-OS 3 mm.

Acilcarnitinas en sangre: Aumentados los niveles de butirilcarnitina y ácido etilmalónico. Se envía biopsia de piel para descartar déficit de SCAD.

TAC craneal: pequeñas cantidades de sangre en arterias occipitales y subaracnoideas.

Función tiroidea: T3 0,42 ng/dl, T4 0,92, TSH 5,11 μUI/ml. Iniciamos tratamiento con L-tiroxina.

Cianosis coincidiendo con hipoglucemia, ACTH 5 pg/ml, cortisol 0,6 ng/dl. Insulina 2. Iniciamos tratamiento con hidroaltesona.

Posteriormente, con hipoglucemia de 24 mg/dl, GH: 0,12 ng/ml, IGF-1 < 10, IGF-BP3 0,42. Se inicia tratamiento con GH.

LH: 0,07, FSH: 0,05, Estradiol de 9 pg/ml

Prolactina de 3,15.

RMN hipofisaria: Hipoplasia hipofisaria, tallo muy alargado.

¿Se trata de un déficit hormonal múltiple de causa genética PROP-1 o un panhipopituitarismo secundario a hemorragia subaracnoidea?

Panhipopituitarismo

Cristina Rodríguez Dehli
Servicio de Pediatría
Hospital San Agustín. Avilés. Asturias

Introducción: La forma de presentación más frecuente de los defectos congénitos de la región hipofisaria es la talla baja por déficit de hormona de crecimiento (GH).

Caso clínico: Niño de 5 años que consulta por retraso armónico de la talla. Como antecedente personal destaca una ictericia colestásica. Su fenotipo y psiquismo son normales. Pesa 17 Kg (– 0,65 DS), mide 97cm (– 2,86 DS) y tiene una velocidad de crecimiento (VC) de 5 cm/año. Su edad ósea es de 2 años. La analítica general es normal y los anticuerpos antigliadina y antiendomisio negativos. Se solicitan valores hormonales basales: TSH 2,6 mIU/l, T_4L 1,2 ng/ml, prolactina 23 ng/ml, IGF-1 < 34 ng/ml. Las pruebas de estimulación múltiple hormonal (hipoglucemia insulínica, clonidina y luforán) dan una respuesta casi nula y el test de TRH tardía y mantenida. La resonancia magnética muestra una silla turca e hipófisis pequeñas y la gammagrafía un tiroides pequeño e hipocaptante. No se detectan mutaciones en los genes PIT1 ni PROP1.

Se inicia tratamiento con rhGH (0,2 mg/Kg/semana) y 6 meses después con L-tiroxina (50 mcg/día) tras evidenciar una T_4L de 0,64 ng/ml. A los 10,5 años presenta déficit de cortisol y ACTH, precisando tratamiento con hidraltesona (10 mg/m^2/día). Con 13,5 años se evidencian valores indosificables de gonadotropinas basales y tras estímulo en el test de luforán. Se induce la pubertad con HCG.

Actualmente (16 años) presenta: peso 65,8 Kg (– 0,07 DS), talla 170,5 cm (– 0,37 DS), VC 6,9 cm/año (+ 6,72 DS), testes de 6 y10 ml. G4 P4. Está a tratamiento sustitutivo con rhGH, levotiroxina, hidroaltesona, HCG y testosterona.

Comentario: En el seguimiento de los déficit de GH es importante valorar la posible aparición más tardía de otros déficit hormonales.

Hiperplasia suprarrenal congénita clásica por déficit de 21-OH de evolución atípica

A. Aguayo, A. Vela, I. Rica, P. Martul
Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

Motivo de consulta: Niño de 21días de vida. Deshidratación y pérdida de peso del 9% desde el nacimiento

Antecedentes personales y familiares: Embarazo normal, parto con ventosa. Peso 3.475 g. Longitud 53 cm. Padres sanos. Sin antecedentes de hermanos fallecidos en el período neonatal.

Exploración física: Peso 3.150 g y talla 53 cm. distrófico, palidez de piel y mucosas con signos de deshidratación. ACP: normal. Abdomen: normal. SNC normal. Testes en escroto, no hiperpigmentado.

Pruebas complementarias: Na 121 meq/l, K 8,9 meq/l, glucosa 74 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, urea 70 mg/dl, calcio 10,5 mg/dl, 17-OH-progesterona 224 ng/ml, renina > 165 ng/ml/h, testosterona 389 ng/dl, aldosterona 944 pg/ml. Resto de la analítica normal.

Evolución: Se inició la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico. Ante la sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita recibió hidrocortisona: 20 mg/kg/día endovenosa y luego oral, junto con 9 α-fluorhidrocortisona y ClNa. Estudio genético: se encontró una mutación puntual Gln318Stop en hemizigosis en el gen de la 21-hidroxilasa. La dosis media de hidrocortisona fue 14,02 ± 3,04 mg/m^2/día, 9 α-fluorhidrocortisona entre 0,05 y 0,15 mg/día. Hasta los 7 años presentó un control analítico y clínico aceptable con crecimiento adecuado, edad ósea similar a la cronológica, con una mediana de 17-OH-progesterona: 3,7 ng/ml (0,1-75 ng/ml). A partir de entonces su control ha sido muy lábil, la edad ósea se adelanta en tres años y la mediana de 17-OH-progesterona es de 32,35 ng/ml (1,2-255 ng/ml) simultáneamente la DHEA-S era indetectable o estaba dentro de límites normales. A la edad de 16,75 años se inició dexametasona: 0,5 mg/día. A pesar de ello el control analítico es malo. Su talla actual de 168 cm se corresponde con su talla diana.

Crecimiento y maduración ósea en pacientes hermanos tratados con glucocorticoides al diagnóstico de hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío

J. Lorenzo Guerra Diez, C. Luzuriaga Tomás
Unidad de Endocrinología Infantil
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción. Los glucocorticoides en pacientes con hiperplasia suprarrenal (H.S) deben conseguir un freno de la secreción androgénica y un crecimiento correcto. Está establecido en formas congénitas pero discutido en formas tardías.

Objetivo: Describir el crecimiento en formas tardías tratadas desde el diagnóstico.

Caso clínico: Dos hermanos diagnosticados de H.S forma tardía, Padre portador de mutación leve (Val281Leu) y madre de doble mutación severa (Ile172Asn-Gln318stop). Talla baja familiar. Talla diana 163,4 cm, SDS -1,71.

Caso Índice. Varón, pubarquia desde los 9,5 años, edad ósea (EO) aumentada en 2,5 años, testosterona, DHEA-S elevada y 17-OH-Progesterona basal 91 ng/ml, pico: 127 ng/ml. Recibe Hidroaltesona a dosis entre 11-20 mg/m^2/sc según control clínico, analítico y velocidad de crecimiento. Empeora la talla, pasando de SDS + 0,95 a – 0,33 (tabla1), Pico de velocidad de crecimiento (vdc): 8 cm/año con 12,44 años. La EO en 4 años avanzó 2,9, discreto empeoramiento del pronóstico de talla (PTF).

Edad	Dosis mg/m^2	17-OH-P	Talla	SDS talla	R P/T %	Edad ósea	VDC cm/año	PTF cm	Testes Pub
10,9	11,0	91	144,9	0,6			4,1		4 cc P 1-2
11,01	11,2		148,9	0,63	116	13	6	174,2	12cc P 1-2
12,01	13,69	46	151,8	0,75	121		6,2		
12,44	20,4	29	155,3	0,95	111	13,9	8	174,5	20-25 cc P 4
13,27	19,4	20	159,4	0,81	111	14,6	2,4	171,4	25 cc P 4
13,91	18,2	18,5	162,2	0,38	117		4,4		
14,55	15,2	23	163,5	–0,33	118	15,9	1,5	166,6	

2º Caso. Hermano afecto de la misma alteración genética del gen 21-OH. Pubarquia a los 8,5 años. Incremento de EO en 3 años, 17-OH-progesterona 71 ng/ml basal. Recibió hidroaltesona entre 8-16 mg/m^2/sc, según analítica y velocidad de crecimiento. La SDS de la talla pasa de + 0,4 a – 1,04 (tabla 2). Pico de vdc con 10,42 años de 11,5 cm/año. La EO en dos años ha avanzado 1 año con empeoramiento del pronóstico de talla.

Edad	Dosis mg/m^2	17-OH-P	Talla	SDS talla	R P/T %	Edad ósea	VDC cm/año	PTF cm	Testes Pub
8.8		71	132.6	0.4	142	11.6			2cc P1
9,3	**8**		135,6	0,4			3,6		
9,82	**8,6**	44	136,7	0,12	118	12,4	2,1		
10,42	**16**	30	138,6	– 0,07	132		11,5		
10,86		7,2	139	– 0,36		12,6	0,9	167,4	2cc P1-2
11,27	**16**	66	140,2	– 0,49	126		2,9		
11,69	**23,4**	4	141	– 0,68	131		1,9		
12,32	**15**		142,9	– 0,86			3		
12,58	**14,81**	12,4	143,7	– 0,94	133		3,1		
12,97	**14,9**	10,2	145,2	– 1,04	125	13,6	3,9	161	8-10 cc P 2

En ambos casos posteriormente, se añade mineralocorticoide para reducir dosis. En ambos ecografía testicular normal.

Conclusiones: Es difícil evaluar si el empeoramiento del crecimiento en estos niños es consecuencia del tratamiento con corticoides o es la evolución propia cuando existe un incremento de la maduración ósea junto con adelanto puberal. También hay que considerar que existe una baja talla familiar y el pronóstico de talla final se acerca a la talla diana. En nuestro caso si el cumplimiento de la medicación ha sido correcto, ha influido parcialmente en la evolución del nivel de 17-OH-progesterona.

Hipoglucemia y micropene

M.ª Elena Cabezas Tapia, Rafael Ruiz Cano
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Albacete. Albacete

Introducción: Presentamos un recién nacido (RN) con cianosis, hipoglucemia y micropene.

Caso clínico: RN varón que ingresa a las 10 horas de vida por cianosis e hipoglucemia (15mg/dl) Peso: 3.440 g, Longitud: 51 cm. Exploración física: micropene (1,1 cm), testes en escroto y resto normal. Exploraciones complementarias con G 28 mg/dl: GH 0,1 ng/ml, ACTH < 5,00 pg/ml y cortisol 1,5 mcg/dl. Al quinto día: TSH 3,29 mcU/ml, T4-L 1,12 ng/dl, LH < 0,07 mUI/ml, FSH < 0,05 mUI/ml, PRL 26,1 ng/ml y testosterona 1,9 ng/ml. A los 20 días de vida PRL 2,1 ng/ml, TSH 1,56 mcU/ml y T4-L 0,68 ng/dl. RNM: se visualiza hipoplasia de adenohipófisis con neurohipófisis ectópica. Cariotipo, fondo de ojo y ecografía abdominal normales. IGF-1 36,2 ng/ml e IGF-BP3 0,66 mcg/ml. Estudio genético (HESX1 y PROP1): negativo. Test de clonidina (6º mes): GH máxima 0,3 ng/ml.

Evolución y tratamiento: Se trató la hipoglucemia con glucosa endovenosa y con hidrocortisona. Posteriormente se asoció levotiroxina. A los 2 meses se administró un ciclo de testosterona depot. Por disminución paulatina de la velocidad de crecimiento se inició tratamiento con GHr al 10º mes (longitud p < 3). Ha presentado dos episodios de hipoglucemia, que requirieron ingreso, coincidiendo con infecciones. A los 3,5 años peso en P10 y longitud en P25.

Conclusiones: El déficit hormonal hipofisario múltiple suele presentarse progresivamente, a veces se diagnostica en RN como hipoglucemia asociada a micropene. El tratamiento hormonal, si precisa, se debe iniciar con hidrocortisona para evitar las crisis suprarrenales. Se vigilará estrechamente la aparición de otros defectos hormonales posteriores. El tratamiento con GHr se realizará cuando la talla sea <p3 o persistan las hipoglucemias a pesar del tratamiento con hidrocortisona.

Lactante que comienza con pubarquia

Pablo Prieto Matos
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Anamnesis: Mujer de 9 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés que acude a consulta por inicio de pelusilla en pubis que en los últimos tres meses ha ido aumentando en grosos y en cantidad.

Exploración física: Peso: 9.300 g (p75). Talla 74,3 cm (> p97). Alta para la talla de los padres. No bocio, no acantosis nigricans, no estrías. Desarrollo sexual: telarquia izq de 1,5 cm sin induración, pubarquia grado 3 con exudado vaginal, ligera hipertrofia de clítoris.

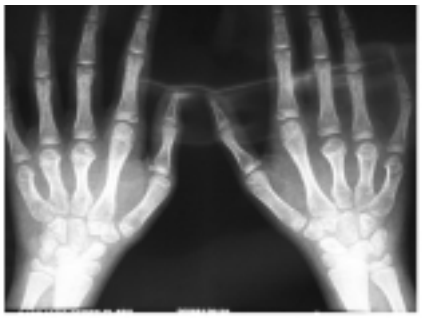
Pruebas diagnósticas: Hemograma y bioquímica: normal para su edad. LH 5,16 mU/ml. FSH 8,16 mU/ml. Estradiol 28,5 pg/ml. ACTH 35,7 pg/ml. Testosterona total < 0,5 ng/ml. Testosterona libre 0,24 pg/ml. 17 hidroxiprogésterona 1,29 ng/ml. DHEAs < 0,15 µg/ml. Cortisol 23,1 µg/ml. Radiografía de mano izquierda: compatible con una edad ósea de 18 meses. Ecografía abdominal normal. Test de Luforan: LH 8,4 mU/ml (basal), 52 mU/ml (40 minutos), 41 mU/ml (60 minutos). FSH 6 mU/ml (basal), 13 mU/ml (40 minutos), 13 mU/ml (60 minutos). RMN: describen un quiste de la pineal de 1 cm de diámetro, un quiste aracnoideo temporal derecho y un hamartoma hipotalámico.

Diagnóstico: Pubertad precoz central secundaria a hamartoma hipotalámico

Tratamiento y evolución: Se comienza tratamiento con triptorelina a una dosis inicial de 80-90 µg/kg cada 28 días. La dosis de medicación se ha ido ajustando de acuerdo a las exploraciones físicas y pruebas hormonales. La velocidad de crecimiento se situó en valores acordes a su edad. La edad ósea tiende ha acercarse a su edad cronológica, de manera que en el último control presenta una edad ósea de 30 meses y una edad cronológica de 21,5 meses. No ha habido cambios en la RMN.

Deleción 2q

Carolina Bezanilla López
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario La Paz. Madrid



Niña de 5 años con síndrome a filiar que presenta braquimetacarpia del tercer, cuarto y quinto dedo de las manos.

Características clínicas: Talla normal, sobrepeso, retraso mental, asimetría facial, apertura palpebral disminuida, pabellones auriculares asimétricos, mala implantación dentaria, mamilas hipoplásicas y separadas, hipotonía axial y de cintura escapular, hiperlaxitud e hipoplasia de labios menores.

Antecedentes personales: embarazo, parto y período neonatal normal. Crisis comiciales desde los cuatro meses hasta los dos años de edad. Retraso psicomotor.

Antecedentes familiares: sin interés.

Por la clínica y las pruebas complementarias se descartan cuadros en los que la braquimetacarpia constituye una de las características físicas: Síndrome de Turner, braquidactilia E, acrodisostosis, Lery Weill y la Osteodistrofia hereditaria de Albright.

Ante la ausencia de un diagnóstico se solicita un cariotipo de alta resolución en la que se aprecia la deleción terminal del brazo largo del cromosoma 2.

La deleción de 2 q debe plantearse ante una braquimetacarpia asociada a rasgos físicos y mentales como los de nuestro caso. Las características más comunes asociadas a esta alteración son el retraso mental, la obesidad y la braquimetacarpia.

Segundo feocromocitoma en paciente con síndrome de Vonhippel-Lindau y mutación en el Gen *VHL*

Gabriel Ángel Martos Moreno
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma. Madrid

Motivo de consulta: Niño de diez años y 6 meses de edad, remitido para valoración endocrinológica tras el hallazgo casual y extirpación de un feocromocitoma en la glándula suprarrenal izquierda, sin síntomas asociados.

Antecedentes: Poliposis no filiada en rama paterna. Sin antecedentes personales reseñables.

Exploración física: Buen estado general. Tensión arterial normal. Tanner I. Resto sin hallazgos relevantes.

Exámenes complementarios (posteriores a la intervención): Hemograma y bioquímica: normales. Función tiroidea, cortisol y esteroides suprarrenales: normales. Registro de tensión arterial y excreción de catecolaminas urinarias (24 horas): normales. Estudios moleculares: Gen *RET*: Normal. Gen *VHL* (3p25-p26): Mutación *missense* c167 C > T (Arg > Trp).

Evolución: Tras el hallazgo de la mutación, previamente descrita, se realizaron exámenes complementarios orientados hacia las alteraciones características del Síndrome de Von-Hippel-Lindau (fondo de ojo, resonancia magnética cráneoespinal, audiometría, electrocardiograma, ecografía testicular y colonoscopia) que fueron normales. El paciente presentó, durante su seguimiento episodios de dolor abdominal y sensación de giro de objetos, que no se correspondieron con ningún hallazgo patológico en los exámenes complementarios. A la edad de 17 años, presentó una reducción ponderal acusada, sin otros síntomas, hallándose una masa en la glándula suprarrenal derecha, asociada a un incremento de la excreción de noradrenalina urinaria (1314,8 µg/24 h; V.N. 15-100), estableciéndose el diagnóstico de sospecha de feocromocitoma.

Comentario: La presencia de determinadas mutaciones conocidas en el gen *VHL* se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de feocromocitoma, por lo que el diagnóstico molecular puede orientar el seguimiento clínico del paciente.

Hashitoxicosis como forma de presentación de tiroiditis de Hashimoto en tres pacientes

Jacobo Pérez Sánchez
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría
Hospital de Sabadell. Barcelona

Introducción: La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en niños. Puede debutar como bocio eutiroidal, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo franco y en raras ocasiones como hipertiroidismo.

La presencia de hipertiroidismo en pacientes diagnosticados de tiroiditis autoinmune se conoce como Hashitoxicosis y se debe a la liberación de hormona tiroidea por la destrucción inflamatoria del tiroides. Es una situación infrecuente en niños.

Casos clínicos: Se describe el caso de tres niñas de 12, 13 y 14 años. Dos de ellas consultaron por bocio y la tercera se controlaba en nuestro servicio por talla baja. Las tres presentaron hipertiroidismo con TSH entre 0.01 y 0.05 μU/ml y T4 libre o T3 libre discretamente elevadas. Ninguna presentó clínica evidente de hipertiroidismo. En todas ellas se detectaron anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina elevados (> 500 A U/ml y > 150 U/ml, respectivamente). Se estudió la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de la tirotropina (TSI), siendo negativa en las tres pacientes. Ninguna de las pacientes recibió tratamiento antitiroideo. En un período de 3 a 5 meses, dos de las pacientes evolucionaron a hipotiroidismo que requirió tratamiento sustitutivo y la otra paciente quedó eutiroidea

Comentarios: El hipertiroidismo es una forma de presentación de la tiroiditis de Hashimoto poco frecuente, además puede pasar desapercibido en muchos pacientes ya que suele ser asintomático.

Puede requerir tratamiento pero generalmente evoluciona espontáneamente hacia hipotiroidismo o eutiroidismo en pocos meses.

Tiroides ectópico con normofunción mantenida

Carmen Gutiérrez Regidor
Unidad de Metabolismo y Desarrollo-Endocrinología Pediátrica
Hospital General Universitario Gregorio Marañon. Madrid

Introducción: El tiroides ectópico es la causa más frecuente de hipotiroidismo primario congénito permanente y suele detectarse en el recién nacido.

Caso clínico: Niña de 9 años, remitida por hallar, en exploración rutinaria, masa faríngea sin otra sintomatología acompañante.

Antecedentes personales: No relacionados. TSH normal en el programa de detección precoz de hipotiroidismo congénito. Desarrollo psicomotor y escolarización normales.

Antecedentes familiares: No patología tiroidea conocida.

Exploración física: Normosómica y armónica. Peso: 47 kg (+ 3DS), Talla: 148 cm (+ 2DS), estadio de Tanner: A2, P3, S3. Masa redondeada de aspecto mucoso, de 3 cm de diámetro, en línea media de base de la lengua. Resto de exploración sin alteraciones.

Pruebas complementarias: Hemograma y bioquímica normales. T4 libre: 1,4 ng/dl (0,8-2,0), TSH: 7,5 μU/ml (0,5-4,5), anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina: Negativos. Tiroglobulina: 152 ng/ml (0,1-35,0). Gammagrafía con Tc-99: Acúmulo redondeado homogéneo del trazador en la base posterior de la lengua. TAC: Masa redondeada de 3 cm en base de lengua que ocupa casi la totalidad del espacio faríngeo. Interconsulta a Otorrinolaringología: Indica extirpación quirúrgica por el tamaño de la masa y riesgo de sangrado. Anatomía Patológica: Tiroides hiperplásico lingual con tejido coloide.

Tratamiento: Exéresis total mediante faringotomía suprahioidea. Tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina sódica oral (1,5 μg/kg/día) desde el postoperatorio inmediato.

Comentarios: El manejo terapéutico del tiroides ectópico de diagnóstico tardío requiere extirpación por oclusión local y/o posible presencia de carcinoma papilar en la glándula, a diferencia del diagnóstico neonatal que únicamente precisa L-tiroxina.

Tiroiditis autoinmune y enfermedad celíaca

Mercedes Gómez Manchón
Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Introducción: Paciente mujer de 10 años que ingresa por cuadro de hematuria macroscópica. Presenta, así mismo, hiperlipemia e hipertransaminasemia. Diagnosticada un mes antes de enfermedad celiaca, en tratamiento con dieta exenta de gluten.

Antecedentes personales: Estancamiento del crecimiento desde los 7 años. Diagnosticada de enfermedad celiaca a los $9_{11/12}$ años. Piel seca y caída de cabello en los últimos meses. Resto sin interés

Antecedentes familiares: Talla madre: 160 cm. Talla padre: 184 cm. Talla diana: 166 cm. No otros datos de interés para el caso.

Exploración física: Edad: 10 años; Peso: 29,5 kg; Talla: 124,7 cm ($p < 3$; – 2,01 DS)**.** No bocio. No dismorfias. Proporciones corporales normales. Fenotipo femenino normal. Tanner I (S1, P1, Aa). Resto normal.

Pruebas complementarias:

- Estudio hormonal:
  - GH tras ejercicio: basal 0,5 ng/ml; pico: 0.2 ng/ml; tras clonidina: basal 0,7 ng/ml; pico: 3 ng/ml
  - IGF1: 98 ng/ml; IGFBP3: 4 mcg/ml
  - TSH: > 100 nU/ml; T4L: < 0,4 ng/dl.
- Anticuerpos antitiroideos: positivos
- Anticuerpos antigliadina: positivos
- Inmunoglobulinas: IgA: 28 mg/dl; IgG e IgM normales
- Colesterol: 308 mg/dl (HDL: 49 ; LDL: 233).
- GTP: 213 U/l; GOT: 154 U/l; GGT: 17 U/l
- Edad ósea: 6 años para edad cronológica de $10_{1/12}$ años
- Ecografía tiroidea: glándula de patrón grosero sugestivo de tiroiditis. Imagen nodular hipoecoica en lóbulo izquierdo de 5 mm.
- Gammagrafía tiroidea: trazador de distribución regular y homogénea.

Evolución: La hematuria se resolvió a los 14 días presentando estudio analítico y de imagen normales. Con el diagnóstico de tiroiditis autoinmune con hipotiroidismo se inició tratamiento con levotiroxina a una dosis inicial de 100 mcg/día. Se evidenció una progresiva ganancia de talla, con una velocidad de crecimiento el primer año de 8,7 cm/año, alcanzando una talla final en el p25-50. Así mismo se produjo una normalización de los valores de transaminasas y colesterol. Inició el desarrollo puberal a los $10_{10/12}$ años, presentando la menarquia a los $13_{3/12}$ años.

Un caso infrecuente de pseudohermafroditismo masculino

Mireya Orío Hernández
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen: Niño de 3 meses remitido para estudio por ambigüedad genital.

Antecedentes personales: Discordancia prenatal entre sexo cromosómico (46 XY en amniocentesis) y sexo femenino en ecografía, sin otros antecedentes de interés.

Exploración física: Gónadas palpables en labios mayores, falo pequeño y orificio uretral hipospádico (Prader III). Resto normal.

Resumen de pruebas complementarias:

1. Ecografía abdominal: no restos müllerianos;
2. Cariotipo: 46 XY;
3. Eje hipófiso-gonadal, a los 3 meses de vida: Testosterona casi indetectable;
4. Test corto de HCG, a los 4 meses: escasa elevación de testosterona;
5. Test de Synachten, a los 8 meses: ACTH, progesterona, desoxicortisol y cortisol normales, discreta elevación de 17-OH-progesterona, y niveles muy disminuidos de testosterona, androstendiona y S-DHEA.
6. Respuesta a testosterona exógena IM (25 mg/4 semanas durante 4 meses): hiperpigmentación de labios mayores y aumento del volumen de gónadas y falo, con mayor frecuencia de erecciones.
7. Cistoscopia: uretra de aspecto masculino;
8. Biopsia gonadal bilateral: parénquima testicular con intensa disminución del índice de fertilidad tubular, hiperplasia de células de Leydig con intensa vacuolización citoplasmática y albugínea normal.
9. Estudio genético de 5 α reductasa tipo II y del receptor de andrógenos: normal.

Sospecha diagnóstica: Déficit de 17,20-desmolasa, cuyo gen está actualmente en estudio.

Actitud terapéutica: Corrección quirúrgica en sentido masculino, a los 15 meses.

Conclusión: La alteración de la biosíntesis de andrógenos es una causa infrecuente de pseudohermafroditismo masculino, que debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico etiológico.

PPC-Hamartoma

Larisa Suárez Ortega
Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Niña de 2 años de edad que inicia desarrollo mamario bilateral desde hace un año y aparición de vello axilar desde hace 7 meses. Presencia de vello pubiano desde siempre que ha ido en aumento.

Antecedentes familiares: Padres sanos y no consanguíneos. Talla paterna: 182 cm. Talla materna: 159 cm. Menarquia a los 13 años. Prima: menarquia a los 9 años

Antecedentes perinatales: Embarazo sin incidencias. Parto a término (39 semanas) eutócico. Peso al nacer: 3,450 g, longitud: 50 cm

Antecedentes patológicos: Bronquitis obstructivas. Niega la aplicación o ingesta de tratamiento hormonal

Exploración física: Buen estado general. No bocio. Talla: 99 cm (+ 3,5 SDS). Peso 17,8 Kg adecuado a edad estatural (P75). Perímetro craneal: 50,5 cm (+ 2 SDS). Velocidad de crecimiento: 6 cm/5 meses (+ 3,5 SDS). Abdomen sin masas. Genitales normales. Flujo vaginal presente. Tanner A2 P3 S3

Exámenes complementarios:

- *Radiografía lateral de cráneo:* normal
- *Radiografía de mano izquierda:* edad ósea de 5 años y 6 meses (+ 6,2 SDS)
- *Ecografía pélvica:* útero en anteversión de 30 × 19 mm
- *Analítica basal:* normal
  IGF-1: 419 ng/ml
  17-OH-Progesterona: 2,0 nmol/L
  Estradiol: 195 pmol/L
- *Test de LHRH:*

	0’	20’	90’	120’
FSH (UI/L)	4,9	18,6	18,9	20,6
LH (UI/L)	3,3	58,7	28,2	27,0

- *RNM de región hipotálamo-hipofisaria:* se evidencia pequeña masa redondeada exofítica supraselar y retroquiasmática compatible con Hamartoma hipotalámico.

Diagnóstico: Pubertad precoz central. Hamartoma hipotalámico. Se inicia tratamiento con Triptorelina depot: Decapeptyl® 3,75 mg intramuscular cada 28 días, con involución del desarrollo mamario. Los controles de RNM no evidencian cambios significativos. A los 9 años y 6 meses, con una talla de 152 cm y edad ósea de 11 años y 9 meses, se suspende tratamiento. Menarquia a los 11 años.

Pubertad precoz periférica en niña afecta de síndrome polimalformativo

Cristina González Niño
Unidad de Endocrinología Pediátrica y Medicina del Adolescente
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Caso clínico: Niña de 5 años de edad con síndrome BPES (blefarofimosis, ptosis, epicantus inverso) consulta por telarquia bilateral y pubarquia.

Examen físico: peso 15,4kg (– 1,4 DE), talla 95 cm (– 3,5 DE). Telarquia bilateral, P_2. Fenotipo característico de síndrome BPES.

Exploraciones complementarias: Test LHRH: LH y FSH basales < 0,1 UI/l, pico: 0,8 UI/l y < 0,1 UI/l, respectivamente. Andrógenos suprarrenales normales. Estradiol: 21,6 pg/ml. Ecografía pélvica: longitud uterina 32 mm, línea endometrial; ovarios voluminosos asimétricos de diámetro 5 cm, folículos prominentes. RMN pélvica: útero puberal; ovarios multiquísticos. Marcadores tumorales normales. Edad ósea: $2^{6/12}$ años. Serie esquelética: normal. Gammagrafía ósea: sin lesiones de displasia fibrosa. A los 5 meses de seguimiento hay involución espontánea de tejido mamario que un año después ($6^{6/12}$ años) reaparece. Ecografía pélvica: similar morfología uterina y ovárica. Estradiol: 25,6 pg/ml. Edad ósea progresa hasta 7 años. Se inicia tratamiento con tamoxifeno (10 mg/día), que se continúa hasta los $10^{7/12}$ años (EO 11ª), manteniendo regresión de la telarquia y sin episodios de sangrado vaginal. Las cifras de estradiol durante el tratamiento oscilaron entre 55 y 276 pg/ml. A los 11 años presenta menarquia espontánea y reaparición de tejido mamario. Los controles periódicos de DMO y bioquímica son normales.

Comentarios: La pubertad precoz periférica podría atribuirse a la secreción autónoma de estradiol por los quistes ováricos. El tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor estrogénico, resultó efectivo en la detención de las características sexuales secundarias, evitando la aceleración de la edad ósea, sin efectos adversos.

Convulsiones al iniciar tratamiento con tiroxina

Anna Fàbregas Martori
Unidad de Endocrinología Pediátrica y Medicina del Adolescente
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Niña de 10 años de edad que consulta por talla baja.

Antecedentes patológicos: Convulsión con hipoglicemia en el período neonatal inmediato.

Controlada en otro centro por talla baja desde los 5 años de edad (talla en el p10), con el siguiente estudio hormonal: cortisol: 3 µg/dL, ACTH: 23 pg/mL, IGF-I: 15 ng/mL, TSH: 4,45 mIU/L, T4L: 0,6 ng/dL. Se diagnosticó de hipotiroidismo y se inició tratamiento con tiroxina. Posteriormente, la paciente presentó convulsiones en forma de crisis de hipotonia, sudoración y desconexión del medio, por lo que se le inició tratamiento con carbamazepina sin mejoría de las crisis. La madre suspendió voluntariamente el tratamiento porque relacionó el inicio del tratamiento con tiroxina y las convulsiones.

Enfermedad actual: Está sin tratamiento y no ha presentado nuevas crisis.

Exploración física: Fenotipo normal, estadio Tanner 1, IMC: 18,9 y una talla en el p3 (gráfica Carrascosa)

Pruebas complementarias: 1. Test de hipoglicemia insulínica: Resultados basales: TSH: 7,4 mIU/l, T4L: 0,4 ng/dl, cortisol: 3,8 µg/dl, GH: 0,12 ng/dl, IGF-I: 3,6 ng/ml. Tras estimulación: glicemia: 24 mg/dl, cortisol: 8,3 µg/dl, GH: 0,3 ng/dl.

2. Test de estimulación de TSH con TRF: aumento de la TSH a los 120 minutos a 30 mIU/l

3. RM hipotálamo-hipofisaria: hipoplasia de la adenohipófisis, aplasia del tallo pituitario, neurohipófisis ectópica y heterotopias subependimarias occipitales bilaterales.

Orientación diagnóstica: panhipopituitarismo

Evolución y tratamiento: Se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (10 mg/sc/día) inicialmente y al cuarto día con tiroxina 50 mcg. La paciente no presentó crisis comiciales durante el tratamiento. En situación eutiroidea se le realizó una prueba de estimulación de GH con respuesta inferior a 1 ng/ml, por lo que se solicitó tratamiento con GH que fue concedido.

Actualmente, la paciente presenta una correcta velocidad de crecimiento, está en estadio de Tanner 3 espontáneamente y asintomática.

Comentarios: Este caso clínico demuestra la importancia de iniciar el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona en casos de panhipopituitarismo. Ya que si se inicia el tratamiento con tiroxina sin la hidrocortisona aumentamos el catabolismo y existe el riesgo de desarrollar crisis de hipoglicemia.

Este caso clínico también es de interés porque la paciente presenta un aceptable crecimiento a pesar de padecer dicha patología.

Tratamiento de hiperplasia suprarrenal congénita en un niño diagnosticado a los tres años de edad

Marta Martín Izquierdo, Cristina Azcona San Julián
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría
Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona

Introducción: el diagnóstico tardío de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) implica una aceleración del crecimiento y desarrollo puberal, que repercuten de forma negativa en la talla final.

Caso clínico: niño de 4,7 años diagnosticado a los 3 años de HSC forma virilizante simple (por mutación puntual Ile172Asn en hemizigosis en gen 21-hidroxilasa) que consulta por mal control. Al diagnóstico presentó pubarquia, aumento del tamaño del pene y del volumen testicular (6 ml) y edad ósea de 8,5 años (Greulich-Pyle). Inició tratamiento con hidrocortisona (15-18 mg/m^2/día) y fludrocortisona. A los 4,7 años presenta volumen testicular de 5 ml, longitud del pene de 7,5 cm, pubarquia grado 2 de Tanner y edad ósea de 11,5 años. Se asocia tratamiento con análogos de GnRH. Tras 14 meses, su estadio puberal es G2P3A1, sin cambios en volumen testicular, ni longitud de pene y la edad ósea es de 12,5 años.

Discusión: la administración de glucocorticoides a altas dosis, la excesiva producción de andrógenos suprarrenales por mal control de la enfermedad, su diagnóstico tardío y el desarrollo de pubertad precoz son responsables del detrimento de la talla final de los pacientes con HSC. Actualmente se estudia la posibilidad de asociar nuevas alternativas terapéuticas: administración de antiandrógenos e inhibidores de la aromatasa.

Sangrado vaginal en niñas prepuberales

Pilar Bahíllo Curieses
Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital Clínico Universitario. Valladolid

Introducción: La menarquia prematura aislada es una variante de pubertad precoz que ha sido descrita rara vez.

Caso 1: Niña de 3 años 11 meses, sin antecedentes de interés, que presenta sangrado vaginal autolimitado. Exploración física normal, ausencia de caracteres sexuales secundarios. Crecimiento estable. Edad ósea 3 años 1 mes. Exploraciones complementarias: Analítica sanguínea, urinaria y hemostasia normales. Frotis vaginal negativo. Marcadores tumorales negativos. TSH y T4 libre normales. FSH basal 2,2 mUI/ml, LH basal 0,42 mUI/ml, estradiol 8,9 pg/ml. Test de Procrin®: LH basal < 0,100 mUI/ml, 3 horas 3,33 mUI/ml, 24 horas 1,03 mUI/ml; FSH basal 1,6 mUI/ml, 3 horas 34,4 mUI/ml, 24 horas 9 mUI/ml. Ecografía abdominal: folículos en ovario derecho.

Caso 2: Niña de 2 años, sin antecedentes de interés, con sangrado vaginal autolimitado. Exploración física normal, ausencia de caracteres sexuales secundarios. Crecimiento estable. Exploraciones complementarias: analítica sanguínea, urinaria y hemostasia normales. Frotis vaginal negativo. Edad ósea 1 año 7 meses. TSH y T4 libre normales, LH basal 0,11 mUI/ml, FSH basal 1,10 mUI/ml, estradiol 21 pg/ml, PRL 5,55 ng/ml. Marcadores tumorales negativos. Ecografía abdominal: normal. Test de Procrin“: LH basal 0,11 mUI/ml, 3 horas 2,29 mUI/ml, 24 horas 0,37 mUI/ml; FSH basal 1,1 mUI/ml, 3 horas 58 mUI/ml, 24 horas 8,73 mUI/ml. A los 5 meses del primer episodio, presenta nuevo sangrado vaginal, con exploraciones física y complementarias normales.

Conclusión: La etiología de la menarquia prematura es desconocida, pudiendo estar implicados en la misma disruptores endocrinos ambientales como los estrógenos exógenos contenidos en productos cosméticos, farmacéuticos y en alimentos.